



CURSO DE ODONTOLOGIA

GABRIELA SALES DE JESUS

**QUIMIOTERAPIA COMO TRATAMENTO DE
OSTEOSSARCOMAS MAXILOFACIAIS: revisão de
literatura**
**CHEMOTERAPY AS TREATMENT OF MAXILOFACIAL
OSTEOSARCOMAS: a review of the literature**

**SALVADOR
2020**

GABRIELA SALES DE JESUS

**QUIMIOTERAPIA COMO TRATAMENTO DE
OSTEOSSARCOMAS MAXILOFACIAIS: revisão de
literatura
CHEMOTERAPHY AS TREATMENT OF MAXILOFACIAL
OSTEOSARCOMAS: a review of the literature**

Artigo apresentado ao Curso de Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientadora: Prof^a. Dra^a Silvia Regina de Almeida Reis

SALVADOR

2020

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 6 |
| 2. METODOLOGIA | 8 |
| 3. REVISÃO DE LITERATURA | 9 |
| 3.1 ASPECTOS CLÍNICOS, HITOLÓGICOS E IMAGINOLÓGICOS | 9 |
| 3.2 TRATAMENTO | 11 |
| 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 14 |

REFERÊNCIAS

ANEXOS

RESUMO

O osteossarcoma é uma neoplasia maligna de origem mesenquimal mais frequente em ossos longos, mas com ocorrência nos ossos gnáticos. Na região maxilofacial esta lesão representa cerca de 5% de todos os tumores ósseos. A etiologia do osteossarcoma permanece desconhecida, no entanto algumas condições ósseas pré-existentes podem estar relacionadas com o surgimento do tumor. O principal tratamento dos osteossarcomas da região maxilofacial é a excisão cirúrgica completa e o uso da quimioterapia para esses casos ainda é discutida. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura através de artigos publicados entre os anos de 2015 e 2020 sobre os principais aspectos clínicos, radiográficos, histopatológicos e tratamento do osteossarcoma da região maxilofacial com ênfase na quimioterapia neoadjuvante e/ou adjuvante. Observou-se que a dor, aumento do espaço periodontal e imagens radiográficas mistas com margens imprecisas são as características mais comuns dos osteossarcomas. Do ponto de vista histopatológico, o tipo osteoblástico é o mais frequente. A quimioterapia tem sido indicada em muitos casos clínicos da lesão antes e/ou após o tratamento cirúrgico. Através desta revisão da literatura concluiu-se que nem sempre os osteossarcomas da região maxilofacial compartilham aspectos comuns com os dos ossos longos e ainda é discutido a eficácia neoadjuvante e/ou adjuvante do tratamento quimioterápico para esta patologia.

PALAVRAS-CHAVE: Patologia bucal. Osteossarcoma. Cirurgia bucal

ABSTRACT

Osteosarcoma is a malignant neoplasm of mesenchymal origin that occurs most frequently in relation to others malignant tumors that affect the bones. The most affected sites by osteosarcoma are the long bones, however the incidence of this tumor in the maxillofacial bones is lower and represents about 5% of all cases of osteosarcomas. The etiology of these tumors remains unknown, however some pre-existing bone abnormalities may be related to the appearance of the neoplasm, such as Paget's disease, fibrous dysplasia and Werner syndrome. The main treatment of osteosarcomas of the maxillofacial region is the complete surgical excision of the tumor with safety margins, although the use of chemotherapy for these cases still under discussion. The purpose of this study was to conduct a literature review using articles published between the years 2015 and 2020, bringing epidemiological, clinical, imaginological and histological aspects of maxillofacial osteosarcoma, as well as discussing the use and effectiveness of chemotherapy as a neoadjuvant or adjuvant treatment for these tumors, concluding that although chemotherapy as a therapeutic modality of maxillofacial osteosarcomas is recommended by some authors only in certain specific situations, surgical excision of the tumor still remains the most important treatment for a favorable prognosis.

KEY-WORDS: Oral pathology. Osteosarcoma. Oral surgery

1 – INTRODUÇÃO

O osteossarcoma é um tumor mesenquimal maligno primário que se caracteriza pela produção de matriz osteóide ^{1, 2, 3, 4}. Representa aproximadamente 20% de todos os sarcomas e, com exceção das neoplasias plasmocitárias, são as neoplasias ósseas primárias mais comuns em relação a outros tumores ósseos malignos ^{2, 5, 6, 7}.

Os locais de maior acometimento dos osteossarcomas são os ossos longos; entretanto, cerca de 5% ocorrem nos maxilares, e tem uma incidência menor que um caso em 1,5 milhão de indivíduos por ano. São lesões que podem surgir *de novo* ou associado a várias outras anomalias ósseas pre-existentes, a exemplo da doença de Paget, displasia fibrosa, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Werner, exposição à radiação na região de cabeça e pescoço, osteocondromas múltiplos, enfarto ósseo, osteomielite crônica e a osteogênese imperfeita. ^{1, 2}

Quanto a sua ocorrência em ossos longos, o osteossarcoma atinge com maior frequência a tíbia, o fêmur e o úmero ^{5, 8, 9}, e a faixa etária prevalente nesses casos é entre a primeira e segunda décadas de vida ^{2, 7, 9, 10}.

Diferente dos osteossarcomas de ossos longos, aqueles localizados na região maxilofacial afetam com maior frequência pessoas com faixa etária mais alta, entre a terceira e quarta décadas de vida. No entanto cerca de 10% dos osteossarcomas dos ossos gnáticos ocorrem em pessoas com mais de 60 anos de idade ^{5, 6, 7, 9, 11}.

A mandíbula é mais afetada do que a maxila em uma proporção de 1,7 para 1. A maioria dos osteossarcomas localizados na mandíbula (60%) ocorre na região de corpo; outros locais frequentes são a sínfise, o ângulo da mandíbula, o ramo ascendente e a articulação temporomandibular. Há incidência quase semelhante de osteossarcomas que afetam a crista alveolar e o seio maxilar, e poucos casos são localizados no palato. Em relação ao sexo, observa-se uma ligeira predileção pelo gênero masculino em 60% dos casos ^{1, 4, 7}.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura com descrição dos aspectos clínicos, imaginológicos e histológicos do

osteossarcoma maxilofacial. Ademais, a eficácia da quimioterapia como tratamento neoadjuvante ou adjuvante dessa lesão também será revisado.

2 – METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão da literatura sobre o osteossarcoma com ênfase nos aspectos clínicos e tratamento. Efetuou-se uma busca de artigos em bases de dados computadorizadas, como Medline, Lilacs e Pub Med, os marcadores usados na pesquisa dos artigos foram “oral surgery”, “oral pathology” e “maxilofacial osteosarcoma”. A seleção inicial de estudos potenciais foi determinada pela leitura dos títulos e resumos de cada artigo identificado. A seleção final dos artigos foi realizada pelos autores depois da obtenção e leitura dos artigos completos. Os artigos utilizados foram selecionados, de acordo com suas datas de publicação, compreendendo o período do ano de 2015 até o ano de 2020.

3 – REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ASPECTOS CLÍNICOS, HISTOLÓGICOS E IMAGINOLÓGICOS

Os osteossarcomas da região maxilofacial e dos ossos longos apresentam características e comportamentos biológicos muitas vezes distintos^{8, 11}. As lesões localizadas nos ossos gnáticos são classificadas pelo seu local de origem, como do tipo central, surgindo na medula óssea; osteossarcoma superficial quando se origina em região justacortical. Essas lesões mais superficiais ainda apresentam subtipos como o osteossarcoma parosteal que se apresenta como um nódulo ósseo exofítico sem elevação do perióstio e nenhuma reação periosteal periférica e o osteossarcoma periosteal que aparece como uma lesão séssil que surge entre o córtex e a camada interior do perióstio e com reação periosteal. O tipo mais raro de osteossarcoma é o extraesquelético, proveniente de tecidos moles cuja origem ainda é muito discutida.⁵

Do ponto de vista clínico, o aumento rápido de volume é o sinal mais comum do osteossarcoma maxilofacial^{1, 4, 6, 7, 8}, no entanto outros sinais e sintomas podem estar associados como dor¹, deslocamento de unidades dentárias e obstrução nasal. A parestesia, um forte sinal de malignidade, é causada pela compressão ou infiltração dos nervos próximos à neoplasia⁶. O crescimento do osteossarcoma pode causar também alterações

oculares como proptose e diplopia. Geralmente, não é vista ulceração das mucosas até que a doença atinja um estágio avançado. A duração média dos sintomas antes do diagnóstico é de 3 a 4 meses.^{1,6}

Do ponto de vista imaginológico os osteossarcomas refletem o padrão irregular de crescimento, o efeito nas estruturas normais adjacentes e a quantidade de calcificação da neoplasia. Classicamente podem ser radiopacos, apresentar um misto de radiolucidez e radiopacidade ou uma lesão totalmente radiolúcida com bordas mal definidas^{2, 5, 6}. O padrão de “raios de sol” é encontrado em 25% dos casos e por essa razão não é uma característica exclusiva deste tipo de tumor². Em alguns casos o sinal de Garrington, alargamento simétrico do ligamento periodontal devido à infiltração tumoral nesse espaço, pode ser encontrado nos osteossarcomas maxilofaciais, mas é um achado radiográfico que também ocorre em outras lesões malignas.⁵

Quanto aos aspectos microscópicos, observa-se uma considerável variabilidade histológica, no entanto o critério histopatológico essencial é a produção de osteóide pelas células mesenquimais malignas. Podem ser divididos de acordo com a matriz produzida pelas células tumorais nos tipos osteoblásticos, condroblásticos ou fibroblásticos^{1, 2, 3, 4, 6, 7, 14}. No tipo osteoblástico as células neoplásicas se apresentam de variadas formas e tamanhos, grandes núcleos e muitas vezes desordenados. Já no condroblástico é possível observar células binucleadas e com grandes núcleos hipercromáticos. O tipo fibroblástico as células tumorais seguem um padrão fusiforme, com núcleos alongados e atípicos. Este último tipo histológico é o menos comum. É frequente ser observado apenas um padrão histopatológico, porém é possível que mais de um tipo seja encontrado em um mesmo tumor¹.

A análise imunohistoquímica é um método de identificação de antígenos, usado no diagnóstico de células tumorais e que se baseia na ligação específica entre anticorpos e antígenos, onde anticorpos reconhecem antígenos ligados a células tumorais e alteram sua coloração para identificação do câncer. Esse método tem papel limitado no diagnóstico de osteossarcomas devido à

heterogeneidade celular desse tumor, portanto a avaliação morfológica celular é o padrão ouro no diagnóstico histológico ⁶.

O índice de metástase dos osteossarcomas, quando ocorre na região maxilofacial, é de 20% a 30% ¹⁰ em comparação a uma taxa de 80% nos ossos longos ⁸. O prognóstico também é melhor e a sobrevida quando a neoplasia acomete os ossos da face é de até 20 anos ¹⁰.

3.2 TRATAMENTO

O tratamento de escolha do osteossarcoma dos ossos gnáticos é a ressecção cirúrgica. O uso exclusivo da quimioterapia e/ou radioterapia para essas lesões são discutíveis e geralmente são indicados como tratamento adjuvante e/ou neoadjuvante ^{7, 8, 11, 12, 15}. Quando a lesão é localizada em ossos longos, a quimioterapia como tratamento, independente se neoadjuvante ou adjuvante, aumenta a chance de sobrevida de 60% a 70%, resultado este que a tornou essencial no tratamento de osteossarcomas dessa região ^{7, 9, 11}.

Em 2016, Stavrakas *et al* ¹⁶ avaliaram 39 pacientes que se submeteram ao tratamento de sarcomas da região de cabeça e pescoço entre 1996 e 2012 e registraram as diversas modalidades de tratamento e os seus resultados. De acordo com a pesquisa, a quimioterapia neoadjuvante mostrou-se eficaz em reduzir o tamanho de tumores primários e também no auxílio ao tratamento cirúrgico. Os autores concluíram que a excisão cirúrgica associada a quimioterapia ainda são essenciais para o controle local do tumor e para alcançar um prognóstico mais favorável ¹⁶.

Um estudo realizado por Seng *et al* ⁷ em 2019 avaliou 55 pacientes diagnosticados com osteossarcoma na região maxilofacial entre 2000 e 2015, com o objetivo de verificar o melhor tratamento para o tumor. Todos os pacientes do estudo foram submetidos à ressecção cirúrgica do tumor, quimioterapia adjuvante e 5 deles também ao tratamento radioterápico pós-operatório. Não foi observado resultados significantes relacionados ao uso da quimioterapia ou da radioterapia e a ressecção cirúrgica completa do tumor mostrou-se como o fator prognóstico mais relevante ⁷.

Em 2017, Kimura *et al* ⁹ relataram um caso clínico de osteossarcoma mandibular tratado com ressecção cirúrgica e quimioterapia adjuvante e neoadjuvante. Após a primeira fase da quimioterapia neoadjuvante ser

administrada, o tumor não respondeu de forma satisfatória. O tratamento foi então suspenso e a paciente foi submetida à ressecção cirúrgica da lesão. Após 25 dias de pós-operatório, foi conduzida à quimioterapia adjuvante. Os resultados não conseguiram relacionar o tratamento quimioterápico com um melhor prognóstico, o que tornou a excisão cirúrgica o tratamento ideal do tumor ⁹.

Pesquisas realizadas recentemente, no ano de 2019, também mostraram que a quimioterapia como tratamento neoadjuvante em pacientes com osteossarcomas maxilofaciais não evidenciaram benefícios na redução do tamanho do tumor, e que a ressecção cirúrgica foi o melhor método terapêutico ^{17, 18}.

Em revisão sistemática realizada por Liang *et al* em 2017 ¹¹ no período de 1997 a 2016 de casos de pacientes diagnosticados com osteossarcoma maxilofacial, observou-se que a quimioterapia adjuvante mostrou maior sobrevida em pacientes que apresentavam margens positivas do tumor, recidiva ou tumores de alto grau ¹¹.

Boon *et al* ¹⁹ realizaram um estudo retrospectivo com pacientes diagnosticados com osteossarcoma maxilofacial no período de 1993 a 2013 com avaliação de 50 casos. A pesquisa mostrou sobrevida maior em geral de 66% em pacientes tratados com quimioterapia em relação a 51% nos indivíduos que não receberam esse tratamento. O estudo concluiu que pacientes com tumores de médio a alto grau, menores de 75 anos de idade e tratados cirurgicamente apresentaram um risco significativamente menor de recidiva tumoral quando a quimioterapia foi introduzida no plano de tratamento. Os autores reconhecem as limitações do estudo e o número insuficiente de casos avaliados, porém recomendam o uso adicional de quimioterapia em pacientes diagnosticados com osteossarcomas. ¹⁹ Esses fatores limitantes nas pesquisas sobre a eficácia da quimioterapia em osteossarcomas maxilofaciais também foram identificados por Chen *et al* ²⁰. Pontuaram que o número insuficiente de casos ainda continua sendo uma limitação no estabelecimento de resultados fidedignos sobre essa modalidade terapêutica. ²⁰

Apesar da quimioterapia ainda ser discutida na literatura como modalidade de tratamento e com resultados controversos, é unânime que a ressecção cirúrgica do tumor ainda representa o melhor e o mais eficiente

tratamento dos osteossarcomas maxilofaciais ^{1, 2, 7, 9, 11, 12, 15}. O grande desafio do tratamento cirúrgico do tumor é o estabelecimento das margens e também a alta complexidade anatômica da região maxilofacial devido ao caráter infiltrativo da lesão ^{7, 8, 9, 12, 14}. Daí o alto índice de recidiva do tumor e como consequência, as falhas no prognóstico, o que torna a excisão cirúrgica com margens de segurança um padrão recomendado, afim de que não haja células tumorais residuais que possam provocar a recorrência do osteossarcoma ^{1, 2, 7, 9, 12}.

4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

O osteossarcoma da região bucomaxilofacial é uma lesão maligna rara e agressiva. O principal tratamento para essa neoplasia continua sendo a excisão cirúrgica completa da lesão, mesmo com os desafios inerentes a essa modalidade. A literatura não é unânime quanto a eficácia do uso da quimioterapia neoadjuvante e/ou adjuvante associada ao tratamento cirúrgico quanto ao prognóstico e sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1- YAMAMOTO-SILVA Fernanda Paula, SILVA Brunno Santos de Freitas, BATISTA Aline Carvalho, MENDONÇA Elismauro Francisco de, PINTO-JÚNIOR Décio dos Santos, ESTRELA Carlos. Chondroblastic osteosarcoma mimicking periapical abscess. *J. Appl. Oral Sci.*; 25(4): 455-461. Disponível em : http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-77572017000400455&lng=en
- 2- Agrawal RR, Bhavthankar JD, Mandale MS, Patil PP. Osteosarcoma of Jaw with Varying Histomorphologic Patterns: Case Report. *Journal of Orthopaedic Case Reports* 2017 Jan-Feb;7(1):61-64.
- 3- Tomás-Amérigo José Ángel, Salvador-Coloma Carmen, Floría-García Luis Miguel, Baquero-Ruiz de la Hermosa M. Carmen. Osteosarcoma mandibular radioinducido. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* [Internet]. 2017 Mar [citado 2020 Jun 30] ; 39(1): 57-58. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582017000100057&lng=es.
- 4- Li BB, Zhang JY, Gao Y. Chondroblastic osteosarcoma arising in the maxilla mimicking the radiographic and histological characteristics of cemento-osseous lesions: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2017;6(5):733-736
- 5- Gupta S, Parikh S, Goel S. Parosteal osteosarcoma of mandible: A rare case report. *J Can Res Ther* 2018;14:471-4
- 6- ALQahtani D, AlSheddi M, Al-Sadhan R. Epithelioid Osteosarcoma of the Maxilla: A Case Report and Review of the Literature. *Int J Surg Pathol*. 2015;23(6):495-499.

- 7- Seng D, Wu J, Fang Q, Liu F. Prognosis of osteosarcomas in the mandible: 15-year experience of 55 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(1):e13875.
- 8- Lee RJ, Arshi A, Schwartz HC, Christensen RE. Characteristics and prognostic factors of osteosarcoma of the jaws: a retrospective cohort study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(5):470-477.
- 9- Kimura Y, Tomihara K, Tachinami H, et al. Conventional osteosarcoma of the mandible successfully treated with radical surgery and adjuvant chemotherapy after responding poorly to neoadjuvant chemotherapy: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):210. Published 2017 Aug 2. doi:10.1186/s13256-017-1386-0
- 10- Alves PM, de Arruda JAA, Arantes DAC, et al. Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in osteosarcomas of the jaws: a multicenter study. *Virchows Arch*. 2019;474(2):201-207.
- 11-Liang L., Zhang T., You Y., He Q., Fan Y., Liao G. An individual patient data meta-analysis on the effect of chemotherapy on survival in patients with craniofacial osteosarcoma. *Journal of The Sciences and Specialities of The Head and Neck* 2019 Jun, 41(6), 2016 – 2023.
- 12-Noguchi T, Sugiura Y, Okada N, et al. A modified preauricular and transmandibular approach for surgical management of osteosarcoma of the mandibular condyle within the masticator space and infratemporal fossa: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):58. Published 2019 Mar 12.

- 13-de Carvalho WRS, de Souza LL, Pontes FSC, et al. A multicenter study of oral sarcomas in Brazil. *Oral Dis.* 2020;26:43–52.
- 14-Kumar P, Surya V, Urs AB, Augustine J, Mohanty S, Gupta S. Sarcomas of the Oral and Maxillofacial Region: Analysis of 26 Cases with Emphasis on Diagnostic Challenges. *Pathol Oncol Res.* 2019;25(2):593-601
- 15- Miyashita, H., Yoshida, K., Soma, T., Kameyama, K., Sasaki, A., Hisaoka, M., Yazawa, M., Morioka, H., Takahashi, M., Nakagawa, T., & Kawana, H. (2018). Dedifferentiated parosteal osteosarcoma of the maxilla: a case report and review of the literature. *Journal of medical case reports*, 12(1), 235
- 16- Stavrakas M, Nixon I, Andi K, et al. Head and neck sarcomas: clinical and histopathological presentation, treatment modalities, and outcomes. *J Laryngol Otol.* 2016;130(9):850-859.
- 17-Kontio R, Hagström J, Lindholm P, et al. Craniomaxillofacial osteosarcoma - The role of surgical margins. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019;47(6):922-925.
- 18-Bouaoud, Jebrane & Beinse, Guillaume & Epailard, Nicolas & Amor-Sehlil, Melika & Bidault, François & Brocheriou, Isabelle & Hervé, Geneviève & Spano, Jean-Philippe & Janot, François & Boudou-Rouquette, Pascaline & Benassarou, Mourad & Schouman, Thomas & Goudot, Patrick & Malouf, Gabriel & Goldwasser, François & Bertolus, Chloé. (2019). Lack of efficacy of neoadjuvant chemotherapy in adult patients with maxillo-facial high-grade osteosarcomas: A French experience in two reference centers. *Oral Oncology.* 95. 79-86.
- 19-Boon E, van der Graaf WT, Gelderblom H, et al. Impact of chemotherapy on the outcome of osteosarcoma of the head and neck in adults. *Head Neck.* 2017;39(1):140-146.

20-Chen Y, Gokavarapu S, Shen Q, et al. Chemotherapy in head and neck osteosarcoma: Adjuvant chemotherapy improves overall survival. *Oral Oncol.* 2017;73:124-131.

ANEXO 1

Diretrizes para Autores

INSTRUÇÕES GERAIS

1. O manuscrito deverá ser escrito em idioma português, de forma clara, concisa e objetiva.
2. O texto deverá ter composição eletrônica no programa Word for Windows (extensão doc.), usando-se fonte Arial, tamanho 12, folha tamanho A4, espaço 1,5 e margens laterais direita e esquerda de 3 cm e superior e inferior de 2 cm, perfazendo um máximo de 15 páginas, excluindo referências, tabelas e figuras.
3. O número de tabelas e figuras não deve exceder o total de seis (exemplo: duas tabelas e quatro figuras).
4. As unidades de medida devem seguir o Sistema Internacional de Medidas.
5. Todas as abreviaturas devem ser escritas por extenso na primeira citação.
6. Na primeira citação de marcas comerciais deve-se escrever o nome do fabricante e o local de fabricação entre parênteses (cidade, estado, país).

ESTRUTURA DO MANUSCRITO

1. Página de rosto
 - 1.1 Título: escrito no idioma português e inglês.
 - 1.2 Autor(es): Nome completo, titulação, atividade principal (professor assistente, adjunto, titular; estudante de graduação, pós-graduação, especialização), afiliação (instituição de origem ou clínica particular, departamento, cidade, estado e país) e e-mail. O limite do número de autores é seis, exceto em casos de estudo multicêntrico ou similar.
 - 1.3 Autor para correspondência: nome, endereço postal e eletrônico (e-mail) e telefone.
 - 1.4 Conflito de interesses: Caso exista alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que possa gerar conflito de interesses, esta possibilidade deve ser informada. Observação: A página de rosto será removida do arquivo enviado aos avaliadores.
2. Resumo estruturado e palavras-chave (nos idiomas português e inglês)

2.1 Resumo: mínimo de 200 palavras e máximo de 250 palavras, em idioma português e inglês (Abstract). O resumo deve ser estruturado nas seguintes divisões: - Artigo original: Objetivo, Metodologia, Resultados e Conclusão (No Abstract: Purpose, Methods, Results, Conclusions). - Relato de caso: Objetivo, Descrição do caso, Conclusão (No Abstract: Purpose, Case description, Conclusions). - Revisão de literatura: a forma estruturada do artigo original pode ser seguida, mas não é obrigatória.

2.2 Palavras-chave (em inglês: Key words): máximo de seis palavras-chave, preferentemente da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) ou do Index Medicus.

3. Texto

3.1 Artigo original de pesquisa: deve apresentar as seguintes divisões: Introdução, Metodologia (ou Casuística), Resultados, Discussão e Conclusão.

- Introdução: deve ser objetiva e apresentar o problema, justificar o trabalho e fornecer dados da literatura pertinentes ao estudo. Ao final deve apresentar o(s) objetivo(s) e/ou hipótese(s) do trabalho.

- Metodologia (ou Casuística): deve descrever em seqüência lógica a população/amostra ou espécimes, as variáveis e os procedimentos do estudo com detalhamento suficiente para sua replicação. Métodos já publicados e consagrados na literatura devem ser brevemente descritos e a referência original deve ser citada. Caso o estudo tenha análise estatística, esta deve ser descrita ao final da seção. Todo trabalho de pesquisa que envolva estudo com seres humanos deverá citar no início desta seção que o protocolo de pesquisa foi aprovado pela comissão de ética da instituição de acordo com os requisitos nacionais e internacionais, como a Declaração de Helsinki. O número de registro do projeto de pesquisa na Plataforma Brasil/Ministério da Saúde ou o documento de aprovação de Comissão de Ética equivalente internacionalmente deve ser enviado (CAAE) como arquivo suplementar na submissão on-line (obrigatório). Trabalhos com animais devem ter sido conduzidos de acordo com recomendações éticas para experimentação em animais com aprovação de uma comissão de pesquisa apropriada e o documento pertinente deve ser enviado como arquivo suplementar.

- Resultados: devem ser escritos no texto de forma direta, sem interpretação subjetiva. Os resultados apresentados em tabelas e figuras não devem ser repetidos no texto.

- Discussão: deve apresentar a interpretação dos resultados e o contraste com a literatura, o relato de inconsistências e limitações e sugestões para futuros estudos, bem como a aplicação prática e/ou relevância dos resultados. As inferências, deduções e conclusões devem ser limitadas aos achados do estudo (generalização conservadora).

Conclusões: devem ser apoiadas pelos objetivos e resultados.

3.2 Relatos de caso: Devem ser divididos em: Introdução, Descrição do(s) Caso(s) e Discussão.

4. Agradecimentos: Devem ser breves e objetivos, a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. O apoio financeiro de organização de apoio de fomento e o número do processo devem ser mencionados nesta seção. Pode ser mencionada a apresentação do trabalho em eventos científicos.

5. Referências: Deverão respeitar as normas do International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Group), disponível no seguinte endereço eletrônico: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

a. As referências devem ser numeradas por ordem de aparecimento no texto e citadas entre parênteses: (1), (3,5,8), (10-15).

b. Em citações diretas no texto, para artigos com dois autores citam-se os dois nomes. Ex: "De acordo com Santos e Silva (1)...". Para artigos com três ou mais autores, cita-se o primeiro autor seguido de "et al.". Ex: "Silva et al. (2) observaram...".

- c. Citar, no máximo, 25 referências para artigos de pesquisa, 15 para relato de caso e 50 para revisão de literatura.
- d. A lista de referências deve ser escrita em espaço 1,5, em sequência numérica. A referência deverá ser completa, incluindo o nome de todos os autores (até seis), seguido de “et al.”.
- e. As abreviaturas dos títulos dos periódicos internacionais citados deverão estar de acordo com o Index Medicus/ MEDLINE e para os títulos nacionais com LILACS e BBO.
- f. O estilo e pontuação das referências devem seguir o formato indicado abaixo

Artigos em periódicos:

Wenzel A, Fejerskov O. Validity of diagnosis of questionable caries lesions in occlusal surfaces of extracted third molars. *Caries Res* 1992;26:188-93.

Artigo em periódicos em meio eletrônico:

Baljoon M, Natto S, Bergstrom J. Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss. *J Clin Periodontol* [serial on the Internet]. 2005 Jul [cited 2006 June 12];32:789-97. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051X.2005.00765.x>

Livro:

Paiva JG, Antoniazzi JH. *Endodontia: bases para a prática clínica*. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas; 1988.

Capítulo de Livro:

Basbaum AI, Jessel TM, The perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of neural science*. New York: McGraw Hill; 2000. p. 472-91.

Dissertações e Teses:

Polido WD. A avaliação das alterações ósseas ao redor de implantes dentários durante o período de osseointegração através da radiografia digital direta [tese]. Porto Alegre (RS): Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 1997.

Documento eletrônico:

Ueki N, Higashino K, Ortiz-Hidalgo CM. Histopathology [monograph online]. Houston: Addison Books; 1998. [Acesso em 2001 jan. 27]. Disponível em <http://www.list.com/dentistry>.

Observações: A exatidão das citações e referências é de responsabilidade dos autores. Não incluir resumos (abstracts), comunicações pessoais e materiais bibliográficos sem data de publicação na lista de referências.

6. Tabelas: As tabelas devem ser construídas com o menu “Tabela” do programa Word for Windows, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos na ordem de citação no texto (exemplo: Tabela 1, Tabela 2, etc) e inseridas em folhas separadas após a lista de referências. O título deve explicativo e conciso, digitado em espaço 1,5 na parte superior da tabela. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta seqüência: *, †, ‡, §, ||, **, ††, ‡‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, nem usar espaços para separar colunas. O desvio-padrão deve ser expresso entre parênteses.

7. Figuras: As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, quadros, etc) serão consideradas como figuras. Devem ser limitadas ao mínimo indispensáveis e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos segundo a ordem em que são citadas no texto (exemplo: Figura 1, Figura 2, etc). As figuras deverão ser inseridas ao final do manuscrito, após a lista das legendas correspondentes digitadas em uma página única. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive as abreviaturas existentes na figura.

a. As fotografias e imagens digitalizadas deverão ser coloridas, em formato tif, gif ou jpg, com resolução mínima de 300dpi e 8 cm de largura.

b. Letras e marcas de identificação devem ser claras e definidas. Áreas críticas de radiografias e microfotografias devem estar isoladas e/ou demarcadas. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

c. Partes separadas de uma mesma figura devem ser legendadas com A, B, C, etc. Figuras simples e grupos de figuras não devem exceder, respectivamente, 8 cm e 16 cm de largura.

d. As fotografias clínicas não devem permitir a identificação do paciente. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatório o envio de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação.

e. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, e devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos.

f. OS CASOS OMISSOS OU ESPECIAIS SERÃO RESOLVIDOS PELO CORPO EDITORIAL