

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

CENTRO DE CIENCIAS DA SAÚDE

CURSO DE ODONTOLOGIA

Marina Bandeira Dolacio e Thayla Huber Antes

**A ENTREGA LOCAL DE BISFOSFONATOS INFLUENCIA A
OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DE TITÂNIO? UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Santa Maria, RS

2016.

Marina Bandeira Dolacio e Thayla Huber Antes

**A ENTREGA LOCAL DE BISFOSFONATOS INFLUENCIA A
OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DE TITÂNIO? UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de graduação apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **cirurgião-dentista**.

Orientadora: Prof^{fa} Dr^a Magáli Beck Guimarães

Santa Maria, RS

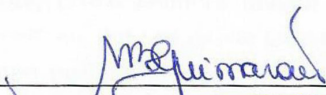
2016.

Marina Bandeira Dolacio e Thayla Huber Antes

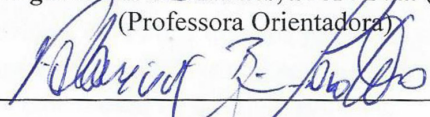
**A ENTREGA LOCAL DE BISFOSFONATOS INFLUENCIA A
OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DE TITÂNIO? UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Odontologia da Universidade Federal
de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito
parcial para obtenção do grau de **cirurgiã-
dentista**.


Aprovado em 01 de julho de 2016:



Magali Beck Guimarães, Profª. Dra. (UFSM)
(Professora Orientadora)



Fabrício Batistin Zanatta, Prof. Dr. (UFSM)



Mariana Marquezan, Profª. Dra. (UFSM)

Diego Segatto Blaya, Prof. Dr (UFSM)
(Suplente)

Santa Maria, RS

2016

AGRADECIMENTOS – Marina Bandeira

Gostaria de agradecer primeiramente aos meus pais, *Deyse e Julio*, meus maiores exemplos, meu eterno suporte, que independente de qualquer situação estiveram ao meu lado. Obrigada pelo apoio incondicional, por todo o esforço que me trouxe aqui, sem vocês nada disso seria possível e eu não conseguiria seguir em frente. Palavras não são suficientes para expressar meu amor e admiração por vocês. Agradeço também ao meu irmão, *Guilherme*, por ser meu grande amigo, minha ajuda, meu companheiro para todas as horas.

Agradeço minha *família* pelo apoio, por me ajudarem sempre que precisei, para me alegrar em todas as situações, e também como um consolo em momentos difíceis.

À todos os meus *amigos verdadeiros*, alguns perto, outros longe, que fizeram minha vida tão divertida, me aconselhando, me fazendo rir, sempre ao meu lado para o que precisasse. Obrigada por tudo que passamos juntos, vocês são os irmãos que eu escolhi para a vida.

Aos meu namorado *Augusto*, pela paciência, por ser essa pessoa positiva, que me encoraja sempre que necessário, me mostra o lado bom de qualquer coisa, torna meus dias coloridos e me dá suporte em todos os momentos. Você me mostra a cada dia que o amor é muito mais do que imaginei.

À nossa orientadora, Prof.^a Doutora Magali Beck Guimarães, por nosso encontro quando voltamos do intercâmbio, por nos passar todo o seu conhecimento, por nossa amizade, pela ajuda no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e incentivos. Você é um exemplo profissional e pessoal no qual pretendo me espelhar em minha carreira.

À todos os professores da UFSM que nos passaram todo seu conhecimento e prática clínica, sempre nos mostrando como devemos ser corretos e humanos em nossa profissão, sempre preocupados com o bem-estar de qualquer paciente.

AGRADECIMENTOS – Thayla Huber Antes

À *minha família*, pelos bons exemplos dados e pelo apoio em todas as minhas escolhas, auxiliando tanto na minha formação pessoal quanto profissional.

Aos meus pais, *Luis Roberto e Marli*, por terem feito o melhor pela minha educação e por sempre terem sido grandes exemplos. Os princípios que me passaram e o amor incondicional que me deram foram fundamentais. Agradeço também à minha irmã, *Laura*, por estar sempre ao meu lado, por me ouvir, apoiar, ajudar e por me fazer querer ser cada vez melhor, através do exemplo de pessoa que é. A minha gratidão a vocês não cabe em palavras.

De maneira especial, à *minha mãe, Marli*, que sempre foi minha maior incentivadora e que sempre tornou tudo possível, que acompanhou o início da realização deste trabalho e que, onde quer que esteja, certamente está radiante com a finalização do mesmo. Tua partida me deixou sem rumo, destruiu meu coração, mas também me fez mais forte e se agora sigo em frente e concluo mais uma etapa, é por ti e para ti.

À *todos os meus amigos*, por terem tornado minha vida mais leve. O carinho, companheirismo e apoio que me passam todos os dias são fundamentais. Perto ou longe, obrigada por estarem disponíveis sempre que preciso.

À nossa orientadora, *Magáli Beck Guimarães*, por todo empenho dedicado a este trabalho e por tê-lo tornado possível. As orientações nas clínicas e neste TCC não transmitiram apenas conhecimentos práticos e teóricos, mas também pessoais e profissionais. Agradeço por toda compreensão e ajuda, principalmente nos últimos meses. Além de uma orientadora, ganhei uma amiga.

À *todos os professores* do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Santa Maria, por sempre repassarem seus conhecimentos com maestria, formando profissionais capacitados e qualificados.

À *Universidade Federal de Santa Maria*, por ter oportunizado a realização desta graduação.

RESUMO

A ENTREGA LOCAL DE BISFOSFONATOS INFLUENCIA A OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DE TITÂNIO? UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

AUTORAS: Marina Bandeira Dolacio e Thayla Huber Antes

ORIENTADORA: Prof^a Dra^a Magáli Beck Guimarães

O objetivo do presente estudo foi revisar sistematicamente a influência do uso local de bisfosfonatos na osseointegração de implantes de titânio, em humanos. Para isso, uma busca nas bases de dados das ciências da saúde (The Cochrane Library, Pubmed-MEDLINE, ISI Web of Knowledge e SCOPUS) e literatura cinza (SIGLE OpenGrey) foi realizada, incluindo artigos publicados até maio de 2016. Ao todo, 673 artigos foram encontrados e, após a remoção dos duplicados, 396 tiveram seus títulos e resumos avaliados. Seis estudos tiveram seu texto lido por completo e, destes, 3 preencheram os critérios de inclusão. Cada artigo incluído na análise foi submetido a uma avaliação de qualidade e nível de evidência, e seus dados extraídos e tabulados. Apesar das diferenças metodológicas, todos os artigos apresentaram resultados positivos de osseointegração quando do uso local de um bisfosfonato - os autores relatam maior estabilidade e taxa de sobrevivência dos implantes e menor perda óssea periimplantar, quando comparados aos implantes do grupo controle. A partir desta revisão sistemática, conclui-se que o uso local de um bisfosfonato favorece a osseointegração de implantes de titânio em humanos. Apesar disso, sugere-se uma maior padronização metodológica e controle de vieses em pesquisas futuras, a fim de permitir que evidências mais fortes possam ser geradas.

Palavras-chave: Bisfosfonatos. Osseointegração. Implantes Dentários.

SUMÁRIO

ARTIGO – A entrega local de bisfosfonatos influencia a osseointegração de implantes de titânio? Uma revisão sistemática (Página de título)

Abstract

1. Introdução	10
2. Materiais e métodos	11
2.1 Pergunta focada	11
2.2 Critérios de inclusão	12
2.3 Critérios de exclusão	12
2.4 Estratégia de busca	13
2.5 Seleção dos estudos	13
2.6 Avaliação da qualidade dos estudos	14
2.7 Coleta e apresentação dos dados	14
3. Resultados	14
4. Discussão	16
Referências Bibliográficas	21
Tabelas	25
Figuras	32
Anexo – Normas do periódico International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	33

ARTIGO

A entrega local de bisfosfonatos influencia a osseointegração de implantes de titânio? Uma revisão sistemática.

Marina Bandeira Dolacio^a, Thayla Huber Antes^a, Mariana Marquezan^b, Magáli Beck Guimarães^c.

^a Aluna da Graduação, Curso de Odontologia, Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

^b Professora Adjunta, Curso de Odontologia, Departamento de Estomatologia, Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

^c Professora Adjunta, Curso de Odontologia, Departamento de Odontologia Restauradora, Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Curso de Odontologia, Departamento de Odontologia Restauradora. Rua Floriano Peixoto, 1184 - Centro, Santa Maria - RS, 97015-372.

Autor correspondente:

Thayla Huber Antes

Rua Tuiuti, 1741, 201, 97015-663, Santa Maria/RS, Brasil.

Telefone: +55 559198-6901

E-mail: antesthayla@gmail.com

Bisfosfonato local e osseointegração.

Keywords: Bisphosphonates. Osseointegration. Dental Implants.

ABSTRACT

The aim of this study was to systematically review the influence of local delivered bisphosphonates on osseointegration of titanium implants in humans. For this, a search in health sciences databases (The Cochrane Library, PubMed-MEDLINE, ISI Web of Knowledge and SCOPUS) and grey literature (SIGLE Open Grey) was performed, including articles published until May 2016. A total of 673 articles were found and, after removing the duplicates, 396 had their titles and abstracts reviewed. The complete text of six studies was read and, of these, three met the inclusion criteria. Each article included in the analysis was submitted to a quality evaluation and level of evidence, and their data were extracted and tabulated. Despite the methodological differences, all articles presented positive results of osseointegration when a local bisphosphonate was used - the authors report greater stability and better survival rate of the implants and a reduced peri-implant bone loss when compared to the control groups. According to this systematic review, it was concluded that the local use of a bisphosphonate seems to benefit the osseointegration of titanium implants in humans. Nonetheless, it is suggested a greater standardization and methodological bias control in future researches in order to allow that stronger evidences might be produced.

Keywords: Bisphosphonates. Osseointegration. Dental Implants.

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento científico de áreas como a Ortopedia e Traumatologia Médica, bem como a Implantodontia vêm facilitando e disseminando o uso de implantes metálicos osseointegráveis como opção terapêutica na busca de restabelecimento das funções perdidas por traumatismos, amputações, deficiências físicas¹, perdas ou agenesias dentárias². Apesar da disseminação de métodos de prevenção em Medicina e Odontologia, e do avanço das especialidades reabilitadoras, sequelas advindas desses problemas ainda são uma realidade muito prevalente, principalmente na população idosa³. Por apresentarem patologias como osteoporose, reabsorções ósseas, diabetes e doenças cardiovasculares; e estes serem fatores que influenciam diretamente na osseointegração, é esperado que estes pacientes tenham menores índices de sucesso na terapia reabilitadora, além de possuírem fisiologicamente, em função do processo de envelhecimento, uma menor resposta cicatricial⁴. Neste contexto, novas tecnologias e materiais vêm sendo pesquisadas para promover, facilitar e/ou acelerar a osseointegração, principalmente com o objetivo da instalação imediata da prótese^{5,6}.

Os bisfosfonatos surgem neste contexto por serem substâncias biomoduladoras da resposta óssea, que agem inibindo a atividade de osteoclastos, podendo influenciar positivamente na formação e remodelação óssea^{7,8}. Em Ortopedia e Traumatologia, parecem diminuir a reabsorção óssea⁵. Em Implantodontia, há relatos de promover efeito positivo na formação óssea peri-implantar⁹, melhorando a taxa de turnover ósseo¹⁰, além de atuar melhorando a fixação de implantes osseointegráveis em humanos^{7,8,11}.

Atualmente, os estudos têm buscado formas de entrega local do bisfosfonato no sítio de interesse^{5,7,8,11,12}, visando uma diminuição nos inúmeros efeitos colaterais provocados por

este fármaco quando usado de forma sistêmica¹³⁻¹⁷. O objetivo é que o bisfosfonato de eleição auxilie na remodelação óssea do tecido que circunda o implante, sem que ocorra influência negativa devido aos seus efeitos sistêmicos. Por este motivo, estudos recentes têm sugerido formas de entrega local da droga, como a imobilização do bisfosfonato na superfície do implante^{11,12,18} e a aplicação do fármaco diretamente no sítio cirúrgico, imediatamente antes da inserção do implante^{5,10,19,20}.

Assim, o objetivo do presente trabalho é conduzir uma revisão sistemática de estudos prévios que investigaram a influência da entrega local de bisfosfonatos na osseointegração de implantes de titânio em humanos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática teve sua metodologia protocolada e publicamente registrada previamente à sua execução na base de dados internacional do National Institute of Health Research PROSPERO sob o registro CRD42016038246, disponível em <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>. Tal procedimento ajuda a evitar a duplicação não planejada de revisões sistemáticas e permite a comparação da metodologia relatada com o que estava previsto no protocolo (planejamento prospectivo).

2.1 PERGUNTA FOCADA

Em geral, um formato reconhecido para formulação da pergunta de uma revisão sistemática atende pela sigla “PICO”, onde: “P” significa “population or problem of interest” (população ou problema de interesse); “I” significa “Intervention under investigation”

(intervenção sob investigação); “C” significa “Comparison of interest” (comparação de interesse); e “O” significa “Outcomes considered most important in assessing results” (desfechos considerados mais importantes na avaliação dos resultados)²¹.

Assim, com o propósito de formular uma questão clara, que tentasse minimizar vieses, utilizando métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar, avaliar criticamente e resumir pesquisas relevantes sobre a influência da entrega local de bisfosfonatos na osseointegração de implantes de titânio, os seguintes itens foram observados na elaboração da pergunta focada:

P: implantes de titânio;

I: implantes instalados com sistema de entrega local de bisfosfonatos;

C: implantes instalados sem sistema de entrega local de bisfosfonatos ou qualquer intervenção;

O: osseointegração.

Dessa forma, a presente revisão foi trabalhada em cima de uma pergunta focada: “A entrega local de bisfosfonatos influencia a osseointegração de implantes de titânio?”

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Foram incluídos na análise os seguintes tipos de estudo: Ensaio clínico controlado randomizado, estudos prospectivos e retrospectivos, estudos de caso controle e estudos de série de casos onde o grupo teste seja a colocação de implantes com sistema de entrega local de bisfosfonatos e o grupo controle sem esse sistema de entrega ou qualquer outra

intervenção. A população estudada nesta revisão inclui humanos, os quais possam necessitar de terapia através de implantes de titânio para reabilitação estética e funcional

2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Serão excluídos da análise estudos em amostra com doenças metabólicas ósseas, que estejam fazendo uso sistêmico de medicações biomoduladoras ósseas ou imunossupressoras, ou que apresentem patologias que interfiram na cicatrização. Somente artigos em inglês foram analisados, sendo excluídos estudos em outro idioma.

2.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA:

O processo de busca foi realizado por dois examinadores (M.B. e T.A.) de maneira duplicada e independente. Os bancos de dados pesquisados foram: The Cochrane Library, Pubmed-MEDLINE, ISI Web of Knowledge, SCOPUS e SIGLE OpenGrey.

Para identificar as referências relevantes nas bases de dados, uma meticulosa seleção de palavras-chave foi realizada. Estas, por sua vez, foram organizadas e divididas em três categorias as quais representam a ordem da pergunta focada de formato “PICO” (população, intervenção/comparação, desfecho).

Uma tabela em inglês, utilizando os termos MeSH, foi organizada para utilização nas bases de dados. Foram utilizadas diferentes combinações das palavras-chave, seguindo a organização da Tabela 1, nas diferentes bases de dados, de acordo com a formatação de cada base no que diz respeito à disponibilidade de caixas de diálogo para digitação dos termos. Os termos booleanos “AND” e “OR” foram utilizados e dispostos estrategicamente entre as colunas das palavras-chave para cruzá-las entre si, ampliando (OR) ou restringindo (AND) o

espectro de busca. Não houve restrição quanto a ano de publicação. A busca foi finalizada em maio de 2016.

2.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Primeiramente, foi realizada a triagem dos estudos pelo título e resumo. Para solucionar as dúvidas com relação à inclusão ou não de um artigo, um terceiro revisor (M.G.) foi consultado. Na hipótese da dúvida permanecer, o artigo era incluso na análise final do texto completo.

Por fim, foi realizada a análise de texto completo. Na hipótese de algum artigo não estar disponível eletronicamente, uma cópia escaneada da versão impressa era localizada em bibliotecas especializadas.

2.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

A avaliação da qualidade e força de evidência dos estudos foi realizada pelos dois examinadores através de um *guideline* previamente publicado²², no qual, ao final da avaliação qualitativa, um conceito baseado nas características avaliadas é atribuído a cada artigo de forma individual (Tabela 2).

2.7 COLETA E APRESENTAÇÃO DOS DADOS

Após a conclusão da análise dos artigos por texto completo, os dados obtidos a partir daqueles que atenderam aos critérios de inclusão foram transferidos para uma tabela do Programa Word do Microsoft Office® for Windows (Microsoft®, Redmond, EUA). Nessa tabela, toda informação importante de cada artigo foi anotada para posterior apresentação dos resultados.

3. RESULTADOS

Um fluxograma completo desta revisão sistemática, conforme preconizado pelo PRISMA Statement²³, pode ser visualizado através da Figura 1. A pesquisa pelos artigos nas bases de dados resultou em um total de 673 estudos. Destes, seis foram encontrados na Cochrane Library, 149 na MEDLINE-PubMed, 217 no ISI Web of Knowledge, 276 no SCOPUS e 25 na VHL. Nenhum artigo foi encontrado no SIGLE (Grey Literature). Após a exclusão dos artigos duplicados, obteve-se um total de 396 estudos, dos quais foram lidos título e resumo. De acordo com os critérios de inclusão e de exclusão, foram selecionados seis artigos para completa leitura do texto.

Durante a etapa de leitura completa do texto, três estudos foram excluídos e três estudos permaneceram na revisão sistemática. Dois artigos foram excluídos pelo fato de terem utilizado em sua pesquisa implantes de joelho, os quais não possuíam titânio em sua composição^{5,12}. Um terceiro estudo foi excluído por não ter usado o bisfosfonato de forma local²⁴. Deste modo, os demais artigos, os quais possuíam todos os critérios estabelecidos para inclusão na revisão sistemática, permaneceram para análise^{7,8,11}.

Cada artigo incluído na análise foi submetido a uma avaliação de qualidade e nível de evidência (Tabela 3). Além disso, todos foram rigorosamente avaliados e seus dados extraídos e tabulados (Tabela 4). Alguns estudos apresentavam falta de dados, os quais foram solicitados aos autores por e-mail. Dois dos três artigos da revisão sistemática foram desenvolvidos pelos mesmos autores e pareciam apresentar sobreposição de amostra. Ao entrar em contato, recebemos a informação de que a sobreposição de pacientes não ocorreu, o que permitiu a inclusão de ambos.

Os dados extraídos revelaram que os estudos selecionados foram desenvolvidos entre 2010 e 2013. Todos os pacientes incluídos nos estudos receberam implantes dentários de titânio para reabilitação oral. O número de amostra variou entre cinco⁷ e 39¹¹, com a média de idade entre 52,6¹¹ e 66 anos⁷. Todos tiveram implantes instalados na maxila, com exceção de um estudo¹¹, que também incluiu implantes na mandíbula.

Os implantes utilizados nos estudos eram de duas marcas distintas: Branemark Mk III TiUnite™ (Nobel Biocare®, Zürich, Suíça)^{7,8} e Osseotite NT® (Biomet-3i, Flórida, USA)¹¹. Não houve padronização no comprimento e diâmetro dos implantes inseridos entre os estudos. Além disso, o princípio ativo, a concentração e forma de entrega do bisfosfonato também sofreu variação entre os estudos.

Outro aspecto observado foi a forma de análise realizada para avaliação dos resultados e sua periodicidade. Todos os artigos realizaram radiografias, complementadas por análise da taxa de sobrevivência do implante¹¹, quociente de estabilidade do implante^{7,8} e análise histológica⁷. Não houve padronização na periodicidade das avaliações. Apesar das diferenças metodológicas, todos os artigos apresentaram resultados positivos de osseointegração quando fez-se o uso local do bisfosfonato.

4. DISCUSSÃO

Todos os artigos analisados nesta revisão sistemática demonstraram que o uso local de um bisfosfonato parece favorecer a osseointegração de implantes de titânio – os autores relatam maior estabilidade^{7,8}, menor perda óssea peri-implantar^{8,11} e maior taxa de sobrevivência¹¹.

O uso de bisfosfonatos como adjuvantes da osseointegração surgiu pelas características deste fármaco, que age como biomodulador da remodelação óssea e cuja principal ação se dá através da inibição de osteoclastos²⁵. O efeito positivo da entrega local de um bisfosfonato na osseointegração já foi amplamente pesquisado em diferentes modelos animais^{20,26-31}. Esta revisão sistemática teve como critério de inclusão estudos em seres humanos com o intuito de aproximar esta questão científica da realidade clínica, obtendo como resultado de busca apenas três artigos - todos eles no campo da Odontologia - precocemente evidenciando a necessidade de mais estudos em cenários clínicos, nesta temática.

Além de pouco pesquisado, percebeu-se pobre padronização quanto à escolha do tipo de bisfosfonato utilizado, havendo divergências quanto à composição química e classificação de geração, o que denota diferenças notáveis entre os estudos. A literatura aponta que bisfosfonatos não nitrogenados de primeira geração, como o clodronato¹¹, ligam-se fracamente aos cristais de hidroxiapatita, quando comparados com o pamidronato e o ibandronato^{7,8}, classificados como de segunda geração e que apresentam maior potência devido a sua ligação com o íon nitrogênio³². Enquanto a potência anti-reabsortiva do clodronato é 10, a do pamidronato chega a 100 e a do ibandronato varia entre 1000 e 10.000. Além disso, por causa dessa diferença de potência, suas doses clínicas também acabam por diferir acentuadamente³³. De posse destas informações, parece pouco indicado, em termos estatísticos, a comparação entre os estudos selecionados.

A forma de entrega local do fármaco também variou entre os estudos. Nesta revisão, observou-se tanto a imobilização do fármaco na superfície do implante^{7,8} quanto a aplicação de uma solução farmacologicamente ativa diretamente no sítio cirúrgico¹¹. Outra forma de

entrega local citada na literatura é a aplicação do bisfosfonato diretamente no sítio cirúrgico em forma de gel, com objetivo de obter-se maior controle sobre o extravasamento em relação à solução, ficando o fármaco contido à loja cirúrgica e mantendo-o em contato com as paredes ósseas²⁰. Entretanto, infelizmente, não há literatura que confronte tais diferenças de maneira satisfatória.

Quando é pesquisado o uso de bisfosfonatos em Odontologia, muitos estudos relacionados à osteonecrose de mandíbula (BRONJ – Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw) são encontrados, pois se trata de um potencial efeito adverso da terapia com essa substância³⁴. Todos os artigos analisados nesta revisão relatam que tal condição não foi desenvolvida em nenhum paciente. Zuffetti et al¹¹ discute que grande parte dos casos da doença ocorrem em pacientes em longo tratamento intravenoso com bisfosfonatos de segunda e terceira geração. Por isso, sua hipótese é de que bisfosfonatos da primeira geração, em baixas doses e uso único não seriam suficientes para desenvolver BRONJ. Para Abtahi, Tengvall e Aspenberg⁷ bisfosfonatos nas concentrações utilizadas não seriam capazes de gerar essa condição; além disso, a presença do fármaco desaceleraria a reabsorção óssea, e por isso, os autores acreditam que qualquer infecção poderia ser controlada facilmente. Em outro estudo⁸, os autores se limitam a justificar que, em caso de desenvolvimento de BRONJ, o problema seria facilmente resolvido removendo-se o osso da região vizinha ao implante.

Quanto a forma de avaliação dos resultados, um ponto em comum entre os estudos foi a realização de análises radiográficas para avaliação da perda óssea peri-implantar, porém em diferentes períodos de acompanhamento. Nos estudos de Abtahi, Aspenberg e Tengvall⁸ e Zuffetti et al¹¹, demonstrou-se uma menor perda óssea peri-implantar para o grupo teste após 6 e 12 meses de acompanhamento, respectivamente. Entretanto, no estudo de Abtahi,

Aspenberg e Tengvall⁷, não houve diferença para este desfecho. Este resultado diverso dos demais poderia ser explicado pelo pequeno número de amostra (estudo piloto) e pelo fato de os implantes controle terem sido instalados em área de maior densidade óssea (maxila anterior) em relação aos implantes teste (maxila posterior), determinando um viés metodológico que não foi adequadamente controlado.

Além disso, acredita-se que implantes instalados na mandíbula tenham maior índice de sucesso do que na maxila, em função da qualidade óssea típica de cada região^{35,36}. Em estudo que analisou diversas revisões de literatura³⁵, comparando as falhas de implante nas duas arcadas dentárias, a mandíbula exibiu maior índice de sucesso e longevidade do que a maxila. Assim, este se torna um ponto de viés encontrado no estudo de Zuffetti et al¹¹, o qual analisou implantes instalados tanto em mandíbula quanto em maxila, sem qualquer distinção, podendo mascarar resultados ou, mesmo, torná-los tendenciosos.

Sabe-se que implantes de maior comprimento e diâmetro tendem a resultar em um maior índice de sucesso, possivelmente porque determinam maior área de contato entre o implante e tecido ósseo, aumentando sua ancoragem³⁶⁻³⁸. Por isso, torna-se desaconselhável comparar a taxa de sucesso entre os implantes instalados com diferentes comprimentos e diâmetros, um viés encontrado nos estudos de Zuffetti et al¹¹ e Abtahi, Tengvall e Aspenberg⁷. Soma-se a isso o fato de que, quando se observa os implantes utilizados em cada estudo, duas marcas distintas são encontradas – Branemark Mk III TiUnite™ e Osseotite NT® - cujos fabricantes indicam diferentes tratamentos de superfície. Trata-se de outro fator importante que sabidamente influencia na osseointegração³⁹ e que representa um ponto de divergência metodológica entre eles.

Embora a maioria dos artigos possuam ótima força de evidência^{8,11}, um dos estudos⁷ apresentou nível de evidência classificado como moderado. É sabido que, por se tratar de um estudo de caso-controle, o seu nível de evidência não se equivale a um ensaio clínico randomizado; porém, sua importância está no fato de ser um estudo piloto conduzido previamente ao ensaio clínico randomizado dos mesmos autores, ressaltando o compromisso destes com a qualidade metodológica e a ética com a amostra envolvida. Apesar disso, a padronização metodológica e o controle de vieses dos estudos poderiam ser ajustados a fim de permitir que evidências mais fortes, como uma metanálise pudesse ser gerada.

Assim como qualquer tipo de estudo, revisões sistemáticas também possuem suas limitações. Uma das mais relevantes observadas nesta pesquisa foi a heterogeneidade metodológica dos artigos selecionados. Este fato, associado ao número limitado de pesquisas em humanos, impediu o tratamento estatístico dos resultados (metanálise). Assim, os resultados oferecidos ao leitor são qualitativos e não quantitativos, permitindo certa subjetividade nas conclusões.

Além disso, o viés de publicação também pode ser incluído como uma importante limitação das revisões sistemáticas, visto que artigos com resultados positivos têm maiores chances de serem publicados quando comparados com estudos que não demonstram efeitos benéficos⁴⁰. Com a finalidade de controle do viés de publicação, uma base de dados de “literatura cinza” (SIGLE), foi incluída na estratégia de busca. Literatura cinza foi definida como aquela que é produzida em todos os níveis de governo, acadêmicos, empresas e indústria em formatos impressos e eletrônicos, mas que não é controlada por editoras comerciais⁴¹. Entretanto, tal busca resultou em nenhuma informação encontrada. Ademais, o viés da língua também é uma limitação significativa, visto que artigos em idiomas diferentes

do inglês não são de fácil acesso, aceitação e interpretação.

A decisão por realizar uma revisão sistemática baseia-se na sua qualidade metodológica e destaque quando comparada a outros tipos de estudo. Este tipo de estudo geralmente é publicado em revistas renomadas e qualificadas, em função de sua reprodutibilidade e por fornecerem ao leitor um resumo do conhecimento atual sobre determinado assunto. Assim, nesta revisão sistemática, objetivou-se dar visibilidade aos resultados gerados, pois acredita-se que o tópico necessita ser mais pesquisado, principalmente em cenários clínicos, envolvendo seres humanos, com metodologia padronizada e randomizada.

A partir desta revisão sistemática, conclui-se que o uso local de um bisfosfonato parece favorecer a osseointegração de implantes de titânio em humanos. Apesar disso, sugere-se uma maior padronização metodológica e controle de vieses em pesquisas futuras, a fim de permitir que evidências mais fortes possam ser geradas.

Competing interests:

No conflicts of interest

Funding:

There was no funding source for this research.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Branemark R, Branemark PI, Rydevik B, Myers RR. Osseointegration in skeletal reconstruction and rehabilitation: a review. *J Rehabil Res Dev* 2001;38(2):175.
2. Luciano AA, Griza GL, Magro Filho O, Werlang JFG, Pavelski MD. A retrospective clinical trial of the early success rate of osseointegrated implants. *Dental Press Implantology* 2013;7(3).
3. Müller F, Schimmel M. Tooth loss and dental prostheses in the oldest old. *EurGeriatr Med* 2010;1(4):239-243.
4. Park JC, Baek WS, Choi SH, Cho KS, Jung UW. Long-term outcomes of dental implants placed in elderly patients: a retrospective clinical and radiographic analysis. *Clin Oral Implants Res* 2016.
5. Hilding M, Aspenberg P. Local peroperative treatment with a bisphosphonate improves the fixation of total knee prostheses: a randomized, double-blind radiostereometric study of 50 patients. *ActaOrthopScand* 2007;78(6):795-799.
6. Hilding M, Aspenberg P. Postoperative clodronate decreases prosthetic migration: 4-year follow-up of a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients. *ActaOrthopScand* 2006;77(6):912-916.
7. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. Bisphosphonate coating might improve fixation of dental implants in the maxilla: A pilot study. *Int J Oral MaxillofacSurg* 2010;39:673-677.
8. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone* 2012;50:1148-1151.
9. Ramalho-Ferreira G, Faverani LP, Prado FB, Garcia IR, Okamoto R. Raloxifene enhances peri-implant bone healing in osteoporotic rats. *Int J Oral MaxillofacSurg* 2015;44(6):798-805.
10. Jakobsen T, Baas J, Kold S, Bechtold JE, Elmengaard B, Søballe K. Local bisphosphonate treatment increases fixation of hydroxyapatite-coated implants inserted with bone compaction. *J Orthop Res* 2009;27(2):189-194.

11. Zuffetti F, Testori T, Capelli M, Rossi MC, Del Fabbro M. The Topical Administration of Bisphosphonates in Implant Surgery: A Randomized Split-Mouth Prospective Study with a Follow-Up Up to 5 Years. *Clin Implant Dent Relat Res* 2013;17(S1):e168-e176.
12. Toksvig-Larsen S, Aspenberg P. Bisphosphonate-coated external fixation pins appear similar to hydroxyapatite-coated pins in the tibial metaphysis and to uncoated pins in the shaft: A randomized trial. *ActaOrthopScand* 2013;84(3):314-318.
13. De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, Wang KK. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335(14):1016-1021.
14. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report an literature review. *J Oral MaxillofacSurg* 2010;68:1662-66.
15. Goss GD, Arnold A, Shepherd FA, Dediu M, Ciuleanu TE, Fenton D, Ellis PM. Randomized, double-blind trial of carboplatin and paclitaxel with either daily oral cediranib or placebo in advanced non–small-cell lung cancer: NCIC Clinical Trials Group BR24 study. *J ClinOncol* 2010;28(1):49-55.
16. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral MaxillofacSurg* 2010;68(4):790-796.
17. Vohra F, Al-Rifaiy MQ, Almas K, Javed F. Efficacy of systemic bisphosphonate delivery on osseointegration of implants under osteoporotic conditions: lessons from animal studies. *Arch Oral Biol* 2014;59:912-920.
18. Jakobsen T, Bechtold JE, Søballe K, Jensen T, Greiner S, Vestermark MT, Baas J. Local delivery of zoledronate from a poly (D, L-lactide)—Coating increases fixation of press-fit implants. *J Orthop Res* 2016;34(1):65-71.
19. Cuairán C, Campbell PM, Kontogiorgos E, Taylor RW, Melo AC, Buschang PH. Local application of zoledronate enhances miniscrew implant stability in dogs. *Am J OrthodDentofacialOrthop* 2014;145(6):737-49.

20. Guimarães MB, Bueno RS, Blaya MBG, Shinkai RSA, Marques LMH. (2015). Influence of the local application of sodium alendronate gel on osseointegration of titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44(11):1423-1429.
21. Needleman IG. A guide to systematic reviews. *J Clin Periodontol* 2002;29(s3):6-9.
22. Forrest JL, Miller SA, Overman PR, Newman MG. Evidence-based decision making – A translational guide for dental professionals. Lippincott Williams & Wilkins; 1st edition, 2008.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7):e1000097, 2009.
24. Wilkinson JM, Stockley I, Peel NF, Hamer AJ, Elson RA, Barrington NA, Eastell R. Effect of pamidronate in preventing local bone loss after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2001;16(3):556-564.
25. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002;4:30–4.
26. Langhoff JD, Voelter K, Scharnweber D, Schnabelrauch M, Schlottig F, Hefti T. et al. Comparison of chemically and pharmaceutically modified titanium and zirconia implant surfaces in dentistry: a study in sheep. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37(12):1125-1132.
27. Ferguson SJ, Langhoff JD, Voelter K, Rechenberg BV, Scharnweber D, Bierbaum S. et al. Biomechanical comparison of different surface modifications for dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008;23(6):1037.
28. Pura JA, Bobyn JD, Tanzer M. Implant-delivered Alendronate Causes a Dose-dependent Response on Net Bone Formation Around Porous Titanium Implants in Canines. *Clin Orthop Relat Res* 2016;474(5):1224-1233.
29. Bobyn JD, Thompson R, Lim L, Pura JA, Bobyn K, Tanzer M. Local alendronic acid elution increases net periimplant bone formation: a micro-CT analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(2):687-694.
30. Niu S, Cao X, Zhang Y, Zhu Q, Zhu J, Zhen P. Peri-implant and systemic effects of high-/low-affinity bisphosphonate-hydroxyapatite composite coatings in a rabbit model with peri-implant high bone turnover. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13(1):97.

31. Abtahi J, Agholme F, Sandberg O, Aspenberg P. Effect of local vs. systemic bisphosphonate delivery on dental implant fixation in a model of osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 2013;92(3):279-283.
32. Russell RGG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *OsteoporosInt* 1999;9(8):S66-S80.
33. Fernandes C, Leite RS, Lanças FM. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quim Nova* 2005;28(2):274-80.
34. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144(10):753-761.
35. Tolstunov L. Implant zones of the jaws: implant location and related success rate. *J Oral Implantol* 2007;33(4):211-220.
36. Porter JA, Von Fraunhofer JA. Success or failure of dental implants? A literature review with treatment considerations. *Gen Dent* 2004;53(6):423-32.
37. Snauwaert K, Duyck J, van Steenberghe D, Quirynen M, Naert I. Time dependent failure rate and marginal bone loss of implant supported prostheses: a 15-year follow-up study. *Clin Oral Investig* 2000;4(1):13-20.
38. Naert I, Koutsikakis G, Duyck J, Quirynen M, Jacobs R, Van Steenberghe D. Biologic outcome of implant-supported restorations in the treatment of partial edentulism. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(4):381-389.
39. Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dent Mater* 2007;23(7):844-854.
40. Scholey JM, Harrison JE. Publication bias: raising awareness of a potential problem in dental research. *Br Dent J* 2003;194(5):235-237.
41. GL'99 Conference Program. Fourth International Conference on Grey Literature: New Frontiers in Grey Literature. GreyNet, Grey Literature Network Service. Washington D.C. USA, 4-5 October 1999.

TABELAS

Tabela 1. Palavras-chave utilizando termos MeSH.

Bases de dados	Estratégia de busca
COCHRANE LIBRARY http://www.cochranelibrary.com/	(implant OR “mini-implant” OR miniscrew OR screw OR titanium) AND (local* OR topic* OR coat* OR surface OR immobil*) AND (bisphosphonate OR diphospon* OR zoledron* OR pamidron* OR alendron* OR ibandron* OR risedron* OR etidron* OR clodron* OR tiludron*) AND (osseointegration OR fixation OR integration OR stability OR success OR “ISQ” OR “implant stability quotient” OR “RFA” OR “Osstell” OR “Periotest value” OR “PTV” OR “Periostest”)
MEDLINE-PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	(implant OR “mini-implant” OR miniscrew OR screw OR titanium) AND (local* OR topic* OR coat* OR surface OR immobil*) AND (bisphosphonate OR diphospon* OR zoledron* OR pamidron* OR alendron* OR ibandron* OR risedron* OR etidron* OR clodron* OR tiludron*) AND (osseointegration OR fixation OR integration OR stability OR success OR “ISQ” OR “implant

	stability quotient” OR “RFA” OR “Osstell” OR “Periotest value” OR “PTV” OR “Periostest”)
Web of Knowledge http://apps.webofknowledge.com	(implant OR (mini-implant) OR miniscrew OR screw OR titanium) AND (local* OR topic* OR coat* OR surface OR immobil*) AND (bisphosphonate OR diphosphon* OR zoledron* OR pamidron* OR alendron* OR ibandron* OR risedron* OR etidron* OR clodron* OR tiludron*) AND (osseointegration OR fixation OR integration OR stability OR success OR (ISQ) OR (implant stability quotient) OR (RFA) OR Osstell OR (Periotest value) OR (PTV) OR Periostest)
SCOPUS http://www.scopus.com	(implant OR “mini-implant” OR miniscrew OR screw OR titanium) AND (local* OR topic* OR coat* OR surface OR immobil*) AND (bisphosphonate OR diphosphon* OR zoledron* OR pamidron* OR alendron* OR ibandron* OR risedron* OR etidron* OR clodron* OR tiludron*) AND (osseointegration OR fixation OR integration OR stability OR success OR “ISQ” OR “implant stability quotient” OR “RFA” OR “Osstell” OR “Periotest value” OR “PTV” OR “Periostest”) AND SUBJAREA (mult OR medi OR nurs

	OR vete OR dent OR heal)
VHL http://bvshalud.org/	(implant OR mini-implant OR miniscrew OR screw OR titanium) AND (local* OR topic* OR coat* OR surface OR immobil*) AND (bisphosphonate OR diphosphon* OR zoledron* OR pamidron* OR alendron* OR ibandron* OR risedron* OR etidron* OR clodron* OR tiludron*) AND (osseointegration OR fixation OR integration OR stability OR success OR ISQ OR implant stability quotient OR RFA OR Osstell OR Periotest value OR PTV OR Periostest)
Greyliterature (SIGLE) http://www.opengrey.eu/	(implant OR mini-implant OR miniscrew OR screw OR titanium) AND (local* OR topic* OR coat* OR surface OR immobil*) AND (bisphosphonate OR diphosphon* OR zoledron* OR pamidron* OR alendron* OR ibandron* OR risedron* OR etidron* OR clodron* OR tiludron*) AND (osseointegration OR fixation OR integration OR stability OR success OR ISQ OR implant stability quotient OR RFA OR Osstell OR Periotest value OR PTV OR Periostest)

Tabela 2. Avaliação do nível de evidência científica e qualidade dos estudos selecionados.

Tipo de estudo	Nível de evidência	Força de evidência	Grau de recomendação
Meta análise e ensaios clínicos randomizados	1	Forte	A
Estudo de Coorte	2	Moderado	B
Estudos de Caso controle	3		
Relato de caso	4	Limitado/fraco	C
Editoriais, opiniões, pesquisas em animais e <i>in vitro</i>	5	Incompleto ou insuficiente	D

Tabela 3. Nível de evidência e avaliação de qualidade dos estudos incluídos na análise.

Estudo	Nível de evidência	Força de evidência	Grau de recomendação
Abtahi, Tengvall e Aspenberg, 2010	3	Moderado	B
Abtahi, Tengvall e Aspenberg, 2012	1	Forte	A
Zuffetti et al, 2013	1	Forte	A

Tabela 4. Resumo dos dados coletados nos artigos selecionados

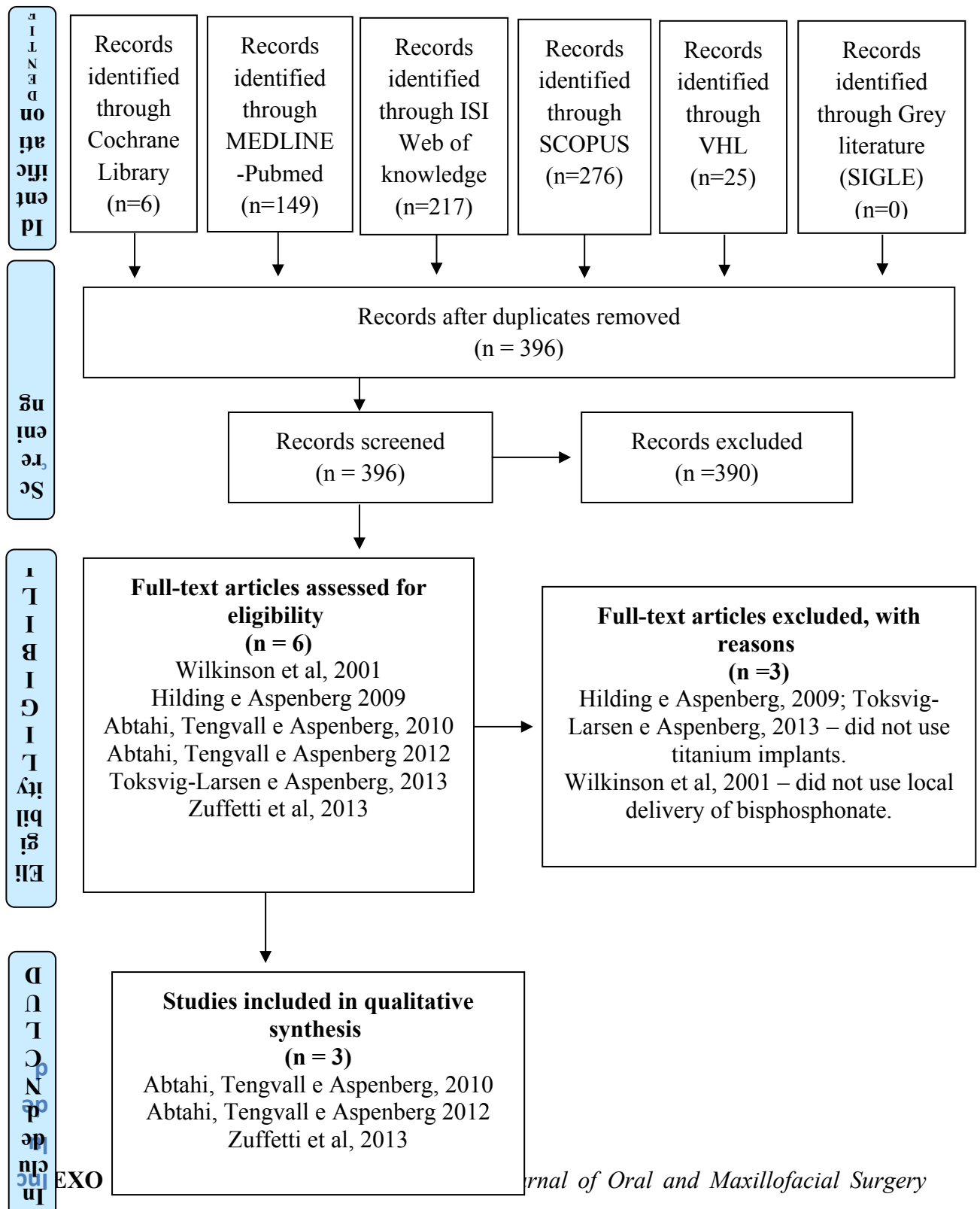
Autor, ano	Tipo de estudo	Nº de pacientes	Média de idade (anos)	Sexo (homens/mulheres)	Nº de implantes (caso/controlado)	Local de inserção (osso)	
Zuffetti et al, 2013	Ensaio clínico randomizado cego.	39	52.6	22/17	75/80	Maxila e mandíbula	
Abtahi, Tengvall e Aspenberg, 2012	Ensaio clínico randomizado duplo cego.	16	65	05/11	16/16	Maxila	
Abtahi, Tengvall e Aspenberg, 2010	Estudo de caso controle - piloto.	05	66	04/01	05/30	Maxila	

Continuação da Tabela 4.

Bisfosfonato testado	Forma de entrega local	Análise realizada - período de acompanhamento	Resultado para grupo teste	
Solução aquosa de clodronato 3%.	- Imersão do implante na solução contendo bisfosfonato por 5 minutos. - Solução contendo bisfosfonato aplicada diretamente no sítio cirúrgico.	Radiográfica – 3 (baseline), 6, 12 meses e 5 anos. Taxa de sobrevivência do implante.	Menor perda óssea peri-implantar, embora sem significância estatística. Maior taxa de sobrevivência.	
60% de Pamidronato dissódico (1 mg/ml) 40% de Ibandronato (50 µg/ml)	Imobilização na superfície do implante - Camada de fibrinogênio ligada ao titânio, contendo a combinação de bisfosfonatos.	Radiográfica – baseline, 2 e 6 meses Frequência de Ressonância (ISQ) – baseline e 6 meses.	Menor perda óssea marginal. Maior aumento nos valores de ISQ entre baseline e 6 meses.	
60% de Pamidronato dissódico (1 mg/ml) 40% de Ibandronato (50 µg/ml)	Imobilização na superfície do implante - Camada de fibrinogênio ligada ao titânio, contendo a combinação de bisfosfonatos.	Radiográfica – baseline, 2 e 6 meses Frequência de Ressonância (ISQ) – baseline e 6 meses Histológica – 6 meses.	Perda óssea marginal não teve diferença significativa. Valores de ISQ mais altos. Osseointegração satisfatória, sem sinais de reabsorção ativa ou necrose.	

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma das diferentes fases da revisão sistemática.





Guide for Authors

Would authors please note that the reference style for the journal has now changed. Please pay special attention to the guidelines under the heading "References" below

Authors wishing to submit their work to the journal are urged to read this detailed guide for authors and comply with all the requirements, particularly those relating to manuscript length and format. This will speed up the reviewing process and reduce the time taken to publish a paper following acceptance.

Online Submission

Submission and peer-review of all papers is now conducted entirely online, increasing efficiency for editors, authors, and reviewers, and enhancing publication speed. Authors requiring further information on online submission are strongly encouraged to view the system, including a tutorial, at <http://ees.elsevier.com/ijoms> A comprehensive Author Support service is available to answer additional enquiries at authorsupport@elsevier.com. Once a paper has been submitted, all subsequent correspondence between the Editorial Office (ijoms@elsevier.com) and the corresponding author will be by e-mail.

Editorial Policy

A paper is accepted for publication on the understanding that it has not been submitted simultaneously to another journal, has been read and approved by all authors, and that the work has not been published before. The Editors reserve the right to make editorial and literary corrections. Any opinions expressed or policies advocated do not necessarily reflect the opinions and policies of the Editors.

Declarations

Upon submission you will be required to complete and upload the declarations page ([pdf version](#) or [word version](#)) to declare funding, conflict of interest and to indicate that ethical approval was given all studies involving patients must have patient consent and ethical committee approval, please refer to the section on Ethics below. This information must also be inserted into your manuscript under the acknowledgements section with the headings below. Upon submission you will be required to complete and upload this form (pdf version or word version) to declare funding, conflict of interest, and to indicate whether ethical approval and patient consent were given. Lastly you must confirm that all authors have agreed to the submission.

PLEASE NOTE that all funding must be declared at first submission, as the addition of funding at acceptance stage may invalidate the acceptance of your manuscript.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data

- (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content
- (3) final approval of the version to be submitted.

Normally one or two, and no more than three, authors should appear on a short communication, technical note or interesting case/lesson learnt. Full length articles may contain as many authors as appropriate. Minor contributors and non-contributory clinicians who have allowed their patients to be used in the paper should be acknowledged at the end of the text and before the references.

The corresponding author is responsible for ensuring that all authors are aware of their obligations.

Before a paper is accepted all the authors of the paper must sign the Confirmation of Authorship form. This form confirms that all the named authors agree to publication if the paper is accepted and that each has had significant input into the paper. Please download the form and send it to the Editorial Office. ([pdf version](#) or [word version](#)) It is advisable that to prevent delay this form is submitted early in the editorial process.

Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

Conflict of interest

At the end of the main text, all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. If an author has no conflict of interest to declare, this should be stated.

Role of the funding source

All sources of funding should be declared as an acknowledgement at the end of the text. Authors should declare the role of study sponsors, if any, in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. If the study sponsors had no such involvement, the authors should so state.

Open access

This journal offers you the option of making your article freely available to all via the ScienceDirect platform. To prevent any conflict of interest, you can only make this choice after receiving notification that your article has been accepted for publication. The fee of \$3,000 excludes taxes and other potential author fees such as color charges. In some cases, institutions and funding bodies have entered into agreement with Elsevier to meet these fees on behalf of their authors. Details of these agreements are available at <http://www.elsevier.com/fundingbodies>. Authors of accepted articles, who wish to take advantage of this option, should complete and submit the order form (available at <http://www.elsevier.com/locate/openaccessform.pdf>). Whatever access option you choose, you retain many

rights as an author, including the right to post a revised personal version of your article on your own website.

More information can be found here: <http://www.elsevier.com/authorsrights>.

Ethics

Any manuscript concerned with human subjects, medical records, or human tissue that is submitted to the International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery should comply with the principles stated in the Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and as amended most recently by the 64th World Medical Assembly, Fontaleza, Brazil, October 2013.

The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate Ethical Committee related to the institution(s) in which the work was performed, and that subjects gave informed consent to the work. The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery requires institutional Ethics Committee approval for all human studies. For retrospective studies of records either a statement of approval or a statement of exemption from the Committee is appropriate. This statement should be provided upon submission of the manuscript.

Studies involving experiments with animals must state that their care was in accordance with institution guidelines.

Patient confidentiality

Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patients' images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and you have obtained written informed consent for publication in print and electronic form from the patient (or parent, guardian or next of kin where applicable). If such consent is made subject to any conditions, The Editor and Publisher must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to the Editorial Office on request. Even where consent has been given, identifying details should be omitted if they are not essential. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning and editors should so note. *If consent for publication has not been obtained, personal details of patients included in any part of the paper and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.*

Language Editing Services

Papers will only be accepted when they are written in an acceptable standard of English. Authors, particularly those whose first language is not English, who require information about language editing and copyediting services pre- and post-submission should visit

<http://www.elsevier.com/wps/find/authorshome.authors/languagepolishing> or contact

authorsupport@elsevier.com for more information. Please note, Elsevier neither endorses nor takes responsibility for any products, goods or services offered by outside vendors through our services or in any advertising. For more information please refer to our Terms and Conditions

http://www.elsevier.com/wps/find/termsconditions.cws_home/termsconditions.

Article Types

The following contributions will be accepted for publication. *Please take careful note of the maximum length where applicable.* Overlength articles will be returned to the authors without peer review:

- editorials (commissioned by the editor)
- clinical papers: no more than 5000 words and 30 references
- research papers: no more than 6000 words and 40 references
- review papers - no limit on length or number of references
- technical notes (surgical techniques, new instruments, technical innovations) - no more than 2000 words, 10 references and 4 figures
 - case reports - no more than 2000 words, 10 references and 2 figures
 - book reviews
- letters to the editor - please see detailed guidelines provided at the end of the main guide for authors
 - IAOMS announcements
 - general announcements.

Please note: Case reports will be considered for publication only if they add new information to the existing body of knowledge or present new points of view on known diseases.

All authors must have contributed to the paper, not necessarily the patient treatment. Technical notes and case reports are limited to a maximum of 4 authors, in exceptional circumstances, 5.

Criteria for Publication

Papers that will be considered for publication should be: • focused

- based on a sound hypothesis and an adequate investigation method analysing a statistically relevant series, leading to relevant results that back the conclusion
 - well written in simple, scientific English grammar and style
- presented with a clear message and containing new information that is relevant for the readership of the journal
 - Note the comment above relating to case reports.

Following peer-review, authors are required to resubmit their revised paper within **3 months**; in exceptional circumstances, this timeline may be extended at the editor's discretion.

Presentation of Manuscripts

General points

Papers should be submitted in journal style. Failure to do so will result in the paper being immediately returned to the author and may lead to significant delays in publication. Spelling may follow British or American usage, but not a mixture of the two. Papers should be double-spaced with a margin of at least 3 cm all round. Each line must be numbered.

Format

Observational or Case Cohort Studies, as well as Case Series must be presented in conformance with STROBE guidelines: www.strobe-statement.org

Randomized Controlled Trials must be presented in conformance with CONSORT guidelines: www.consort-statement.org

Systematic Reviews and Meta-Analyses must be presented according to PRISMA guidelines: www.prisma-statement.org

Papers should be set out as follows, with each section beginning on a separate page: • title page

- abstract
 - text
- acknowledgements
- references
 - tables
- captions to illustrations.

Please note that the qualifications of the authors will not be included in the published paper and should not be listed anywhere on the manuscript.

Title page

The title page should give the following information: • title of the article

- full name of each author
- name and address of the department or institution to which the work should be attributed
 - name, address, telephone and fax numbers, and e-mail address of the author responsible for correspondence and to whom requests for offprints should be sent
- sources of support in the form of grants
 - key words.

If the title is longer than 40 characters (including spaces), a short title should be supplied for use in the running heads.

Abstract

200 words maximum. Do not use subheadings or abbreviations; write as a continuous paragraph. Must contain all relevant information, including results and conclusion.

Text

Please ensure that the text of your paper conforms to the following structure: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion. There is no separate Conclusion section. There should be no mention of the institution where the work was carried out, especially in the Materials and Methods section.

Introduction

- Present first the nature and scope of the problem investigated
 - Review briefly the pertinent literature
 - State the rationale for the study
 - Explain the purpose in writing the paper
- State the method of investigation and the reasons for the choice of a particular method
 - Should be written in the present tense

Materials and Methods

- Give the full details, limit references
- Should be written in the past tense
- Include exact technical specifications, quantities and generic names
- Limit the number of subheadings, and use the same in the results section
- Mention statistical method
- Do not include results in this section

Results

- Do not describe methods
- Present results in the past tense
- Present representations rather than endlessly repetitive data
- Use tables where appropriate, and do not repeat information in the text

Discussion

- Discuss - do not recapitulate results
- Point out exceptions and lack of correlations. Do not try to cover up or 'fudge' data
- Show how results agree/contrast with previous work
- Discuss the implications of your findings
- State your conclusions very clearly

Headings: Headings enhance readability but should be appropriate to the nature of the paper. They should be kept to a minimum and may be removed by the Editors. Normally only two categories of headings should be used: major ones should be typed in capital letters; minor ones should be typed in lower case (with an initial capital letter) at the left hand margin.

Quantitative analysis: If any statistical methods are used, the text should state the test or other analytical method applied, basic descriptive statistics, critical value obtained, degrees of freedom, and significance level, e.g. (ANOVA, $F=2.34$; $df=3,46$; $P<0.001$). If a computer data analysis was involved, the software package should be mentioned. Descriptive statistics may be presented in the form of a table, or included in the text.

Abbreviations, symbols, and nomenclature: Only standardized terms, which have been generally accepted, should be used. Unfamiliar abbreviations must be defined when first used. For further details concerning abbreviations, see Baron DN, ed. *Units, symbols, and abbreviations. A guide for biological and medical editors and authors*, London, Royal Society of Medicine, 1988 (available from The Royal Society of Medicine Services, 1 Wimpole Street, London W1M 8AE, UK).

The minus sign should be -.

If a special designation for teeth is used, a note should explain the symbols. Scientific names of organisms should be binomials, the generic name only with a capital, and should be italicised in the typescript.

Microorganisms should be named according to the latest edition of the *Manual of Clinical Microbiology*, American Society of Microbiology.

Drugs: use only generic (non-proprietary) names in the text. Suppliers of drugs used may be named in the Acknowledgments section. Do not use 'he', 'his' etc where the sex of the person is unknown; say 'the patient' etc. Avoid inelegant alternatives such as 'he/she'. Patients should not be automatically designated as 'she', and doctors as 'he'.

References

The journal's reference style has changed. References should be numbered consecutively throughout the article, beginning with 1 for the first-cited reference. References should be listed at the end of the paper in the order in which they appear in the text (not listed alphabetically by author and numbered as previously).

The accuracy of references is the responsibility of the author. References in the text should be numbered with superscript numerals inside punctuation: for example "Kenneth and Cohen¹⁴ showed..."; "each technique has advantages and disadvantages⁵⁻¹³." Citations in the text to papers with more than two authors should give the name of the first author followed by "et al."; for example: "Wang et al³⁷ identified..."

All references cited in the text must be included in the list of references at the end of the paper. Each reference listed must include the names of all authors. Please see section "Article Types" for guidance on the maximum number of reference for each type of article.

Titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus (see www.nlm.nih.gov.uk). When citing papers from monographs and books, give the author, title of chapter, editor of book, title of book, publisher, place and year of publication, first and last page numbers. Internet pages and online resources may be included within the text and should state as a minimum the author(s), title and full URL. The date of access should be supplied and all URLs should be checked again at proof stage.

Examples:

Journal article: Halsband ER, Hirshberg YA, Berg LI. Ketamine hydrochloride in outpatient oral surgery. *J Oral Surg* 1971; 29: 472-476.

When citing a paper which has a Digital Object Identifier (DOI), use the following style: Toschka H, Feifel H. Aesthetic and functional results of harvesting radial forearm flap. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 45-51. doi: 10.1054/ijom.2000.0005

Book/monograph: Costich ER, White RP. *Fundamentals of oral surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1971: 201-220.

Book chapter: Hodge HC, Smith FA. Biological properties of inorganic fluorides. In: Simons JH, ed.: *Fluorine chemistry*. New York: Academic Press, 1965: 135.

Internet resource: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. <http://www.icmje.org> [Accessibility verified March 21, 2008]

Tables

Tables should be used only to clarify important points. Double documentation in the form of tables and figures is not acceptable. Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals. They should be double spaced on separate pages and contain only horizontal rules. Do not submit tables as photographs. A short descriptive title should appear above each table, with any footnotes suitably identified below. Care must be taken to ensure that all units are included. Ensure that each table is cited in the text.

Figures

All illustrations (e.g. graphs, drawings or photographs) are considered to be figures, and should be numbered in sequence with Arabic numerals. Each figure should have a caption, typed double-spaced on a separate page and numbered correspondingly. **The minimum resolution for electronically generated figures is 300 dpi.**

Line illustrations: All line illustrations should present a crisp black image on an even white background (127 x 178 mm (5 x 7 in), or no larger than 203 x 254 mm (8 x 10 in). The size of the lettering should be appropriate, taking into account the necessary size reduction.

Photographs and radiographs: Photomicrographs should show magnification and details of any staining techniques used. **The area(s) of interest must be clearly indicated with arrows or other symbols.**

Colour images are encouraged, but the decision whether an illustration is accepted for reproduction in colour in the printed journal lies with the editor-in-chief. Figures supplied in colour will appear in colour in the online version of the journal.

Size of photographs: The final size of photographs will be: (a) single column width (53 mm), (b) double column width (110 mm), (c) full page width (170 mm). Photographs should ideally be submitted at the final reproduction size based on the above figures.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors who publish in Elsevier journals to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>

Proofs

One set of page proofs in PDF format will be sent by e-mail to the corresponding author, which they are requested to correct and return within **48 hours**. Elsevier now sends PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 7 available free from <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs. The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/acrrsystemreqs.html#70win>. If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post.

Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Therefore, it is important to ensure that all of your corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility. Note that Elsevier may proceed with the publication of your article if no response is received.

Offprints

The corresponding author will be provided, at no cost, with a PDF file of the article via e-mail. The PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of use. Additional paper offprints can be ordered by the authors. An order form with prices will be sent to the corresponding author.

Accepted Articles

For the facility to track accepted articles and set email alerts to inform you of when an article's status has changed, visit: <http://authors.elsevier.com/TrackPaper.html> There are also detailed artwork guidelines, copyright information, frequently asked questions and more. Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those related to proofs, are provided after registration of an article for publication.

Instructions for Letters to the Editor

The IJOMS welcomes Letters to the Editor. To facilitate submission of the highest quality of Letters to the Editor, the following guidelines should be followed:

1. Letters are meant to be focus pieces and, therefore, are limited to no more than 600 words, 6 references and a maximum of 2 figures. One reference should include a reference to the IJOMS article being addressed.
2. It is recommended that you limit your letter to one or two important and critical points to which you wish to provide a clear and precise discussion regarding the previously published article.
3. One should support all assertion by peer review literature which should be a primary research or large clinical studies rather than a case report.
4. Please include any financial disclosures at the end of the letter. This would include the potential conflicts of interest not just related to the specific content of your letter but also the content of the IJOMS article and other related areas.
5. Please recognize that letters that are essentially in agreement with the author's findings and offer no additional insights provide little new information for publication. Likewise, letters that highlight the writer's own research or are otherwise self promotional will receive a low publication priority.
6. There may be a need for additional editing. Should editing be required the letter will be sent back to the author for final approval of the edited version.
7. It is important to use civil and professional discourse. It is not advisable that one adopt a tone that may be misconstrued to be in anyway insulting.
8. Finally, it is not advisable to provide a letter that is anecdotal. While personal experiences can have great value in patient care, it is generally not strong evidence to be placed in a letter to the editor.