

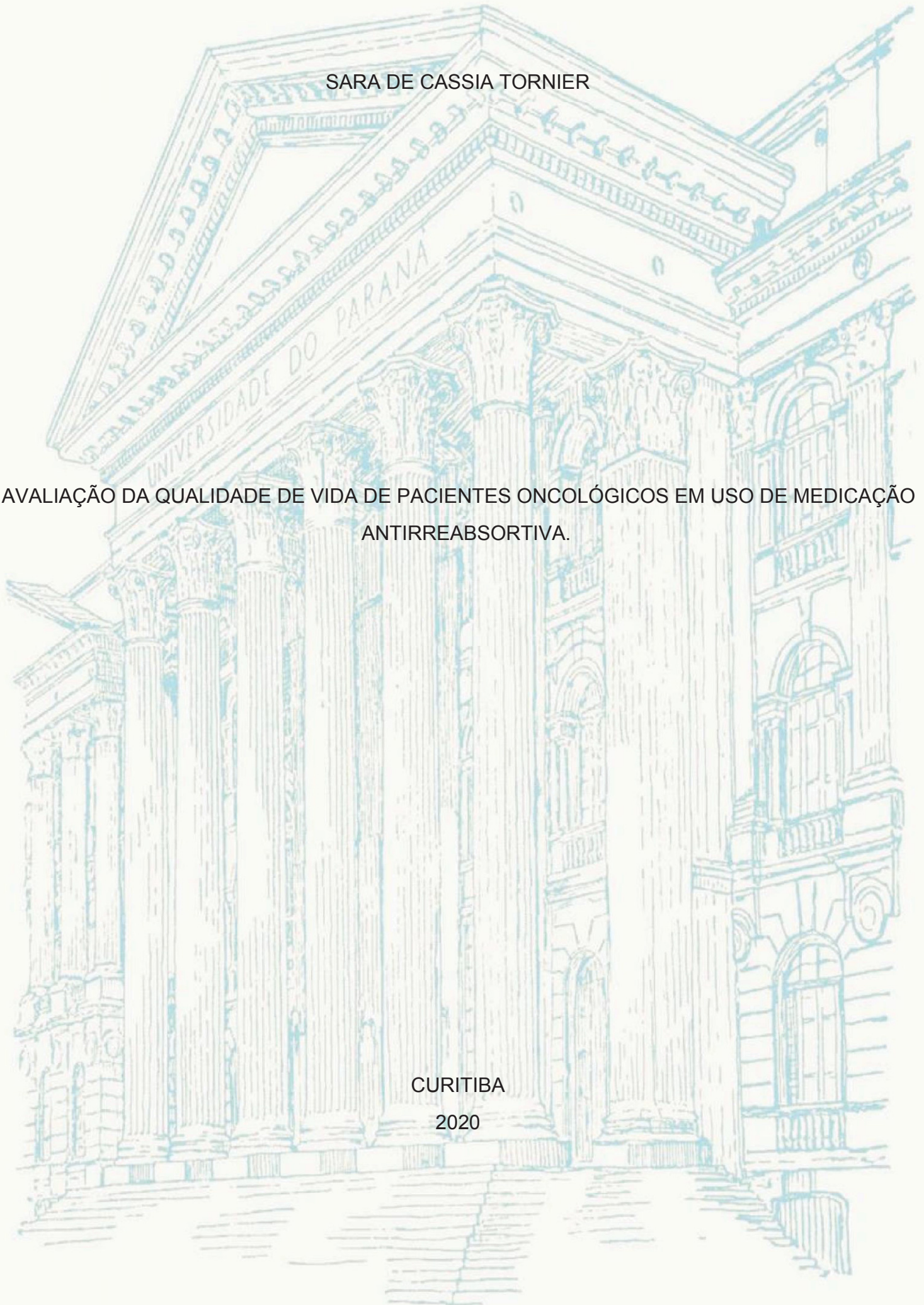
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SARA DE CASSIA TORNIER

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES ONCOLÓGICOS EM USO DE MEDICAÇÃO
ANTIRREABSORTIVA.

CURITIBA

2020



SARA DE CASSIA TORNIER

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES ONCOLÓGICOS EM
USO DE MEDICAÇÃO ANTIRREABSORTIVA.

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Odontologia, Setor de Ciências da
Saúde da Universidade Federal do
Paraná, como requisito à obtenção
do título de Mestre em Odontologia.

Orientadora: Prof. Dra. Juliana
Lucena Schussel.

CURITIBA

2020

Tornier, Sara de Cassia

Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos em uso de medicação antirreabsortiva [recurso eletrônico] / Sara de Cassia Tornier – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2020.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Lucena Schussel

1. Qualidade de vida. 2. Osteonecrose. 3. Maxilares. 4. Medicamentos.
5. Saúde bucal. I. Schussel, Juliana Lucena. II. Universidade Federal do Paraná.
III. Título.

616.994

CDD



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA 40001016065P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **SARA DE CASSIA TORNIER** intitulada: **Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológico em uso de medicação antirreabsortiva**, sob orientação da Profa. Dra. JULIANA LUCENA SCHUSSEL, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa. A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 06 de Agosto de 2020.

Assinatura Eletrônica

06/08/2020 16:20:00.0

JULIANA LUCENA SCHUSSEL

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

07/08/2020 13:10:35.0

CASSIUS CARVALHO TORRES PEREIRA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

12/08/2020 17:06:48.0

PAULO HENRIQUE BRAZ SILVA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

AGRADECIMENTOS

A minha família, Mirna Luzia Tornier; Alfeu Ivan Tornier e Daniel Tornier; meu esteio pessoal, me dando suporte e incentivo em todas as minhas decisões e mostrando que o caminho do conhecimento é extremamente nobre e essencial.

A minha orientadora, Juliana Lucena Schussel, por depositar confiança no meu trabalho desde a graduação e continuamente na pós-graduação. Por cumprir seu papel com maestria, buscando direcionar o caminho e me preparar para a resolução dos trabalhos de forma mais autônoma. Um exemplo de liderança feminina em todas as suas funções e modelo docente.

Aos mestres, José Miguel Aménabar; Cassius Torres; Roberta Zanicotti; e todos os outros colaboradores que participam da disciplina de Estomatologia, por servirem de inspiração dentro do ambiente acadêmico. São educadores como vocês que nos fazem acreditar que o mundo é movido pelas perguntas e por meio delas perpetuam a nossa esperança e amor pela Ciência.

A instituição – Universidade Federal do Paraná – minha formação técnica e científica da qual sou muito grata e ao Hospital Erasto Gaetner que permitiu o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos residentes e toda equipe do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial do Hospital Erasto Gaertner, particularmente: Evandro Matioski, Mariana Lessa, Fernanda Joly e Joana Vendruscolo, pelo auxílio durante todas as coletas e atendimentos ambulatoriais. Fazem um lindo trabalho dentro da Instituição e foi uma satisfação partilhar esses dois anos ao lado deles.

Aos meus colegas de Mestrado- sobretudo Guilherme Klein Parise - e alunos de Doutorado que compartilharam suas experiências em atendimentos oncológicos e ampliaram meu conhecimento sobre a área com muita generosidade. Um agradecimento especial à residente e amiga, Bárbara Soldatelli, companheira que tive o imenso prazer de aprofundar meu vínculo graças ao Programa.

Por fim, a todos os pacientes atendidos, por destinarem seu tempo durante o tratamento proporcionando a realização do nosso trabalho. Sem dúvidas, os maiores impulsionadores para continuarmos com os nossos estudos.

RESUMO

Background: O câncer e suas terapias podem ter um impacto significativo na saúde geral e bucal e, portanto, ocasionar a redução da qualidade de vida dos pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar a qualidade de vida dos pacientes que fazem uso de medicações antirreabsortivas e antiangiogênicas com ou sem o desenvolvimento de ONAM. Sessenta e dois pacientes com diagnóstico de câncer que fizeram uso dessas medicações foram incluídos na pesquisa e responderam três instrumentos da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), o primeiro questionário (QLQ-C30) tinha como objetivo medir a qualidade de vida geral. O segundo (QLQ-ELD14) é um módulo complementar de pacientes idosos e o terceiro (QLQ-OH15) avalia a saúde oral. A média de idade dos pacientes foi de 62,19 anos, sendo 16,67% pacientes homens e 12% mulheres que apresentaram ONAM. Não houve diferença significativa entre o sexo com relação a ter ou não ONAM. Entre as escalas do QLQ-C30, o item "*Role Functioning (RF2)*", apresentou resultado significativo. Aqueles pacientes que não apresentaram ONAM, tinham um melhor desempenho de função tanto nos seus afazeres diários quanto ocupações no tempo livre. Os entrevistados que apresentaram ONAM tinham um desempenho mais baixo. No QLQ-ELD14, não houve diferença significativa em nenhuma das escalas entre os pacientes com e sem ONAM. Entre as escalas do QLQ-OH15, o item "*Oral health related QoL (QL)*" apresentou resultado significativo. Aqueles pacientes que não apresentaram ONAM, têm uma maior saúde oral do que aqueles que apresentam ONAM. Conclui-se que a ONAM tem impacto significativo na QV geral e oral dos pacientes com câncer.

Palavras chave: Qualidade de vida, osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos, saúde bucal

ABSTRACT

Background: Cancer and its therapies can have a significant impact on general and oral health and, therefore, reduce the quality of life of patients. The objective of this study was to assess the quality of life of patients who use antiresorptive and antiangiogenic medications with or without the development of ONAM. Sixty-two patients diagnosed with cancer who used these medications were included in the survey and answered three instruments from the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the first questionnaire (QLQ-C30) aimed to measure quality of life general. The second (QLQ-ELD14) is a complementary module for elderly patients and the third (QLQ-OH15) assesses oral health. The mean age of the patients was 62.19 years, with 16.67% being male and 12% female with ONAM. There was no significant difference between sex with regard to having or not ONAM. Between the scales of QLQ-C30, the item "Role Functioning (RF2)", presented a significant result. Those patients who did not present ONAM, had a better function performance both in their daily chores and occupations in their free time. Respondents who presented ONAM had a lower performance. In QLQ-ELD14, there was no significant difference in any of the scales between patients with and without ONAM. Among the QLQ-OH15 scales, the item "Oral health related QoL (QL)" showed a significant result. Those patients who did not have ONAM, have greater oral health than those who do have ONAM. It is concluded that ONAM has an impact significant in the general and oral QOL of cancer patients.

Keywords: Quality of life, medication-associated jaw osteonecrosis, oral health.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Distribuição da média de idade dos pacientes com e sem ONAM..	19
TABELA 2 – Distribuição dos pacientes por sexo - com e sem ONAM.....	19
TABELA 3 – Classificação das doenças de base dos pacientes.....	20
TABELA 4 – Distribuição dos medicamentos, dose padrão e quantidade de pacientes em uso.....	21
TABELA 5 – Tempo médio de uso do ácido zolêdrônico dos pacientes com e sem ONAM.....	21
TABELA 6 – Valores de distribuição dos escores do QLQ-C30 entre pacientes com e sem ONAM.....	23
TABELA 7 – Valores de distribuição dos escores do QLQ-ELD14 entre pacientes com e sem ONAM.....	26
TABELA 8 – Valores de distribuição dos escores do QLQ-OH15 entre pacientes com e sem ONAM.....	26

SUMÁRIO

1.0	INTRODUÇÃO	6
2.0	OBJETIVOS	10
2.1	Objetivos Específicos.....	10
3.0	METODOLOGIA	11
3.1	Recrutamento de Pacientes.....	11
3.2	Qualidade de vida.....	13
3.3	Metodologia Estatística.....	14
4.0	RESULTADOS	15
5.0	ARTIGO I	
	ANEXO I – PARECER DA APROVAÇÃO DA EMENDA DO PROJETO DE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA –	41
	ANEXO II QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA (QLQ-C30/ QLQ- ELD14 E QLQ-OH15)	43
	ANEXO III – NORMAS DA REVISTA <i>SUPPORTIVE CARE IN CANCER</i>	47
6.0	REFÊRENCIAS ARTIGO	43
7.0	REFÊRENCIAS	53

1. INTRODUÇÃO

1.1 Medicacões Antireabsortivas e antiangiogenicas

As medicações antirreabsortivas são utilizadas para o tratamento de doenças osteometabólicas, na redução de riscos e complicações ósseas em pacientes que estejam em tratamento oncológico, para prevenção de distúrbios relacionados ao Esqueleto e em neoplasias metastáticas. (CAPOCCI; ROMEO; GUERRA; MANNOCCI *et al.*, 2017).

São considerados agentes osteotrópicos e ligam-se à hidroxiapatita óssea. Atuam inibindo a atividade osteoclástica e reduzindo a remodelação óssea. Apresentam um longo tempo de retenção nos ossos e seus efeitos persistem mesmo após a interrupção do tratamento. (BETH-TASDOGAN; MAYER; HUSSEIN; ZOLK, 2017)

Essas medicações podem ser administradas por via oral ou intravenosa. Por apresentarem baixa biodisponibilidade na forma oral, são geralmente utilizados pela via intravenosa. (BETH-TASDOGAN; MAYER; HUSSEIN; ZOLK, 2017)

A metástase óssea é a neoplasia mais frequente no tecido ósseo e tem um impacto negativo na vida do paciente. Os tumores sólidos são mais suscetíveis a este tipo de metástase, câncer de mama e câncer de próstata são responsáveis por 70% dos casos. O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna que atinge a medula óssea, especificamente os plasmócitos provocando lesões ósseas líticas e frequentemente é tratado com medicações antireabsortivas. (CHIN; KIM, 2015; GRÁVALOS; RODRÍGUEZ; SABINO; SEGUÍ *et al.*, 2016)

Estudos mostram que, anualmente, em torno de 100.000 pacientes desenvolvem metástases ósseas. Dentre os sintomas relatados a dor é a mais comum. Normalmente ela é focal e está associada ao comprometimento funcional. Fraturas patológicas, compressão da medula espinhal, hipercalcemia são considerados distúrbios ósseos reunidos na categoria de eventos

relacionados ao esqueleto (SREs). O aparecimento de um SRE acarreta um mau prognóstico com importante impacto na qualidade de vida. (CHIN; KIM, 2015; GRÁVALOS; RODRÍGUEZ; SABINO; SEGUÍ *et al.*, 2016)

Além dos efeitos sobre o metabolismo ósseo, as terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas também possuem efeito sobre a dor, o que melhora a qualidade de vida (QV) dos pacientes com câncer metastático, aumentando a justificativa para sua recomendação. (KYRGIDIS; TRIARIDIS; KONTOS; PATRIKIDOU *et al.*, 2012; MIKSAD; LAI; DODSON; WOO *et al.*, 2011)

1.2 Osteonecrose Associada a medicamentos

Relatada pela primeira vez em 2003 (Marx), a osteonecrose dos maxilares (ONM) foi descrita como uma complicação associada ao tratamento com antirreabsortivos. Posteriormente, foi renomeada como Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (ONAM), devido ao número crescente de casos associados ao uso de medicações antirreabsortivas e aos agentes antiangiogênicos, tais como: denosumabe, bevacizumab, imatinib e entre outros. (BETH-TASDOGAN; MAYER; HUSSEIN; ZOLK, 2017; MURPHY; MANNION, 2020)

A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (*American Association of oral and Maxillofacial Surgery - AAOMS*) (2014) definiu a ONAM como uma área de exposição óssea na região maxilofacial que persiste por mais de 8 semanas, podendo ser sondada através de uma fístula intra ou extraoral, ocorrendo tratamento prévio com antirreabsortivos ou antiangiogênicos e sem histórico de radioterapia nos maxilares ou doença metastática na região. (OTERÌ; TRIFIRÒ; PEDITTO; LO PRESTI *et al.*, 2018, RUGGIERO; DODSON; FANTASIA; GOODDAY *et al.*, 2014)

O diagnóstico é baseado na história patológica e farmacológica do paciente e além das características clínicas e radiológicas do osso. A etiopatogênese ainda não está esclarecida, apesar disso foram realizados progressos sobre a prevenção da ONAM estudando os riscos locais (extrações, doenças peri-implantares). Embora o risco de desenvolvimento de ONAM varie

conforme a via de administração, potência relativa, duração e exposição à medicação, as mulheres parecem ser mais afetadas que os homens e têm em média 60,2 anos. (DI FEDE; PANZARELLA; MAUCERI; FUSCO *ET AL.*, 2018; MURPHY; MANNION, 2020)

Estudos mostram que entre os pacientes com câncer expostos a administração intravenosa, o risco variou de 0 a 6,7%, onde a maior parte deles sugere que a estimativa de ONAM entre esse grupo está nas porcentagens de um dígito (1 a 3%), (DODSON, 2015; SOARES; DO ESPÍRITO SANTO; LINE; PINTO *et al.*, 2016)

O tratamento da ONAM é complexo, pois o osso apresenta uma alteração no processo de reparo e pode ocorrer uma progressão adicional após procedimentos cirúrgicos. O tratamento pode ser conservador ou cirúrgico, ou ainda uma combinação de ambas. As recomendações atuais são de suporte, como: analgesia, enxaguatórios bucais antibacterianos e antibióticos orais nas infecções estabelecidas. O desbridamento é considerado nos casos de sequestro ósseo e a ressecção fica indicada para doenças extensas. Tratamentos adjuvantes como plasma rico em plaquetas são propostas, porém as evidências conflitantes. (MURPHY; MANNION, 2020).

Devido a eficiência das medicações antireabsortivas e antiangiogênicas, sua prescrição tem aumentado e conseqüentemente a população em risco para a ONAM também é crescente com numerosas implicações para saúde pública. Quatro estudos publicados avaliando a dor nos pacientes com osteonecrose dos maxilares demonstraram que a prevalência geral de dor era de 47%. Apesar das inúmeras evidências que suas complicações têm impacto na saúde bucal do paciente, é necessário que se avalie a associação da ONAM e Qualidade de Vida. Esses dados são necessários para determinar se os efeitos negativos relacionados à ONAM superam os benefícios potenciais das terapias, além de que os profissionais precisam conhecer a magnitude da redução da QV relacionado à ONM para avaliar o valor comparativo das medicações. (MIKSAD; LAI; DODSON; WOO *et al.*, 2011)

1.3 Qualidade de vida

A organização mundial da saúde (OMS) define qualidade de vida como: “a percepção do indivíduo de sua inserção na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. O conceito da QV têm sido uma área de grande interesse e pesquisa na última década, a partir da conscientização por parte dos profissionais da saúde sobre o impacto do tratamento na qualidade de sobrevivência dos pacientes. (NAYFIELD; GANZ; MOINPOUR; CELLA *et al.*, 1992; VALDEZ; BRENNAN, 2018)

O conceito de “Qualidade de Vida” é complexo e pode ser influenciado por aspectos objetivos e subjetivos. Entretanto, existe um consenso sobre alguns pontos, dentre eles que ela é: multidimensional, dinâmica podendo variar entre indivíduos e durante sua vida. O destaque na aferição da QV na saúde foi ampliado para incluir além dos índices de morbidade e mortalidade, também avaliação do estado funcional, incapacidade e comprometimento social, buscando entender esses valores de um ponto de vista mais humanístico. (ROGERS, 2016, VANLEERBERGHE, 2017, WHOQOL: POSITION PAPER FROM THE WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995)

A qualidade de vida compreende a saúde física, psicológica, funcional de uma pessoa, abrangendo as relações sociais, ocupacionais, financeiras e suas crenças pessoais. Um instrumento de medição ideal deve refletir a complexidade conceitual, atendendo às necessidades da nossa amostra, ao ambiente e aos objetivos do estudo. A escolha do melhor questionário, dentro da heterogeneidade desse grupo de pacientes oncológicos é um desafio para a medição no âmbito das terapias antirreabsortivas e ONAM. (RINGASH; BEZJAK, 2001; ROGERS; SEMPLE; BABB; HUMPHRIS, 2016)

A avaliação da qualidade de vida nos pacientes oncológicos, principalmente relacionada à saúde (QVRS) fornece uma indicação de como o paciente concebe o impacto do câncer. A medição dela tem papel fundamental na estimativa dos resultados do tratamento, colaborando para definir protocolos terapêuticos e fornecendo informações que auxiliam nas tomadas de decisões e possíveis intervenções. (ROGERS; SEMPLE; BABB; HUMPHRIS, 2016)

A avaliação da QV com uso de instrumentos específicos construídos para essa finalidade abrange diversos contextos culturais e linguísticos e devem ser utilizados para que possamos fazer uma comparação intercultural. Questionários validados compõe uma a base para medição de aspectos relacionados ao paciente e seu tratamento. A partir das respostas obtidas é possível entender quais aspectos influenciam mais no dia a dia do paciente e dessa forma pensar em medidas que melhorem ou minimizem essas condições. (MOORE; FORD; FARAH, 2014; SAXENA; ORLEY; GROUP, 1997)

A *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* desenvolvem questionários para avaliar a qualidade de vida de pacientes com câncer, incluindo os participantes de estudos clínicos e outros tipos de pesquisas. O objetivo principal é entender os efeitos do câncer e o seu tratamento, baseado na qualidade de vida dos pacientes. Os questionários são validados para várias línguas e disponibilizados gratuitamente para fins de pesquisa. Além de um questionário relacionado a saúde geral, QLQ-C30, outros módulos são disponibilizados, relacionados a vários tipos de câncer, pacientes idosos e saúde bucal.(ROGERS; SEMPLE; BABB; HUMPHRIS, 2016; WHEELWRIGHT; DARLINGTON; FITZSIMMONS; FAYERS *et al.*, 2013).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a qualidade de vida dos pacientes que fazem uso de medicações antirreabsortivas e antiangiogênicas com ou sem o desenvolvimento de ONAM.

2.2 Objetivos Específicos

- Correlacionar a qualidade de vida associada a saúde bucal dos pacientes com histórico de uso ou em tratamento com as medicações.
- Correlacionar a qualidade de vida associada à idade dos pacientes no com histórico de uso ou em tratamento com as medicações.
- Avaliar o impacto da ONAM e do tratamento na Qualidade de Vida dos pacientes com histórico de uso ou em tratamento com as medicações.

3.0 METODOLOGIA

Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Erasto Gaertner sobre o registro 65123116.1.0000.0098, e indexado na base nacional de registros envolvendo pesquisas em seres humanos – Plataforma Brasil, vide **anexo I**.

3.1 Recrutamento de Pacientes

Foi realizado um estudo observacional prospectivo, em pacientes com história de uso ou em uso atual de medicamentos antirreabsortivos e/ou antiangiogênicos. Trata-se de um estudo unicêntrico, realizado em um hospital referência em oncologia – Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, Paraná. Os pacientes foram atendidos no Serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial do Hospital Erasto Gaertner, encaminhados pelo Serviço de Oncologia Clínica da mesma instituição, no período de março de 2019 a janeiro de 2020.

Foram incluídos na pesquisa pacientes com diagnóstico de câncer que fizeram uso de medicações antirreabsortivas e /ou antiangiogênicas com mais de 40 anos, que concordaram em responder o questionário de qualidade de vida. Foram excluídos da amostra, pacientes que não tinham condições de responder ao questionário ou se recusaram por algum outro motivo. No período de março a abril de 2019, foi realizada uma busca ativa dos indivíduos através dos dados de prescrição dos medicamentos usados no protocolo de tratamento do Serviço Oncológico, no sistema de prontuários digitais do Hospital Erasto Gaertner. Como filtro foram selecionados pacientes que fizeram uso dessas medicações com idade superior há 40 anos. Instituiu-se um fluxo de encaminhamento direto do serviço de Oncologia Clínica e Enfermagem Oncológica para o ambulatório de ONAM do Serviço de Cirurgia Buco Maxilo Facial. Os atendimentos eram realizados com frequência semanal, durante o período de março de 2019 a janeiro de 2020.

Após o atendimento de rotina realizado pelos profissionais do serviço, quando era realizado exame clínico completo, o paciente era convidado a participar da pesquisa.

3.2 Qualidade de vida

Para avaliar a QV, os participantes responderam três questionários. Foram utilizados questionários da EORTC, validados para língua portuguesa e disponíveis para uso gratuito para fins de pesquisa (<https://www.eortc.org/>). *EORTC (QLQ – Quality of Life Questionnaire)* – é um sistema integrado para avaliar a qualidade de vida (QV) relacionada à saúde de pacientes com câncer que participam de ensaios clínicos internacionais.

O primeiro questionário - QLQ-C30 (ANEXO 2) - tem como objetivo medir a qualidade de vida geral, com um total de 30 questões. Ele é composto por cinco escalas funcionais, três escalas de sintomas, uma escala global de estado de saúde e seis itens únicos. As cinco primeiras escalas avaliaram: comprometimento emocional, cognitivo, físico, social e funcional. Tanto os sintomas como o estado de saúde global, apresentaram um conjunto de itens.

Na sequência foram utilizados dois outros questionários, complementares ao QLQ-C30. O QLQ-ELD14 (ANEXO 2), é um módulo complementar de pacientes idosos para aferição da qualidade de vida em pacientes com câncer com 70 anos ou mais. Com 14 perguntas que incorporavam cinco escalas de múltiplos itens, avaliamos a mobilidade, preocupações com os outros e com o futuro, manutenção e ônus da doença. Além disso, dois itens únicos avaliavam a rigidez articular e apoio da família.

O terceiro questionário - O QLQ-OH15 (ANEXO 2) é um módulo complementar de saúde oral que incorporavam 15 questões em uma escala de vários itens para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde bucal. Além disso, cinco itens únicos avaliavam xerostomia, saliva pegajosa, sensibilidade e uso de próteses dentárias. A abordagem empregada segue a mesma escala e medidas do primeiro questionário.

Os escores para os três questionários seguem o mesmo padrão e são calculados a partir de um manual próprio elaborado e validado para avaliação da QV. Primeiro, calculou-se a média dos itens de cada escala, atribuindo uma pontuação bruta. Usamos uma transformação linear para padronizar essa pontuação a fim de que variasse de 0 a 100.

Os participantes responderam em relação à frequência, sendo atribuídos escores para suas respostas, sendo: 1 para resposta “Não”; 2 para “Um pouco”,

3 para “Bastante”, 4 para “Muito”. A média desses escores e a transformação linear por meio de uma fórmula preconizada pelo manual da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, nos deram os valores de 0 a 100 de cada escala.

Os questionários eram empregados em uma mesma sessão e ordem, na forma de entrevista, com tempo médio de duração em média de 40 a 50 minutos, sendo em torno de 20/25 minutos para o primeiro e 10 minutos para cada um dos módulos complementares. Primeiramente, os participantes recebiam informações sobre o estudo, seus objetivos e, caso concordassem em participar, assinavam o TCLE. Em seguida eram orientados que cada pergunta teria uma resposta em relação à frequência de cada sintoma, na última semana. A aplicação do questionário foi realizada em forma de entrevista semiestruturada dentro das recomendações da *EORTC*, em uma sala reservada somente com o entrevistador e paciente, com um total de 59 perguntas. Foram 66 pacientes convidados a participar da pesquisa, mas 4 pacientes ficaram impossibilitados de responder.

3.3 Metodologia estatística

Inicialmente, para resumo e descrição dos dados coletados, foram calculadas medidas estatísticas descritivas como média, desvio padrão, mínimo e máximo, e construídas tabelas de contingência.

Em seguida, para avaliar a relação entre as variáveis foi aplicado o teste exato de Fisher (variáveis categóricas) e o teste de Mann Whitney (variáveis quantitativas). A normalidade dos dados foi verificada através do teste de Shapiro Wilk. Foram utilizados os Softwares: Excel 2016 e Statistica, versão 7, 2004. O valor de significância foi considerado quando $p < 0,05$

4.0 RESULTADOS

No período do estudo, entre março de 2019 a janeiro de 2020, 66 pacientes que estavam aptos a participar do estudo foram convidados a responder o questionário. Ao todo foram 62 pacientes que concordaram em participar da pesquisa.

Os pacientes apresentavam entre 40 e 88 anos, com média de idade de 62,19 anos. Sendo essa amostra composta por: 12 homens e 50 mulheres (19,35% e 80,64% dos casos respectivamente). Dados relacionados a média de idade dos pacientes e o desenvolvimento de ONAM podem ser observados na **Tabela I.**

Tabela I: Distribuição da média de idade dos pacientes com e sem ONAM;

ONAM	Média (anos)	N	DP	Mínimo	Máximo
Sim	62,11	8	4.04	54.67	66.92
Não	62,21	54	10.94	40.58	87.42
Total	62,19	62	10.29	40.58	87.42

N: Número de pacientes; DP: Desvio padrão; Medidas descritivas.

Não houve diferença significativa de idade entre os pacientes com e sem ONAM ($p=0,89$). Não foi observada diferença significativa de idade (acima e abaixo de 60 anos) e ONAM ($p=0,47$). Entre os pacientes homens, 16,67% apresentaram ONAM, enquanto entre as mulheres, 12%, sem diferença significativa entre o sexo com relação a ter ou não ONAM ($p=0,49$) mostrados na **Tabela II.**

Tabela II: Distribuição dos pacientes por sexo - com e sem ONAM;

ONAM	Masculino	Feminino	Total
Sim	2	6	8
Não	10	44	54
Total	12	50	62

Teste Exato de Fisher. Valor de $p<0,05$

Um total de oito (12,9%) pacientes apresentaram ONAM, sendo 3 em estágio I, 3 em estágio II e 2 pacientes não apresentaram informações no prontuário eletrônico sobre o diagnóstico e características da lesão. Dos 62 pacientes entrevistados, 6 vieram a óbito algum tempo após a participação no estudo, sendo 5 mulheres e 1 homem. Somente uma das pacientes que vieram a óbito apresentava ONAM.

Dados relacionados as doenças de base responsáveis pela indicação dos pacientes ao uso de medicamentos antirreabsortivos são expressas na **Tabela III**.

Tabela III – Classificação das doenças de base dos pacientes;

Doença de Base	Número de pacientes
Neoplasia de Mama	41
Mieloma múltiplo	11
Neoplasia de Próstata	5
Neoplasia de Pulmão	2
*Doenças com apenas um caso	3

*Neoplasia de esôfago, linfoma e osteoporose; MD: Medidas descritivas.

Os medicamentos antirreabsortivos utilizados com risco à ONAM, dentre a família dos bisfosfonatos eram: ácido zoledrônico, alendronato de sódio e; os da família dos anticorpos monoclonais, denosumab, imatinib e tratumab. Os medicamentos, dose e quantidade de pacientes são exemplificadas na **Tabela IV**.

Tabela IV – Distribuição dos medicamentos, dose padrão e quantidade de pacientes em uso.

Medicamentos Indicados ao Dose		Número de Pacientes
uso		
Ácido Zolêdrônico	4mg	51
Tratumab	440mg	1
Imatinib	90mg	2
Denosumab	60mg	1
Alendronato	150mg	1
Associação Medicamentosa*	-	6

Associação de ácido zolendrônico e anastrozol (), ácido zolêdrônico e tamoxifeno (*), ácido zolendrônico e exemestano (*); MD: Medidas descritivas.

Dentre os pacientes em uso de Ácido Zolêdrônico (Zm), 16% desenvolveram ONAM. O tempo médio de uso do medicamento Zm foi de 17,57 meses, enquanto aqueles que não apresentaram ONAM tiveram tempo médio de uso de 14,74 meses. Embora o tempo de uso entre aqueles que apresentaram ONAM tenha sido maior, este resultado não foi significativo ($p=0,26$) (**Tabela V**).

Tabela V: Tempo médio de uso do ácido zolêdrônico dos pacientes com e sem ONAM;

ONAM	Média Meses	N	DP	Tempo Mínimo	Tempo Máximo
Sim	17,57	7	8.79	7	28
Não	14,10	31	7.95	3	28
Total	14,74	38	8.10	3	28

N: número de pacientes; DP: Desvio Padrão; Teste de Mann-Whitney

No presente estudo, os casos de ONAM estão associados ao diagnóstico de mieloma múltiplo e câncer de mama, porém sem significância estatística ($p=0,22$).

Qualidade de Vida

Entre as escalas do QLQ-C30, o item “*Role Functioning (RF2)*”, apresentou resultado significativo (**Tabela VI**). Englobando as questões 6 e 7 do primeiro questionário, que abordavam a limitação de desempenho nas suas atividades diárias e de lazer. Aqueles pacientes que não apresentaram ONAM, tinham um melhor desempenho de função tanto nos seus afazeres diários quanto ocupações no tempo livre. Os entrevistados que apresentaram ONAM tinham uma menor execução das suas funções ($p=0,019$).

Entre as escalas do QLQ-ELD14, não houve nenhuma diferença significativa entre os pacientes com e sem ONAM. (**Tabela VII**)

Entre as escalas do QLQ-OH15, o item “*Oral health related QoL (QL)*” apresentou resultado significativo. Aqueles pacientes que não apresentaram ONAM, têm uma maior saúde oral do que aqueles apresentam ONAM ($p=0,048$) como apresentado na **Tabela VIII**.

Não houve nenhuma diferença significativa entre os pacientes abaixo e acima de 60 anos para as escalas dos questionários QLQ-C30, QLQ-ELD14 e QLQ-C30.

Tabela VI: Valores de distribuição dos escores do QLQ-C30 entre pacientes com e sem ONAM.

QL2						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	56.25	8	22.60	25.00	83.33	
Não	72.84	54	19.23	16.67	100.00	
Total	70.70	62	20.29	16.67	100.00	0.054
PF2						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	41.67	8	38.17	0.00	100.00	
Não	63.95	54	30.44	0.00	100.00	
Total	61.08	62	32.08	0.00	100.00	0.114
RF2						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	27.08	8	35.57	0.00	100.00	
Não	64.20	54	36.54	0.00	100.00	
Total	59.41	62	38.25	0.00	100.00	0.019
EF						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	65.63	8	33.17	0.00	100.00	
Não	68.83	54	31.52	0.00	100.00	
Total	68.41	62	31.48	0.00	100.00	0.765
CF						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	79.17	8	30.54	16.67	100.00	
Não	79.01	54	25.12	0.00	100.00	
Total	79.03	62	25.60	0.00	100.00	0.703
SF						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	60.42	8	39.78	0.00	100.00	
Não	78.70	54	30.27	0.00	100.00	

Total	76.34	62	31.87	0.00	100.00	0.153
FA						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	34.72	8	34.34	0.00	88.89	
Não	31.89	54	29.28	0.00	100.00	
Total	32.26	62	29.69	0.00	100.00	0.959
NV						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	20.83	8	35.36	0.00	100.00	
Não	9.88	54	16.98	0.00	66.67	
Total	11.29	62	20.19	0.00	100.00	0.599
PA						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	29.17	8	26.35	0.00	66.67	
Não	41.98	54	32.98	0.00	100.00	
Total	40.32	62	32.30	0.00	100.00	0.379
DY						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	20.83	8	39.59	0.00	100.00	
Não	19.14	54	26.38	0.00	100.00	
Total	19.35	62	28.02	0.00	100.00	0.734
SL						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	16.67	8	25.20	0.00	66.67	
Não	22.84	54	30.94	0.00	100.00	
Total	22.04	62	30.14	0.00	100.00	0.703
AP						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	50.00	8	47.14	0.00	100.00	
Não	24.07	54	33.28	0.00	100.00	
Total	27.42	62	35.97	0.00	100.00	0.147

CO						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	20.83	8	35.36	0.00	100.00	
Não	27.78	54	32.86	0.00	100.00	
Total	26.88	62	32.97	0.00	100.00	0.570
DI						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	16.67	8	35.63	0.00	100.00	
Não	5.56	54	15.53	0.00	66.67	
Total	6.99	62	19.22	0.00	100.00	0.556
FI						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	54.17	8	46.93	0.00	100.00	
Não	29.63	54	37.57	0.00	100.00	
Total	32.80	62	39.34	0.00	100.00	0.193

Legendas: Global Health Status/Qol (QL2); Physical Functioning (PF2); Role Functioning (RF2); Emotional Functioning (EF); Cognitive Functioning (CF); Social Functioning (SF); Fatigue (FA), Nausea and vomiting (NV), Pain (PA); Dyspnoea (DY), Insomnia (SL); Appetite Loss (AP); Constipation (CO); Diarrhoea (DI); Financial Difficulties (FI). DP: Desvio padrão; n: Número de pacientes; p: valor de significância.

Tabela VII: Valores de distribuição dos escores do QLQ-ELD14 entre pacientes com e sem ONAM.

MP						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	66.67	8	36.73	16.67	100.00	
Não	77.16	54	25.96	16.67	100.00	
Total	75.81	62	27.44	16.67	100.00	0.463
FS						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	75.00	8	38.83	0.00	100.00	
Não	66.67	54	34.87	0.00	100.00	
Total	67.74	62	35.18	0.00	100.00	0.476
MO						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	51.39	8	39.81	0.00	100.00	
Não	32.51	54	31.34	0.00	100.00	
Total	34.95	62	32.80	0.00	100.00	0.193
WO						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	64.58	8	40.27	0.00	100.00	
Não	42.59	54	39.21	0.00	100.00	
Total	45.43	62	39.71	0.00	100.00	0.159
FU						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	69.44	8	43.14	0.00	100.00	
Não	43.83	54	41.65	0.00	100.00	
Total	47.13	62	42.38	0.00	100.00	0.105
BU						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	62.50	8	34.21	0.00	100.00	
Não	42.28	54	37.72	0.00	100.00	

Total	44.89	62	37.64	0.00	100.00	0.179
JS						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	33.33	8	30.86	0.00	66.67	
Não	31.48	54	35.12	0.00	100.00	
Total	31.72	62	34.37	0.00	100.00	0.781

Legendas: Maintaining Purpose (MP); Family Support (FS); Mobility (MO); Worries about Others (WO); Future Worries (FU); Burden of Illness (BU); Joint Stiffness (JS). DP: Desvio padrão; n: Número de pacientes; p: valor de significância.

Tabela IV: Valores de distribuição dos escores do QLQ-OH15 entre pacientes com e sem ONAM

QL						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	69.79	8	15.55	41.67	87.50	
Não	80.48	54	13.64	45.83	100.00	
Total	79.10	62	14.23	41.67	100.00	0.048
INF						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	100.00	8	0.00	100.00	100.00	
Não	97.96	49	10.56	33.33	100.00	
Total	98.25	57	9.80	33.33	100.00	0.866
SM						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	8.33	8	23.57	0.00	66.6667	
Não	8.02	54	22.37	0.00	100.0000	
Total	8.06	62	22.33	0.00	100.0000	0.992
SS						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	20.83	8	30.54	0.00	66.67	
Não	29.63	54	41.29	0.00	100.00	
Total	28.49	62	39.97	0.00	100.00	0.749
SE						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	20.83	8	30.54	0.00	66.67	
Não	14.81	54	27.98	0.00	100.00	
Total	15.59	62	28.13	0.00	100.00	0.613
DE						
ONAM	Média	n	DP	Mínimo	Máximo	p
Sim	100.00	2	0.00	100.00	100.00	
Não	30.67	25	41.86	0.00	100.00	
Total	35.80	27	44.27	0.00	100.00	0.068

Legendas: Oral health related QoL (QL); sore mouth (SM); Sticky saliva (SS); Sensitivity (SE); Dentures (DE). DP: Desvio padrão; n: Número de pacientes; p: valor de significância.

ARTIGO -

Evaluation of the quality of life of cancer patients using antiresorptive medication

Sara de Cassia Tornier*

ORCID: 0000-0002-2113-082X

Juliana Lucena Schussel

ORCID: 0000-0001-5204-0782

*Postgraduate Program in Dentistry, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil.

Corresponding Author:

Prof. Dra. Juliana Lucena Schussel Av.

Pref. Lothário Meissner, 632.

Curitiba, PR, Brazil Zip-Code 80210-170.

Phone: +554133604032.

E-mail: julianaschussel.24@gmail.com

ABSTRACT

Background: Cancer and its therapies can have a significant impact on general and oral health and, therefore, cause a reduction in patients' quality of life. The aim of the study was to evaluate the quality of life of patients who use antireabsorptive and antiangiogenic medications with or without the development of ONAM. Sixty-two patients diagnosed with cancer who used these medications were included in the survey and answered three instruments from the European Organization for Cancer Research and Treatment (EORTC), the first questionnaire (QLQ-C30) aimed to measure the overall quality of life. The second (QLQ-ELD14) is a complementary module for elderly patients and the third (QLQ-OH15) was for assessing oral health. The mean age of the patients was 62.19 years, with 16.67% of patients and 12% of women who had ONAM. There was no significant difference between sex and the relationship with ONAM. Among the QLQ-C30 scales, the item "Function of function (RF2)", presented a significant result. Those patients who were not found ONAM, had a better function performance both in their daily users and in their free time. Respondents who described ONAM performed poorly. In QLQ-ELD14, there was no significant difference in any of the variations between patients with and without ONAM. Among the QLQ-OH15 scales, the item "QoL related to oral health (QOL)" presented a significant result. Those patients who did not have ONAM have better oral health than those who do have ONAM. He concluded that ONAM has a significant impact on the general and oral QOL of cancer patients.

Keywords: Quality of life, Medication-related Osteonecrosis of the jaws, oral health.

Introdução

Desde sua constatação, até os dias de hoje, a Osteonecrose dos maxilares associada à medicação (ONAM) tornou-se uma das principais complicações relacionada ao uso de medicamentos antirreabsortivos e antioangiogênicos. O diagnóstico é baseado na história patológica e farmacológica do paciente e nas características clínicas e radiológicas da destruição gradativa óssea. É definida como um osso maxilar necrótico exposto, com complicações que variam de dor a fraturas patológicas. A frequência da ONAM é variável, sendo dependente do medicamento, via de administração, dose e duração do tratamento. [1-5]

As terapias antirreabsortivas e antioangiogênicas são utilizadas para o tratamento de doenças ósseo metabólicas e na redução de complicações esqueléticas em pacientes que estão sob tratamento oncológico. A incidência de ONAM relacionada ao uso dessas terapêuticas intravenosas é relatada na literatura em 0,8-12%. Estudos relatam que estimativas de risco cumulativo variam de uma incidência de 4,8% para uma coorte em pacientes com câncer de mama tratadas por cinco anos com as medicações por via intravenosa e de 40% aos 36 meses para uma coorte de pacientes com mieloma múltiplo. [1, 2, 6]

O sucesso no uso dessas medicações tem feito com que as prescrições sejam cada vez mais frequentes, e, conseqüentemente o número de pacientes com risco de desenvolvimento de ONAM também cresça. Dado que as novas opções de tratamento melhoram as taxas de sobrevivência do câncer, a avaliação da qualidade de vida (QV) se tornou um importante aspecto que deve ser considerado no tratamento e prognóstico dos pacientes. Estudos mostram que pacientes diagnosticados com ONAM apresentam importantes impactos físicos, psicológicos e sociais associados à condição. De forma que a avaliação da QV de forma consistente e uniforme para todos os pacientes com e sem ONAM que fazem uso dessas medicações, torna-se bastante relevante. [7, 8]

A diminuição da QV dos pacientes com ONAM se dá por conta do aparecimento de um osso necrótico doloroso e infectado; pelo surgimento de uma mucosa oral ulcerada, necessitando de avaliações médicas e odontológicas frequentes, com impacto na vida socioeconômica. O uso de questionários validados forma a base para a avaliação da qualidade de vida e indicam fatores relacionados ao paciente associados a uma menor ou maior QV após tratamento. O conceito de qualidade de vida é considerado como algo abstrato, subjetivo e multidimensional que envolve a auto percepção do paciente na sociedade [6, 9, 10].

A organização mundial da saúde (OMS) define qualidade de vida como: “a percepção do indivíduo de sua inserção na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” [11]. Essa definição tem sido a busca de interesse e pesquisa durante a última década. A saúde oral ocupa um papel importante na QV geral de cada indivíduo. As terapias antirreabsortiva e antioangiogênica podem ter impacto direto nos ossos maxilares e mucosa oral, além de que o protocolo oncológico pode gerar inúmeros efeitos colaterais. [12, 13]

O nosso estudo teve como objetivo avaliar a QV de pacientes com história de uso ou uso atual de medicações antirreabsortivas e antiangiogênicas, com ou sem ONAM.

2.0 - Materiais e Métodos

Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Erasto Gaertner sobre o registro 65123116.1.0000.0098, e indexado na base nacional de registros envolvendo pesquisas em seres humanos.

2.1 - Recrutamento de Pacientes

Foi realizado um estudo observacional prospectivo, em pacientes com histórico de uso ou uso atual de medicamentos antirreabsortivos e/ou antiangiogênicos. Realizado em um hospital referência em oncologia – Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, Paraná, no Serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial.

Foram incluídos na pesquisa pacientes com diagnóstico de câncer que fizeram uso de medicações antirreabsortivas e /ou antiangiogênicas com mais de 40 anos de idade, que concordaram em responder o questionário de qualidade de vida. Foram excluídos da amostra, pacientes que não tinham condições de responder ao questionário ou se recusaram por algum outro motivo. Os pacientes foram encaminhados pelo Serviço de Oncologia Clínica para avaliação. Os atendimentos eram realizados com frequência semanal, durante o período de março de 2019 a janeiro de 2020.

Após a exame clínico completo, o paciente era convidado a participar do estudo. Dados como: sexo, idade, história pregressa, doença de base, medicações em uso, hábitos e condições de saúde geral e bucal do paciente foram coletados.

2.2 - Qualidade de vida

Para avaliar a QV, os participantes responderam três questionários da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, validados para língua

portuguesa. O primeiro instrumento - QLQ-C30 - tinha como objetivo medir a qualidade de vida geral, com um total de 30 questões. Ele é composto por cinco escalas funcionais, três escalas de sintomas, uma escala global de estado de saúde e seis itens únicos. As cinco primeiras escalas avaliaram: comprometimento emocional, cognitivo, físico, social e funcional. Tanto os sintomas como o estado de saúde global, apresentaram um conjunto de itens que não se repetiria em nenhuma outra escala. O segundo questionário, QLQELD14, é um módulo complementar de pacientes idosos do questionário QLQ-C30, para aferição da qualidade de vida em pacientes com câncer com 70 anos ou mais. Com 14 perguntas que incorporavam cinco escalas de múltiplos itens, avaliamos a mobilidade, preocupações com os outros e com o futuro, manutenção e ônus da doença. Além disso, dois itens únicos avaliavam a rigidez articular e apoio da família. O terceiro instrumento, QLQ-OH15 – continha 15 questões em uma escala de vários itens para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde bucal. Além disso, cinco itens únicos avaliavam xerostomia, saliva pegajosa, sensibilidade e uso de próteses dentárias.

Os participantes responderam em relação à frequência, sendo atribuídos escores para suas respostas, sendo: 1 para resposta “Não”; 2 para “Um pouco”, 3 para “Bastante”, 4 para “Muito”. A média desses escores e a transformação linear por meio de uma fórmula preconizada pelo manual da *EORTC*, nos deram os valores de 0 a 100 de cada escala.

Os questionários eram empregados em uma mesma sessão e ordem, com tempo médio de duração em média de 40 a 50 minutos, sendo em torno de 20/25 minutos para o primeiro e 10 minutos para cada um dos módulos complementares. Primeiramente, os participantes eram orientados sobre os objetivos do estudo e aqueles que concordavam em participar assinavam o TCLE. Iniciávamos com as perguntas, em forma de entrevista semiestruturada dentro das recomendações da *EORTC*, em uma sala somente com o entrevistador e paciente, um total de 59 perguntas.

Foram 66 pacientes convidados a participar da pesquisa, mas 4 pacientes ficaram impossibilitados de responder.

3.0 - Análise estatística

Inicialmente, foram avaliados dados de estatística descritiva e em seguida, para avaliar a relação entre as variáveis foi aplicado o teste exato de Fisher (variáveis categóricas) e o teste de Mann Whitney (variáveis quantitativas). A normalidade dos dados foi verificada

através do teste de Shapiro Wilk. Foram utilizados os Softwares: Excel 2016 e Statistica, versão 7, 2004. Valor de $p < 0,05$

4.0 - Resultados

No período do estudo, entre março de 2019 a janeiro de 2020, 66 pacientes que foram atendidos no ambulatório de ONAM do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Faciais do Hospital Erasto Gaertner foram convidados para participar do estudo. Ao todo foram 62 pacientes concordaram em participar.

Os participantes apresentavam entre 40 e 88 anos, sendo que a média de idade foi de 62,19 anos. Não houve diferença significativa de idade entre os pacientes com e sem ONAM ($p=0,89$). Não foi observada diferença significativa considerando idade (acima e abaixo de 60 anos) e ONAM ($p=0,47$). Entre os pacientes homens, 16,67% apresentaram ONAM, enquanto entre as mulheres, 12%, sem diferença significativa entre o sexo com relação a ter ou não ONAM ($p=0,49$). Dados relacionados as doenças de base responsáveis pela indicação dos pacientes ao uso de medicamentos antirreabsortivos podem ser observados na **Tabela I**.

Os medicamentos antirreabsortivos associados ao risco de ONAM utilizados, foram: ácido zoledrônico, alendronato de sódio, e associações medicamentosas como ácido zoledrônico e pamidronato. A família dos anticorpos monoclonais foram: denosumab, imatinibe e tratzumabe. A distribuição das doses pela quantidade de pacientes está demonstrada na **Tabela II**.

Dentre os pacientes em uso Ácido Zolêdronico (Zm), 16% (08) desenvolveram ONAM. O tempo médio de uso do medicamento Zm foi de 17,57 meses, enquanto aqueles que não apresentaram ONAM tiveram tempo médio de uso de 14,74 meses. Embora o tempo de uso entre aqueles que apresentaram ONAM tenha sido maior, este resultado não foi significativo ($p=0,26$). No presente estudo, os casos de ONAM foram associados aos diagnósticos de mieloma múltiplo e câncer de mama, porém não foi possível associar significativamente ($p=0,22$).

Dentre os pacientes que apresentaram ONAM, sendo 4 em estágio I, 4 em estágio II e estavam em tratamento conservador com antibioticoterapia, bochechos com clorexidina 0,12% e eram submetidos a desbridamento local, quando indicado.

Dos 62 pacientes entrevistados, 6 vieram a óbito, sendo 5 mulheres e 1 homem. Somente uma das pacientes que vieram a óbito apresentava ONAM.

5.0- Qualidade de Vida

Entre as escalas do QLQ-C30, o item “*Role Functioning (RF2)*”, envolvia as questões 6 e 7 do questionário, apresentou resultado significativo (**Gráfico I**), considerando limitação de desempenho nas suas atividades diárias e de lazer. Aqueles pacientes que não apresentaram ONAM, tinham um melhor desempenho de função tanto nos seus afazeres diários quanto ocupações no tempo livre. Os entrevistados que apresentaram ONAM tinham uma menor execução das suas funções ($p=0,019$). O status de saúde geral também se mostrou um dado relevante para os pacientes com ONAM apresentando uma tendência estatística (0,054). A dor também não foi um aspecto estatisticamente relevante entre os dois grupos (0,379).

Entre as escalas do QLQ-ELD14, apesar dos pacientes com ONAM apresentarem escores maiores quando comparados a pacientes sem ONAM, não houve nenhuma diferença significativa. (**Tabela I**) O item “Future Worries” teve a maior diferença, ainda que não significativa (0,105).

Entre as escalas do QLQ-OH15, o item “*Oral health related QoL (QL)*” apresentou resultado significativo. Aqueles pacientes que não apresentaram ONAM, têm uma melhor saúde oral do que aqueles que apresentaram ONAM ($p=0,048$) como exemplificado na (**Gráfico II**). O uso de próteses também mostrou impacto na qualidade de vida relacionada à saúde bucal, principalmente nos pacientes com ONAM, apesar de não apresentar relevância estatística (0,068)

Não houve nenhuma diferença significativa entre os pacientes abaixo e acima de 60 anos para as escalas dos questionários QLQ-C30, QLQ-ELD14 e QLQ-OH15.

Discussão

A ONAM, ainda que considerada uma complicação com baixa incidência, tem manejo complexo e leva a um significativo impacto na QV dos pacientes que realizam tratamento oncológico. Ela causa destruição progressiva do osso do complexo maxilar com áreas necróticas, dor, dano estrutural e supuração da região que resultam em uma alteração psicofuncional. [14, 15]

As doenças oncológicas metastáticas apresentam uma redução natural na QV, em razão da própria neoplasia e também em decorrência dos efeitos colaterais do recurso terapêutico. À medida que as novas terapias aumentam as taxas de sobrevivência do câncer, os pacientes envelhecem com a doença, acarretando ainda comprometimento funcional e comorbidades distintas fisiológicas de faixas etárias mais avançadas.[8, 13, 16, 17]

As terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas tem demonstrado um índice de sucesso satisfatório, o que tem levado a um aumento nas suas prescrições. Os tumores de mama, próstata e mieloma múltiplo são os que apresentam maior índice de metástase óssea e conseqüentemente, maior indicação para essas medicações. De acordo com o INCA (Instituto Nacional de Câncer), a previsão de 66.280 novos casos de câncer de mama para 2020 e 65.840 novos casos de câncer de próstata. O mieloma múltiplo é o 2º câncer hematológico mais frequente. Frente a estes dados é esperado um aumento na população com risco de desenvolvimento de ONAM e medidas preventivas ainda são a maneira mais eficiente de tratar esta condição.

Até o momento, poucos estudos na literatura avaliaram o impacto da ONAM na qualidade de vida de pacientes em tratamento oncológico. Por meio do uso de questionários da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), foram analisados os aspectos psicológicos, funcionais e relacionados à saúde oral dos pacientes em tratamento oncológico que fizeram uso de medicações antirreabsortivas e antioangiogênicas. Foram utilizados os instrumentos QLQ-C30, QLQ-ELD14 e QLQ-OH15 com objetivo de avaliar aspectos que estão relacionados a doença oncológica, ao envelhecimento e impacto da ONAM na saúde bucal.

A maioria dos pacientes do estudo apresentava um quadro clínico complexo, com doença metastática com diferentes níveis de atividade e prognóstico. Em uma revisão sistemática sobre os fatores de risco para a ONAM, de 4.106 casos 30% desses pacientes apresentava mieloma múltiplo e 25% câncer de mama, sendo uma média de idade de 65,3 anos. Esses dados confirmam o perfil demográfico e as características dos pacientes que apresentam ONAM na nossa amostra. Essa prevalência da ONAM, reflete a incidência dessas doenças e o envolvimento ósseo. [18-20].

Apesar da heterogeneidade de idade na nossa amostra, por meio do uso do QLQ-ELD14 o presente estudo evidenciou que não há correlações significativas entre idade e ONAM, podendo considerar que há um indicativo de construções sobrepostas entre qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) associada a essa faixa etária. Estudos validaram também o uso do QLQ-EDL14 em paciente com menos de 70 anos, avaliando

os impactos na QV de pacientes em uma faixa etária menor. É importante observar que os aspectos considerados pelos idosos interligados a uma maior QV, eram: relações sociais, saúde, bem-estar psicológico, independência e questões financeiras. Os participantes deste estudo apresentaram escores mais altos para os itens “*Family Support*” e “*Maintining Purpose*”. Questões relacionadas a suporte emocional e familiar são preocupações do envelhecimento, mas que também podem ser evidenciadas em pacientes durante o tratamento oncológico. Van der Poel et al. não observaram diferenças na *QVRS* entre pacientes jovens e idosos com mieloma múltiplo, exceto pelos idosos mostrarem um melhor funcionamento emocional e menores problemas financeiros. [14, 21-23], mostrando as variações que estão presentes na avaliação da QV. .

Wardley et al. mostrou que foram alcançadas melhorias significativas nas pontuações de desempenho de função nos pacientes com câncer de mama e mieloma múltiplo metastático ao longo do tratamento. Isso ocorre, pois, a dor é sintoma clínico mais relatado na metástase óssea, outros sintomas pertencentes são os eventos relacionados ao esqueleto. A utilização das medicações antirreabsortivas e antiangiogênicas são atribuíveis à sua eficácia em diminuir essa dor e, conseqüentemente aumentar a QV desses pacientes.[24, 25]. Questões relacionadas com desempenho de função foram as que apresentaram maior impacto na QV dos pacientes. As metástases ósseas são doenças crônicas que podem causar dor, restrição de movimentação e necessidade de medicações que podem acarretar outros impactos negativos na QV. Todos esses aspectos devem ser considerados e avaliados no manejo do paciente em risco para ONAM ou com diagnóstico estabelecido, para que esta complicação não resulte em impactos mais negativos para os pacientes

O presente estudo demonstrou que o item “*RF2*” era mais baixo em pacientes que apresentavam ONAM do que aqueles que não tinham a doença. Estudos mostram que a ONAM por ser uma complicação de difícil tratamento pode causar uma morbidade significativa para os pacientes, principalmente impactos físicos, psicológicos e sociais associados à condição. Os participantes relatavam sentir dificuldade de desempenhar atividades básicas, como: afazeres domésticos, caminhadas ou participar de eventos ou comemorações familiares. Além da ONAM, as queixas observadas podem também estar relacionadas a terapia oncológica que engloba intervenções cirúrgicas e quimioterápicas. [7, 26]

O presente trabalho forneceu as primeiras experiências documentadas sobre a percepção e avaliação da *QVRS* em pacientes sob tratamento do câncer com e sem ONAM, destacando os problemas físicos, psicológicos e sociais enfrentados. O QLQC30

consegue distinguir os pacientes com diferentes estágios do câncer. Por trabalharmos com uma amostra que apresentava câncer metastático o uso dessas medicações gerava uma diminuição dos eventos relacionados ao esqueleto (SREs) e conseqüentemente alguma melhora na QV desses pacientes. Estudos demonstraram que o ácido zoledrônico (4mg) reduz o risco de complicações esqueléticas em pacientes com câncer de mama metastático em 20% e os escores do QLQ-C30 apresentaram uma melhora significativa na qualidade geral desses pacientes. [27, 28]

A ONAM afeta um amplo número de questões gerais e específicas de saúde bucal, acaba necessitando de diversas avaliações médicas e odontológicas, expondo esses pacientes a uma condição que gera implicações na QV que poderiam ser remediadas com estratégias preventivas. O nosso trabalho evidenciou que apesar dos benefícios que justificam o uso das terapias antirreabsortivas e antioangiogências nessa amostra de pacientes, a ONAM diminuiu significativamente o desempenho funcional dos portadores dessa condição.[7, 29]

Juntamente do QLQ-C30 tornava-se necessário a avaliação dos impactos bucais da ONAM na nossa amostra. Pela ONAM apresentar um osso doloroso, necrótico e infectado; muitas vezes uma mucosa oral ulcerada, inchada ocasionando uma fala e deglutição prejudicada; entendemos a importância da avaliação da QV através do QLQOH15. Esse questionário, utilizado em conjunto com os outros formulários, nos trouxe como os efeitos colaterais e possíveis problemas odontológicos poderiam influenciar nas atividades sociais dos pacientes. Por ter um foco majoritariamente físico, serviu de instrumento avaliativo para *QVRS* e isso se tornava uma vantagem na conscientização dos impactos da ONAM e na avaliação das conseqüências que as complicações bucais geravam na vida da nossa amostra.[6, 13]

O objetivo do uso desse instrumento foi a avaliação dos problemas bucais com o intuito de mensurar o impacto da ONAM na QV dos pacientes em todos os tipos de cânceres. Entre as escalas do QLQ-OH15, o item “*Oral health related QoL (QL)*” apresentou resultado significativo. Aqueles pacientes que não apresentaram ONAM, têm uma maior saúde oral do que aqueles que apresentaram ONAM ($p=0,048$). Esta escala é composta por diversas questões relacionadas a última semana, como “*Você teve problemas com os seus dentes?*”. A maior parte dos pacientes, na nossa análise descritiva relataram ter moderadamente ou muitos problemas, principalmente os que apresentavam ONAM. Sturrock et al relataram que os pacientes com ONAM relatavam tomar muitas medicações analgésicas, por conta da dor que sentiam e expunham uma insegurança ao

se alimentar em frente as outras pessoas, por sentirem que seus ossos eram mais fracos. [7, 17]

A incidência de ONAM esta associada a características próprias dos ossos maxilares. De forma que a consulta prévia odontológica se faz essencial para a prevenção desta complicação evitando assim seu efeito deletério na qualidade de vida do paciente. [4, 17]

As diretrizes clínicas publicadas pela Scottish Dental recomendam uma avaliação odontológica, sempre que possível, antes do início do tratamento com os medicamentos. A realização de procedimentos orais ou de saúde bucal podem e se possível, devem ser executados previamente ao início da terapia medicamentosa, já que o principal fator de risco para a progressão da ONAM é a extração dentária, problemas periodontais e doenças peri-implantares. Os dentistas desse grupo apresentam uma parte central na prevenção e diagnóstico da ONAM como parte de uma equipe multiprofissional, contribuindo na gestão e gerenciamento precoce da doença. [1]

Por se tratar de um estudo observacional prospectivo unicêntrico, existe uma limitação do nosso trabalho na validação externa dos resultados. Os autores acreditam que o impacto na QV de vida dos pacientes é um importante fator a ser considerado na conscientização dos profissionais e pacientes. Por não existir um padrão ouro de instrumento, cada um contendo suas particularidades e méritos, a escolha pelo uso de três instrumentos fortaleceu nossos resultados. As análises baseadas dentro do perfil de idade, da doença de base, presença da ONAM e problemas orais nos proporciona mensurar o impacto do tratamento de câncer e ONAM na QV dos nossos pacientes. [30]

Considerações Finais

A qualidade de vida dos pacientes que fazem uso de medicações antirreabsortivas e antiangiogênicas com desenvolvimento de ONAM é menor do que daqueles que não apresentam a complicação. Quando avaliado o desempenho de função nas atividades diárias quanto no social, os escores mais baixos eram dos pacientes que tinham ONAM. A saúde oral fica atingida quando há a presença da ONAM e esse dado só confirma a necessidade da conscientização desses pacientes sobre o possível surgimento dessa complicação com o uso prolongado de antirreabsortivos e antiangiogênicos intravenosos. Todos os protocolos antes do início da terapia medicamentosa resultam em uma melhor QV durante e após a terapêutica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A QV dos pacientes que fazem uso de medicações antirreabsortivas e antiangiogênicas é menor nos pacientes que apresentam ONAM.

- A QV associada a saúde bucal dos pacientes que apresentam ONAM é mais baixa do que aqueles que não tem a complicação.

- A QV está associada a presença ou ausência da ONAM, não existindo correlações com a idade do paciente.

Gráfico I: Comparativo desempenho de função entre pacientes com e sem ONAM

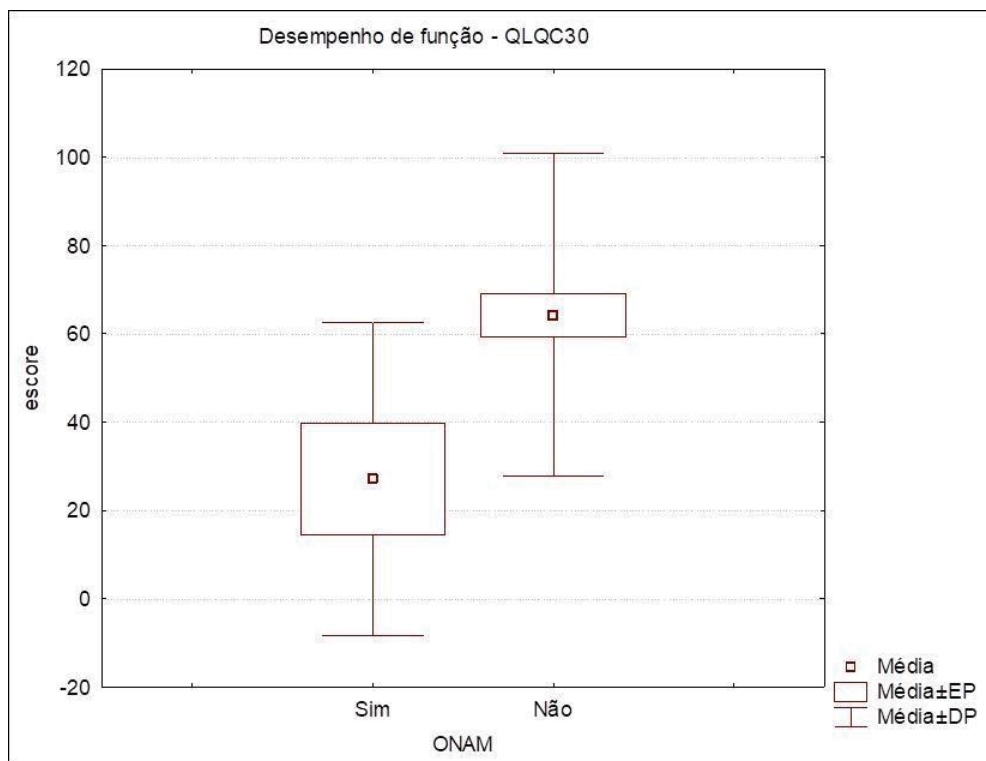


Gráfico II: Comparativo da saúde oral entre pacientes com e sem ONAM

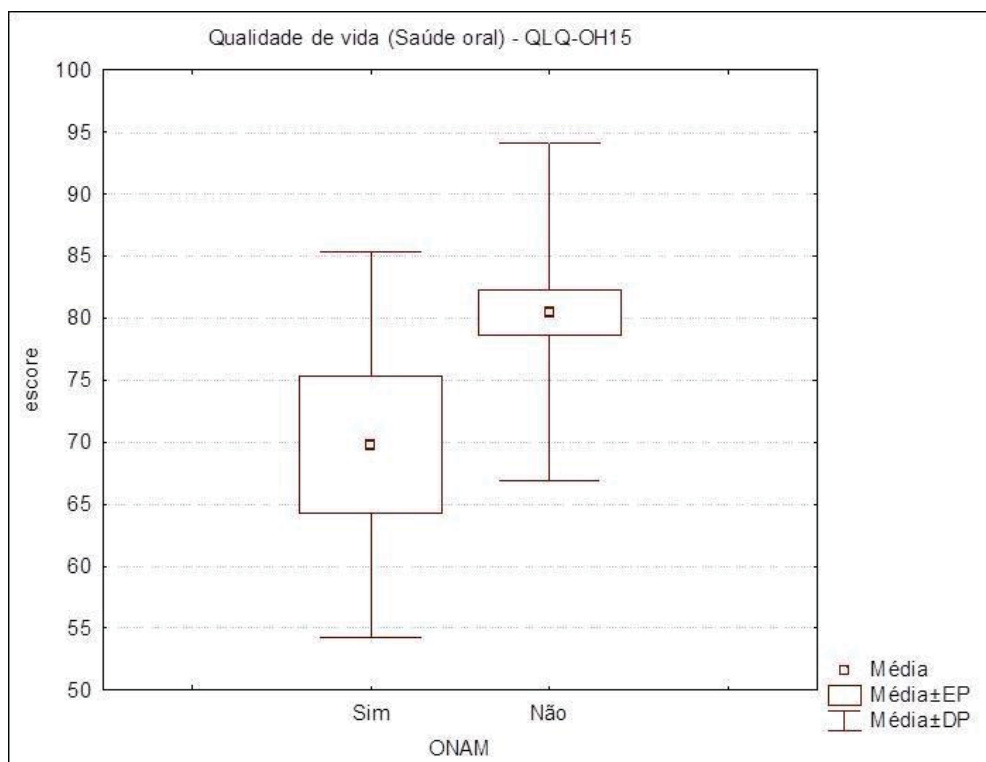


Tabela I – Classificação das doenças de base dos pacientes;

Doença de Base	Número de pacientes
Neoplasia de Mama	41
Mieloma múltiplo	11
Neoplasia de Próstata	5
Neoplasia de Pulmão	2
*Doenças com apenas um caso	3

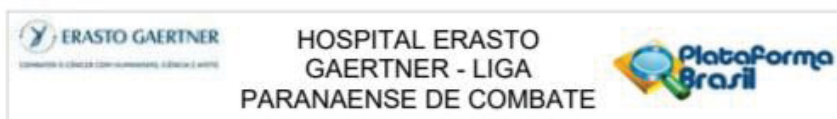
*Neoplasia de esôfago, linfoma e osteoporose; MD: Medidas descritivas.

6.0 REFERÊNCIAS ARTIGO I

1. Nicolatou-Galitis, O., et al., *Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2019. **127**(2): p. 117-135.
2. Raj, D.V., M. Abuzar, and G.L. Borromeo, *Bisphosphonates, healthcare professionals and oral health*. Gerodontology, 2016. **33**(1): p. 135-43.
3. Capocci, M., et al., *Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and quality of life evaluation: a pilot study*. Clin Ter, 2017. **168**(4): p. e253-e257.
4. Di Fede, O., et al., *The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention*. Biomed Res Int, 2018. **2018**: p. 2684924.
5. Beth-Tasdogan, N.H., et al., *Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **10**: p. CD012432.
6. Miksad, R.A., et al., *Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw*. Oncologist, 2011. **16**(1): p. 121-32.
7. Sturrock, A., et al., *General dental practitioners' perceptions of, and attitudes towards, improving patient safety through a multidisciplinary approach to the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in the North East of England*. BMJ Open, 2019. **9**(6): p. e029951.
8. Schmidt, H., et al., *Factors Influencing Global Health Related Quality of Life in Elderly Cancer Patients: Results of a Secondary Data Analysis*. Geriatrics (Basel), 2018. **3**(1).
9. Valdez, J.A. and M.T. Brennan, *Impact of Oral Cancer on Quality of Life*. Dent Clin North Am, 2018. **62**(1): p. 143-154.
10. Moore, K.A., P.J. Ford, and C.S. Farah, *Support needs and quality of life in oral cancer: a systematic review*. Int J Dent Hyg, 2014. **12**(1): p. 36-47.
11. Saxena, S., J. Orley, and W. Group, *Quality of life assessment: The world health organization perspective*. Eur Psychiatry, 1997. **12 Suppl 3**: p. 263s-6s.
12. Nayfield, S.G., et al., *Report from a National Cancer Institute (USA) workshop on quality of life assessment in cancer clinical trials*. Qual Life Res, 1992. **1**(3): p. 203-10.
13. Hjerstad, M.J., et al., *International field testing of the psychometric properties of an EORTC quality of life module for oral health: the EORTC QLQ-OH15*. Support Care Cancer, 2016. **24**(9): p. 3915-24.
14. Tenore, G., et al., *Does Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Influence the Quality of Life of Cancer Patients?* Biomedicines, 2020. **8**(4).
15. McGowan, K., T. McGowan, and S. Ivanovski, *Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review*. Oral Dis, 2018. **24**(4): p. 527-536.
16. Wrazen, W., et al., *Preliminary psychometric validation of the Polish version of the EORTC elderly module (QLQ-ELD14)*. Folia Med Cracov, 2014. **54**(2): p. 3545.
17. Gorges, J., et al., *[Oral health-related quality of life in cancer patients]*. Laryngorhinootologie, 2018. **97**(5): p. 327-333.
18. Junquera, S., et al., *Multiple myeloma and chemical maxillary osteonecrosis. Can both occur simultaneously?* J Stomatol Oral Maxillofac Surg, 2019.
19. Chin, H. and J. Kim, *Bone Metastasis: Concise Overview*. Fed Pract, 2015. **32**(2): p. 24-30.

20. (EBCTCG), E.B.C.T.C.G., *Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials*. *Lancet*, 2015. **386**(10001): p. 1353-1361.
21. Vanleerberghe, P., et al., *The quality of life of older people aging in place: a literature review*. *Qual Life Res*, 2017. **26**(11): p. 2899-2907.
22. van der Poel, M.W., et al., *Elderly multiple myeloma patients experience less deterioration in health-related quality of life than younger patients compared to a normative population: a study from the population-based PROFILES registry*. *Ann Hematol*, 2015. **94**(4): p. 651-61.
23. Goo, A.J., et al., *Cross-cultural application of the Korean version of the EORTC QLQ-ELD14 questionnaire for elderly patients with cancer*. *J Geriatr Oncol*, 2017. **8**(4): p. 271-276.
24. Kyrgidis, A., et al., *Quality of life in breast cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and patients with head and neck cancer: a comparative study using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35 questionnaires*. *Anticancer Res*, 2012. **32**(8): p. 3527-34.
25. Grávalos, C., et al., *SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours (2016)*. *Clin Transl Oncol*, 2016. **18**(12): p. 1243-1253.
26. Petrovic, I., et al., *Oral rehabilitation of the cancer patient: A formidable challenge*. *J Surg Oncol*, 2018. **117**(8): p. 1729-1735.
27. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. *J Natl Cancer Inst*, 1993. **85**(5): p. 365-76.
28. Wardley, A., et al., *Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration*. *Br J Cancer*, 2005. **92**(10): p. 1869-76.
29. Sturrock, A., et al., *Perceptions and attitudes of patients towards medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in England*. *BMJ Open*, 2019. **9**(3): p. e024376.
30. Rogers, S.N., et al., *Quality of life considerations in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines*. *J Laryngol Otol*, 2016. **130**(S2): p. S49-S52.

ANEXO 1 – PARECER DA APROVAÇÃO DA EMENDA DO PROJETO DE PESQUISA PELA COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/SD



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Prevenção e educação sobre osteonecrose em pacientes em uso de medicações anti-reabsortivas e anti-angiogênicas

Pesquisador: Juliana Lucena Schussel

Área Temática:

Versão: 7

CAAE: 65123116.1.0000.0098

Instituição Proponente: LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CANCER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.525.965

Apresentação do Projeto:

Emenda para a inclusão da pesquisadora Sara de Cassia Tornier que fará parte da equipe do projeto, atuando na coleta de dados da etapa de aplicação de questionários de qualidade de vidas dos pacientes em uso de medicações antireabsortivas e antiangiogênicas.

Apresentação do projeto:

A Osteonecrose induzida por medicamento (ONIM) pode ocorrer em pacientes em tratamento com medicações anti-reabsortivas e/ou antiangiogênicas. Se manifesta por exposição óssea, intra ou extraoral, com ou sem fistula, que persiste por mais de oito semanas, sem história de radioterapia na região. Esta complicação tem um grande impacto na qualidade de vida do paciente e uma quantidade limitada de opções de tratamento. A prevenção é o principal método para evitar esta complicação. Pacientes que irão utilizar essas medicações, devem passar por uma avaliação odontológica prévia para que procedimentos emergenciais sejam realizados em tempo hábil e também para que possa se prevenir procedimentos invasivos futuros. O objetivo deste estudo é melhorar a abordagem preventiva desta complicação.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a condição bucal dos pacientes em uso de anti-reabsortivos (bisfosfonatos intra-venosos e

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201
Bairro: Jardim das Américas
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271
CEP: 81.520-060
E-mail: cep@erastogaertner.com.br

Continuação do Parecer: 3.525.965

orais, inibidores do ligante do RANK – denosumab) e anti-angiogênicos.

Objetivo Secundário:

- 1 Identificar situações e condições de risco para desenvolvimento de osteonecrose induzida pela medicação
- 2 Orientar os pacientes sobre as contra-indicações do tratamento odontológico a longo prazo
- 3 Identificar áreas já acometidas pela ONIB

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**Riscos:**

Não existem riscos previsto para este estudo, no entanto o paciente poderá sentir-se desconfortável e/ou constrangido durante o exame clínico intraoral.

Benefícios:

O uso de anti-reabsortivos e anti-angiogênicos é cada vez mais comum no tratamento oncológico com grandes benefícios no prognóstico do paciente. Porém, os riscos relacionados com ONIM devem ser bem avaliados. Este estudo será importante para prevenir tal complicação, reduzindo tempo de tratamento e melhorando a qualidade de vida dos pacientes

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não foram identificados óbices éticos nesta emenda.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1407697_E5.pdf	03/08/2019 13:32:07		Aceito
Outros	notificacao_CEP_Sara.pdf	03/08/2019 13:29:41	Juliana Lucena Schussel	Aceito
Outros	Emenda3.pdf	01/03/2019 17:04:33	Juliana Lucena Schussel	Aceito

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br

Continuação do Parecer: 3.525.965

Outros	Emenda2.pdf	11/09/2018 20:33:31	Juliana Lucena Schussel	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE3.docx	20/02/2018 14:06:25	Juliana Lucena Schussel	Aceito
Outros	Emenda1.pdf	20/02/2018 14:05:33	Juliana Lucena Schussel	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Resposta_ao_Parecer_Cosubstanciado.docx	09/03/2017 22:28:36	Juliana Lucena Schussel	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_corrigido.doc	09/03/2017 22:26:13	Juliana Lucena Schussel	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	09/03/2017 22:24:27	Juliana Lucena Schussel	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	07/02/2017 22:29:07	Juliana Lucena Schussel	Aceito
Outros	QUALIFICACAO_DOS_PESQUISADOR ES.docx	29/11/2016 20:45:40	Juliana Lucena Schussel	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_RESPONSABILIDADE_D O_PESQUISADOR.pdf	29/11/2016 20:40:33	Juliana Lucena Schussel	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_USO_ESPECIFICO DO_MATERIAL.docx	29/11/2016 20:39:16	Juliana Lucena Schussel	Aceito
Outros	CONFIDENCIALIDADE.pdf	29/11/2016 20:35:46	Juliana Lucena Schussel	Aceito
Outros	RESUMO.docx	29/11/2016 20:22:49	Juliana Lucena Schussel	Aceito
Outros	Declaracao_Concordancia_Onco.pdf	29/11/2016 20:18:40	Juliana Lucena Schussel	Aceito
Outros	Declaracao_Concordancia_BucoMaxilo. pdf	29/11/2016 20:17:17	Juliana Lucena Schussel	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento.pdf	29/11/2016 20:13:07	Juliana Lucena Schussel	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201
 Bairro: Jardim das Américas
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3361-5271

CEP: 81.520-060

E-mail: cep@erastogaertner.com.br



EORTC QOL-ELD14

Às vezes os pacientes relatam que têm os seguintes sintomas ou problemas. Por favor, indique o quanto cada um desses sintomas ou problemas esteve presente durante a última semana. Faça um círculo no número que melhor se aplica ao seu caso.

Durante a última semana:	Nada	Um pouco	Moderadamente	Muito
31. Você teve dificuldade para subir ou descer degraus ou escadas?	1	2	3	4
32. Você teve problemas nas articulações/dobras/juntas (joelho, ombro, cotovelo, punho, ou outras)?	1	2	3	4
33. Você sentiu falta de firmeza nas pernas?	1	2	3	4
34. Você precisou de ajuda com as tarefas domésticas, como fazer a limpeza ou as compras?	1	2	3	4
35. Você conseguiu conversar com sua família sobre a sua doença?	1	2	3	4
36. Você ficou preocupado(a) em como sua família vai reagir à sua doença e ao seu tratamento?	1	2	3	4
37. Você ficou preocupado(a) com o futuro das pessoas que são importantes para você?	1	2	3	4
38. Você ficou preocupado(a) com sua saúde no futuro?	1	2	3	4
39. Você teve medo do que pode acontecer daqui para frente?	1	2	3	4
40. Você ficou preocupado(a) com o que pode acontecer no final da sua vida?	1	2	3	4
41. Você teve uma visão positiva sobre a vida na semana passada?	1	2	3	4
42. Você teve vontade de fazer as coisas de que você gosta?	1	2	3	4
43. O quanto a sua doença foi um fardo para você?	1	2	3	4
44. O quanto o seu tratamento foi um fardo para você?	1	2	3	4



EORTC QLQ – OH15

Às vezes os pacientes relatam que têm os seguintes sintomas ou problemas. Por favor, indique o quanto cada um desses sintomas ou problemas esteve presente durante a última semana. Faça um círculo no número que melhor se aplica ao seu caso.

Durante a última semana:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
31. Você teve dor em suas gengivas?	1	2	3	4
32. Você teve problemas com sangramento nas gengivas?	1	2	3	4
33. Você teve feridas nos lábios?	1	2	3	4
34. Você teve problemas com seus dentes?	1	2	3	4
35. Você teve alguma irritação em sua boca?	1	2	3	4
36. Você teve feridas nos cantos da sua boca?	1	2	3	4
37. Você sentiu a boca seca?	1	2	3	4
38. A saliva era de consistência pegajosa (grudenta)?	1	2	3	4
39. Você sentiu sua boca sensível à comida e bebida?	1	2	3	4
40. A comida e a bebida tiveram gosto diferente do usual?	1	2	3	4
41. Você teve problemas para comer comidas sólidas (duras)?	1	2	3	4
Durante a última semana:		Sim	Não	
42. Você usou dentaduras?		1	2	
Responda a questão 43 apenas se você usou dentaduras:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
43. Você teve problemas com dentaduras mal encaixadas?	1	2	3	4
No decorrer da sua doença ou de seu tratamento atual, não apenas durante a semana passada:		Sim	Não	
44. Você recebeu alguma informação sobre possíveis problemas dentais ou bucais?		1	2	
Responda a questão 45 somente se você recebeu informações:	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
45. Você ficou satisfeito com a quantidade de informações que recebeu sobre possíveis problemas dentais ou bucais?	1	2	3	4

ANEXO 3: REGRAS DA SUPPORTIVE CARE IN CANCER

Artigos originais - o texto do corpo é limitado a 3500 palavras. Pode haver 45 referências e não mais que seis figuras / tabelas.

Artigos de revisão - geralmente solicitados pelos editores, mas propostas não solicitadas contendo um resumo e um esboço podem ser enviadas aos editores para consideração. O limite de palavras para artigos de revisão é de até 4.000 palavras para o corpo do texto (excluindo figuras, gráficos, referências, resumo).

Pode haver até 65 referências. As diretrizes metodológicas incluem: •

CONSORT para ensaios clínicos randomizados (por exemplo, relatar recusas e desistências para avaliar viés) • STARD para estudos de precisão diagnóstica • PRISMA ou MOOSE para revisões sistemáticas e metanálises • STROBE para epidemiologia • COREQ para pesquisa qualitativa

Carta ao Editor - o SCC ocasionalmente aceita cartas ao editor referentes a artigos publicados na Revista. Estes não devem exceder 1000 palavras no corpo do texto e serão passados aos autores do artigo ao qual o comentário se aplica para solicitar uma resposta. Pode haver até 10 referências. Comentário - os artigos devem estar em áreas ou oportunidades inovadoras para futuras pesquisas. O texto do corpo é limitado a 1.000 palavras. Pode haver até 20 referências e uma figura ou gráfico.

Folha de rosto

A página de título deve incluir: O (s) nome (s) do (s) autor (es) um título conciso e informativo A afiliação do (s) autor (es), ou seja, instituição, (departamento), cidade, (estado), país, uma indicação clara e um endereço de e-mail ativo do autor correspondente. Se disponível, o ORCID de 16 dígitos do

(s) autor (es) Se as informações de endereço forem fornecidas com a (s) afiliação (ões), elas também serão publicadas. Para autores que não são afiliados (temporariamente), apenas capturaremos sua cidade e país de residência, e não seu endereço de e-mail, a menos que seja especificamente solicitado.

Resumo: forneça um resumo de 150 a 250 palavras. O resumo não deve conter abreviações indefinidas ou referências não especificadas. Apenas para revistas de ciências da vida (quando aplicável) Número de registro do julgamento e data do registro Número de registro do estudo, data do registro, seguido de “registro retrospectivo”

Palavras-chave: Forneça de 4 a 6 palavras-chave que podem ser usadas para fins de indexação.

Declarações: Todos os manuscritos devem conter as seguintes seções sob o título 'Declarações'. Se alguma das seções não for relevante para o seu manuscrito, inclua o cabeçalho e escreva 'Não aplicável' para essa seção.

7.0 REFERÊNCIAS DISSERTAÇÃO

1. AARONSON, N. K.; AHMEDZAI, S.; BERGMAN, B.; BULLINGER, M. *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. **J Natl Cancer Inst**, 85, n. 5, p. 365-376, Mar 1993.
2. BETH-TASDOGAN, N. H.; MAYER, B.; HUSSEIN, H.; ZOLK, O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. **Cochrane Database Syst Rev**, 10, p. CD012432, 10 2017.
3. CAPOCCI, M.; ROMEO, U.; GUERRA, F.; MANNOCCI, A. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and quality of life evaluation: a pilot study. **Clin Ter**, 168, n. 4, p. e253-e257, 2017 Jul-Aug 2017.
4. CHIN, H.; KIM, J. Bone Metastasis: Concise Overview. **Fed Pract**, 32, n. 2, p. 24-30, Feb 2015.
5. DI FEDE, O.; PANZARELLA, V.; MAUCERI, R.; FUSCO, V. *et al.* The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. **Biomed Res Int**, 2018, p. 2684924, 2018.
6. DODSON, T. B. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, 27, n. 4, p. 509-516, Nov 2015.
7. EBCTCG), E. B. C. T. C. G. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. **Lancet**, 386, n. 10001, p. 1353-1361, Oct 2015.
8. GOO, A. J.; SHIN, D. W.; YANG, H. K.; PARK, J. H. *et al.* Cross-cultural application of the Korean version of the EORTC QLQ-ELD14 questionnaire for elderly patients with cancer. **J Geriatr Oncol**, 8, n. 4, p. 271-276, Jul 2017.
9. GORGES, J.; WEHLER, B.; KRÜGER, M.; SINGER, S. [Oral health-related quality of life in cancer patients]. **Laryngorhinootologie**, 97, n. 5, p. 327-333, 05 2018.
10. GRÁVALOS, C.; RODRÍGUEZ, C.; SABINO, A.; SEGUÍ, M. *et al.* SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours (2016). **Clin Transl Oncol**, 18, n. 12, p. 1243-1253, Dec 2016.
11. HJERMSTAD, M. J.; BERGENMAR, M.; BJORDAL, K.; FISHER, S. E. *et al.* International field testing of the psychometric properties of an EORTC quality of life module for oral health: the EORTC QLQ-OH15. **Support Care Cancer**, 24, n. 9, p. 3915-3924, 09 2016.

12. JUNQUERA, S.; ÁLVAREZ-YAGÜE, E.; JUNQUERA, L.; UGALDE, R. *et al.* Multiple myeloma and chemical maxillary osteonecrosis. Can both occur simultaneously? **J Stomatol Oral Maxillofac Surg**, Dec 2019.
13. KYRGIDIS, A.; TRIARIDIS, S.; KONTOS, K.; PATRIKIDOU, A. *et al.* Quality of life in breast cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and patients with head and neck cancer: a comparative study using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35 questionnaires. **Anticancer Res**, 32, n. 8, p. 3527-3534, Aug 2012.
14. LIMONES, A.; SÁEZ-ALCAIDE, L. M.; DÍAZ-PARREÑO, S. A.; HELM, A. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, 25, n. 3, p. e326-e336, May 2020.
15. MCGOWAN, K.; MCGOWAN, T.; IVANOVSKI, S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. **Oral Dis**, 24, n. 4, p. 527-536, May 2018.
16. MIKSAD, R. A.; LAI, K. C.; DODSON, T. B.; WOO, S. B. *et al.* Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. **Oncologist**, 16, n. 1, p. 121-132, 2011.
17. MOORE, K. A.; FORD, P. J.; FARAH, C. S. Support needs and quality of life in oral cancer: a systematic review. **Int J Dent Hyg**, 12, n. 1, p. 36-47, Feb 2014.
18. MURPHY, J.; MANNION, C. J. Medication-related osteonecrosis of the jaws and quality of life: review and structured analysis. **Br J Oral Maxillofac Surg**, Apr 2020.
19. NAYFIELD, S. G.; GANZ, P. A.; MOINPOUR, C. M.; CELLA, D. F. *et al.* Report from a National Cancer Institute (USA) workshop on quality of life assessment in cancer clinical trials. **Qual Life Res**, 1, n. 3, p. 203-210, Jun 1992.
20. NICOLATOU-GALITIS, O.; SCHIØDT, M.; MENDES, R. A.; RIPAMONTI, C. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, 127, n. 2, p. 117-135, Feb 2019.
21. OTERI, G.; TRIFIRÒ, G.; PEDITTO, M.; LO PRESTI, L. *et al.* Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw and its Impact on a Patient's Quality of Life: A Single-Center, 10-Year Experience from Southern Italy. **Drug Saf**, 41, n. 1, p. 111123, 01 2018.
22. PETROVIC, I.; ROSEN, E. B.; MATROS, E.; HURYN, J. M. *et al.* Oral rehabilitation of the cancer patient: A formidable challenge. **J Surg Oncol**, 117, n. 8, p. 1729-1735, Jun 2018.
23. RAJ, D. V.; ABUZAR, M.; BORROMEO, G. L. Bisphosphonates, healthcare professionals and oral health. **Gerodontology**, 33, n. 1, p. 135-143, Mar 2016.

24. RINGASH, J.; BEZJAK, A. A structured review of quality of life instruments for head and neck cancer patients. **Head Neck**, 23, n. 3, p. 201-213, Mar 2001.
25. ROGERS, S. N.; SEMPLE, C.; BABB, M.; HUMPHRIS, G. Quality of life considerations in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. **J Laryngol Otol**, 130, n. S2, p. S49-S52, May 2016.
26. RUGGIERO, S. L.; DODSON, T. B.; FANTASIA, J.; GOODDAY, R. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. **J Oral Maxillofac Surg**, 72, n. 10, p. 1938-1956, Oct 2014.
27. SAXENA, S.; ORLEY, J.; GROUP, W. Quality of life assessment: The world health organization perspective. **Eur Psychiatry**, 12 Suppl 3, p. 263s-266s, 1997.
28. SCHMIDT, H.; NORDHAUSEN, T.; BOESE, S.; VORDERMARK, D. *et al.* Factors Influencing Global Health Related Quality of Life in Elderly Cancer Patients: Results of a Secondary Data Analysis. **Geriatrics (Basel)**, 3, n. 1, Jan 2018.
29. SOARES, A. P.; DO ESPÍRITO SANTO, R. F.; LINE, S. R.; PINTO, M. *et al.* Bisphosphonates: Pharmacokinetics, bioavailability, mechanisms of action, clinical applications in children, and effects on tooth development. **Environ Toxicol Pharmacol**, 42, p. 212-217, Mar 2016.
30. STURROCK, A.; PRESHAW, P. M.; HAYES, C.; WILKES, S. General dental practitioners' perceptions of, and attitudes towards, improving patient safety through a multidisciplinary approach to the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in the North East of England. **BMJ Open**, 9, n. 6, p. e029951, 06 2019a.
31. STURROCK, A.; PRESHAW, P. M.; HAYES, C.; WILKES, S. Perceptions and attitudes of patients towards medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in England. **BMJ Open**, 9, n. 3, p. e024376, 03 2019b.
32. TENORE, G.; MOHSEN, A.; ROSSI, A. F.; PALAIA, G. *et al.* Does Medication Related Osteonecrosis of the Jaw Influence the Quality of Life of Cancer Patients? **Biomedicines**, 8, n. 4, Apr 2020.
33. VALDEZ, J. A.; BRENNAN, M. T. Impact of Oral Cancer on Quality of Life. **Dent Clin North Am**, 62, n. 1, p. 143-154, 01 2018.
34. VAN DER POEL, M. W.; OERLEMANS, S.; SCHOUTEN, H. C.; VAN DE POLLFRANSE, L. V. Elderly multiple myeloma patients experience less deterioration in health-related quality of life than younger patients compared to a normative population: a study from the population-based PROFILES registry. **Ann Hematol**, 94, n. 4, p. 651661, Apr 2015.

35. VANLEERBERGHE, P.; DE WITTE, N.; CLAES, C.; SCHALOCK, R. L. *et al.* The quality of life of older people aging in place: a literature review. **Qual Life Res**, 26, n. 11, p. 2899-2907, 11 2017.

36. WARDLEY, A.; DAVIDSON, N.; BARRETT-LEE, P.; HONG, A. *et al.* Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. **Br J Cancer**, 92, n. 10, p. 1869-1876, May 2005.

36. WHEELWRIGHT, S.; DARLINGTON, A. S.; FITZSIMMONS, D.; FAYERS, P. *et al.* International validation of the EORTC QLQ-ELD14 questionnaire for assessment of health-related quality of life elderly patients with cancer. **Br J Cancer**, 109, n. 4, p. 852858, Aug 2013.

37. WRAZEN, W.; GOLEC, E. B.; TOMASZEWSKA, I. M.; WALOCHA, E. *et al.* Preliminary psychometric validation of the Polish version of the EORTC elderly module (QLQ-ELD14). **Folia Med Cracov**, 54, n. 2, p. 35-45, 2014.