

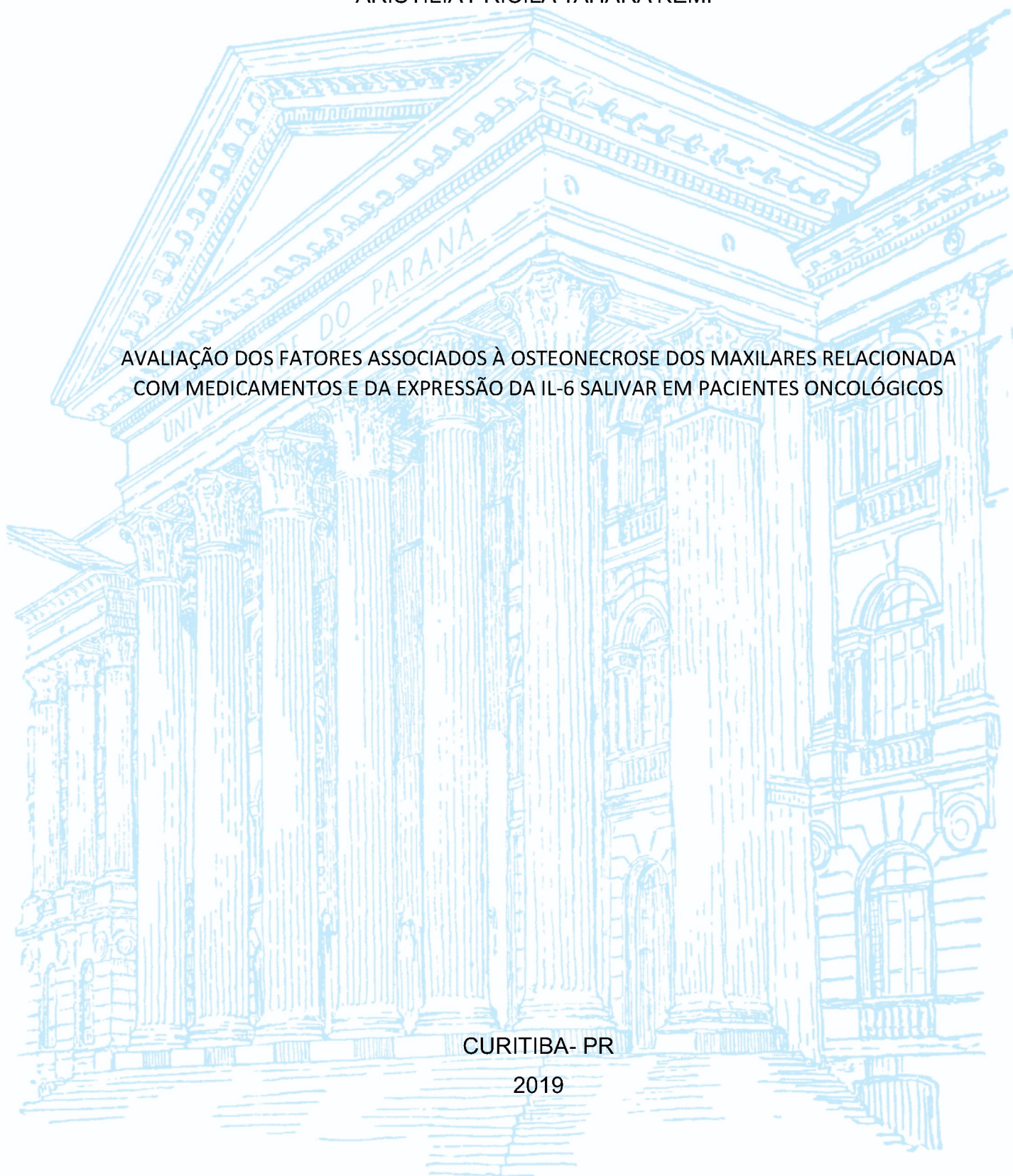
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP

AValiação dos fatores associados à osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos e da expressão da IL-6 salivar em pacientes oncológicos

CURITIBA- PR

2019



ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP

AVALIAÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS À OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA
COM MEDICAMENTOS E DA EXPRESSÃO DA IL-6 SALIVAR EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

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

Orientadora: Prof^a Dr^a. Juliana Lucena Schussel

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Braz da Silva

CURITIBA- PR

2019

Kemp, Aristilia Pricila Tahara

Avaliação dos fatores associados à osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos e da expressão da IL-6 salivar em pacientes oncológicos [recurso eletrônico] / Aristilia Pricila Tahara Kemp – Curitiba, 2019.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2019.

Orientadora: Professora Dra. Juliana Lucena Schussel

Coorientador: Professor Dr. Paulo Henrique Braz da Silva

1. Bisfosfonatos. 2. Osteonecrose dos maxilares. 3. Biomarcadores. 4. Saliva. 5. Interleucina-6. I. Schussel, Juliana Lucena. II. Silva, Paulo Henrique Braz da. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.


CDD 617.6

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 **ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP**, intitulada: **AValiação DOS FATORES ASSOCIADOS À OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS**, após terem inquirido a aluna e realizado 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, 12 de Junho de 2019.


JULIANA LUCENA SCHUSSEL
Presidente da Banca Examinadora


PAULO HENRIQUE BRAZ SILVA
Coorientador - Avaliador Externo (USP)


WAGNER GOMES DA SILVA
Avaliador Externo (UNINOVE)

DECLARAÇÃO

Ao Programa de Pós Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Paraná, nós professores da banca examinadora da dissertação de Mestrado da aluna ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP recomendamos a alteração do título da dissertação, como consta no Termo de Aprovação **“AVALIAÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS À OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS”** para **AVALIAÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS À OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA COM MEDICAMENTOS E DA EXPRESSÃO DA IL-6 SALIVAR EM PACIENTES ONCOLÓGICOS**, pois entendemos que esse novo título seja o mais correto e abrangente ao que foi desenvolvido no estudo e que facilitará a busca e o acesso à dissertação.

Curitiba, 19 de junho de 2019




JULIANA LUCENA SCHUSSEL

Presidente da Banca Examinadora



PAULO HENRIQUE BRAZ SILVA

Coorientador - Avaliador Externo (USP)



WAGNER GOMES DA SILVA

Avaliador Externo (UNINOVE)

Dedico esse trabalho aos queridos pacientes que confiaram e aceitaram a participar desse estudo. Minha gratidão pelas experiências compartilhadas e evolução como ser humano.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a minha mentora, Profa. Dra. Juliana Lucena Schussel, que tenho enorme admiração e orgulho por ter tido a oportunidade de conduzir essa dissertação sob sua orientação. Obrigada pela paciência, apoio, estímulo e ensinamento.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Paulo Henrique Braz da Silva, que possibilitou a condução desse estudo, agradeço por sua dedicação, competência, apoio e todo conhecimento compartilhado.

A banca examinadora, Profa. Dra. Luciana Reichert Assunção Zanon, Prof. Dr. José Miguel Amenábar Céspedes, Dr. Wagner Gomes da Silva e Prof. Dr. Paulo Henrique Braz da Silva que gentilmente aceitaram a colaborar para essa dissertação.

Aos professores da pós graduação da Universidade Federal do Paraná (UFPR) que contribuíram para minha formação.

Aos meus amigos de trabalho do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, que me apoiam e ajudaram a conciliar a pós graduação com meu trabalho, em especial minha chefe, Thais Bianca Brandão, Maria Cecília, Ariadne, Ana Carolina e Wagner.

Aos residentes do Hospital Erasto Gaertner e acadêmicos da UFPR que apoiam o estudo durante atividades de ensino institucionais.

Aos meus amigos da pós graduação da UFPR por momentos de estudos e trocas de experiências: Vitor, Roberta, Nicole, Carolina, Rafael e Ana Clélia.

Ao Laboratório de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo e Laboratório de Patologia da UFPR e seus pesquisadores, em especial Tânia, que me auxiliaram na condução desse trabalho.

Ao meu amado esposo, Guilherme, que sempre embarcou nos meus sonhos.

Ao meu filho, campeão Peppe, meu companheiro nos momentos de estudo com empréstimo de seus gizos de cera para colorir meus artigos.

Aos meus pais, Maria e João, que sempre acreditaram e apoiaram meus sonhos.

As minhas irmãs, Adriana e Ana Carla, exemplos que procuro seguir.

A minha amada avó Nair, eterna gratidão pelo exemplo de perseverança e força.

Aos meus sogros, que posso chamar de pais, Regina e Milton, sempre presentes e dispostos a me ajudar nessa jornada.

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (ONIM) é um efeito colateral associado ao uso de agentes anti-reabsortivos ou antiangiogênicos que afeta a qualidade de vida e tratamento oncológico dos pacientes. Os bisfosfonatos (BP) são agentes anti-reabsortivos indicados para o tratamento de metástases ósseas de tumores sólidos, mieloma múltiplo e hipercalcemia tumoral. O objetivo desse estudo foi avaliar os fatores oncológicos e odontológicos associados à ONIM em pacientes oncológicos em tratamento com BP. Adicionalmente, avaliação da associação dos níveis salivares de interleucina-6 (IL-6) com maior risco e severidade de ONIM. Foi conduzido um estudo clínico, transversal e observacional com setenta e quatro pacientes com diagnóstico de tumores sólidos com metástase óssea e mieloma múltiplo. Esses pacientes foram divididos em grupo 1, composto por 8 pacientes tratados com BP e ONIM; grupo 2, 60 pacientes tratados com BP e sem ONIM e grupo 3, 6 pacientes sem BP. Dados demográficos e do tratamento oncológico dos pacientes foram coletados. Avaliação clínica foi realizada para diagnóstico de ONIM e saliva não estimulada foi coletada para quantificação dos níveis de IL-6 através do teste ELISA. Pacientes do grupo 1 foram submetidos a um maior número de ciclos de BP ($p=0,001$) e intervalo de infusão mensal ($p=0,044$). O não acompanhamento com realização de procedimentos odontológicos durante a terapia com BP e tabagismo também foram fatores associados à ONIM ($p=0,019$ e $p=0,031$ respectivamente). Pacientes com ONIM tiveram maior frequência do tratamento com quimioterapia e corticosteróide concomitante ao BP e procedimentos odontológicos cirúrgicos. Os níveis salivares de IL-6 não teve diferença estatística significativa entre os três grupos ($p=0,571$) e associação com a severidade de ONIM ($p=0,923$). Fatores como número de ciclos de BP, intervalo de infusão mensal, não acompanhamento com realização de procedimentos odontológicos durante BP e tabagismo foram associados à ONIM. Os níveis salivares de IL-6 não mostraram associação com ONIM. O acompanhamento odontológico com realização de procedimentos durante o tratamento com bisfosfonatos mostrou ser um aspecto importante na prevenção desta complicação.

Palavras-chave: Bisfosfonatos. Osteonecrose dos maxilares. Biomarcadores. Saliva, Interleucina 6.

ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a side effect associated with the use of anti-resorptive or antiangiogenic agents that affects the quality of life and oncological treatment of patients. Bisphosphonates (BP) are anti-resorptive agents indicated for the treatment of bone metastases of solid tumors, multiple myeloma and tumor induced hypercalcemia. The aim for this study was to evaluate the oncological and dental factors associated with MRONJ in cancer patients under treatment with BP. Additionally, evaluation of the association of salivary levels of interleukin-6 (IL-6) with increased risk and severity of MRONJ. A clinical, cross-sectional and observational study was conducted with seventy-four patients diagnosed with solid tumors with bone metastasis and multiple myeloma. These patients were divided into group 1, composed of 8 patients treated with BP and MRONJ; group 2, 60 patients treated with BP and without MRONJ, and group 3, 6 patients without BP. Demographic and oncological treatment data were collected. Clinical evaluation was performed for MRONJ diagnosis and non-stimulated saliva was collected for quantification of IL-6 levels through the ELISA test. Patients in group 1 were submitted to a higher number of BP cycles ($p=0.001$) and monthly infusion interval ($p=0.044$). Non-follow-up with dental procedures during BP, and smoking were also factors associated with MRONJ ($p=0.019$ and $p=0.031$, respectively). Patients with MRONJ had a higher frequency of chemotherapy and corticosteroids concurrent with BP and surgical dental procedures. Salivary levels of IL-6 had no significant statistical difference between the three groups ($p=0.571$) and association with MRONJ severity ($p=0.923$). Factors such as number of BP cycles, monthly infusion interval, non-follow-up and performance of dental procedures during BP and smoking were associated with MRONJ. Salivary levels of IL-6 showed no association with MRONJ. Dental follow-up with procedures during bisphosphonates treatment has been shown to be an important aspect in the prevention of this complication.

Keywords: Bisphosphonates. Osteonecrosis of the jaw. Biomarkers. Saliva. Interleukin-6.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fuxograma: Distribuição dos pacientes entre os hospitais 1 e 2 e distribuição entre os grupos 1, 2 e 3.....	29
Figura 2: Paciente com ONIM estágio 2, após exodontia em mandíbula posterior esquerda.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição demográfica entre os grupos 1, 2 e 3	30
Tabela 2- Níveis salivares de IL-6 (pg/ml) entre os grupos 1, 2 e 3.....	30
Tabela 3 – Avaliação dos fatores de risco sistêmicos e locais para ONIM entre os grupos 1 e 2.....	31
Tabela 4 – Características demográficas, clínicas e do tratamento oncológico do grupo 1	32

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	15
2.1. OBJETIVO GERAL	15
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3. ARTIGO	16
3.1. RESUMO	16
3.2. INTRODUÇÃO	17
3.3. MATERIAIS E MÉTODOS	19
3.4. RESULTADOS	22
3.5. DISCUSSÃO	24
3.6. REFERÊNCIAS	28
3.7. FIGURAS	30
3.8. TABELAS	31
4. CONCLUSÃO	34
5. REFERÊNCIAS	35
ANEXOS	38
APÊNDICES	58

1. INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BP) são agentes anti-reabsortivos indicados para o tratamento de complicações associadas ao mieloma múltiplo e metástases ósseas de tumores sólidos, além do tratamento de osteoporose, osteopenia (Lazarovici *et al.*, 2010; Otto, 2015), e doença de Paget's (De luliis *et al.*, 2014). O ácido zoledrônico, é um tipo de bisfosfonato nitrogenado que está aprovado para o tratamento de pacientes com tumores sólidos com metástases ósseas ou mieloma múltiplo e no tratamento de hipercalcemia maligna induzida por tumores (Hortobagyi, 2017). Apesar dos seus benefícios, apresenta como um importante efeito colateral, o aumento no risco do desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares (Otto, 2015).

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de BP foi descrita pela primeira vez por Marx em 2003, com o relato de 36 casos de osteonecrose em pacientes em uso de ácido zoledrônico e pamidronato para tratamento do mieloma múltiplo, câncer de mama metastático e osteoporose (Marx, 2003). Em 2014, devido um aumento no número de casos relatados de osteonecrose associados ao uso de agentes antiangiogênicos, a Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (AAOMS) recomendou a mudança da nomenclatura osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos pelo termo osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (ONIM). Sendo assim, os pacientes em atual ou prévio tratamento com agentes anti-reabsortivos ou antiangiogênicos associado à presença de osso exposto ou osso que possa ser sondado através de uma fístula intra ou extra oral na região maxilofacial com persistência de mais de 8 semanas e ausência de radioterapia dos maxilares ou doença metastática nos maxilares são diagnosticados com ONIM (Ruggiero *et al.*, 2014). Em associação aos achados clínicos, imagens radiográficas como osteólise, erosão da cortical óssea, esclerose óssea focal e difusa, sequestro ósseo, espessamento da lâmina dura, alargamento do canal do nervo alveolar inferior, persistência de alvéolos após exodontias e presença de fratura patológica são comuns nos pacientes em tratamento com BP (Treister *et al.*, 2009; Cardoso *et al.*, 2017).

A ocorrência da ONIM nos ossos maxilares é explicada pelo grande suplemento sanguíneo e rápido turnover ósseo nos maxilares em comparação com outros ossos, além da presença de dentes que exigem a remodelação óssea ao redor do ligamento periodontal o que propicia a alta concentração do BP nos ossos maxilares (Marx *et al.*, 2005).

A fisiopatologia da ONIM ainda não está totalmente esclarecida (Ruggiero *et al.*, 2014; Katsarelis *et al.*, 2015). Acredita-se que os fatores que contribuem para o desenvolvimento de ONIM decorrentes do uso de agentes anti-reabsortivos incluem a supressão da remodelação óssea, infecção, inibição da angiogênese (Ruggiero *et al.*, 2014; Katsarelis *et al.*, 2015; Otto, 2015), toxicidade do tecido mole por BP, inflamação com mudança do pH tecidual (Otto, 2015), supres-

são da imunidade adquirida e inata e deficiência da vitamina D (Ruggiero *et al.*, 2014). A remodelação óssea é suprimida pois os BPs se acumulam no osso e inibem a reabsorção óssea por indução da apoptose dos osteoclastos (Otto, 2015).

A prevalência dessa complicação é descrita entre 0,01 e 0,05% para pacientes em uso de BP via oral e até 10% entre os pacientes em uso de BP intra venoso (Otto, 2015). A maioria dos casos de ONIM foram relacionados com altas doses de BP nitrogenados intra venoso em pacientes oncológicos (Bamias *et al.*, 2005; Marx *et al.*, 2005). Essa é uma complicação importante que afeta a qualidade de vida dos pacientes (De Iulius *et al.*, 2014).

Vários fatores sistêmicos e locais estão relacionados ao maior risco de desenvolvimento de ONIM. Em relação aos fatores relacionados à droga podemos destacar a potência do BP, via de administração e duração do tratamento (Katsarelis *et al.*, 2015). Esses fatores podem estar combinados com outras comorbidades, a exemplo diabetes e medicamentos concomitantes como corticosteróides e quimioterápicos (Otto, 2015). O grupo de pacientes com maior risco de desenvolvimento de ONIM inclui os pacientes com mieloma múltiplo e tumores com metástases ósseas, visto que o uso de medicamentos anti-reabsortivos incluem maior número de ciclos em intervalos de tempo menores de infusão e medicamentos com uma maior potência anti-reabsortiva (Katsarelis *et al.*, 2015).

Existe evidência que a prescrição de infusões trimestrais de ácido zoledrônico, mesmo após 1 ano de infusões mensais, resultam na redução dos casos de ONIM em pacientes com mieloma múltiplo, com diferença estatística significativa entre os grupos (Corso *et al.*, 2007). Em estudo multicêntrico fase III com 416 pacientes com câncer de mama também foi avaliado o efeito do tratamento com ácido zoledrônico com infusões nos intervalos de 3 meses e 1 mês. Após 1 ano de tratamento com protocolo mensal com ácido zoledrônico e/ou pamidronato dissódico, os resultados mostraram que regime trimestral não foi inferior ao mensal para eficácia do tratamento oncológico e 2 casos de ONIM foram associados ao grupo de infusão mensal (Hortobagyi *et al.*, 2017).

A potência dos bisfosfonatos diferem de acordo com a estrutura química. O tipo de BP, de acordo com sua potência pode interferir no desenvolvimento de ONIM. O pamidronato é um alquilamino e possui uma potência relativa de 100 enquanto o ácido zoledrônico, um bisfosfonato heterocíclico com nitrogênio, possui uma potência de >10.000. (Hamadeh *et al.*, 2015) Alguns estudos demonstraram que o risco para ONIM foi significativamente maior em pacientes em uso de ácido zoledrônico comparado com pamidronato isoladamente ou após pamidronato (Bamias *et al.*, 2005; Corso *et al.*, 2007; Thumbigere-Math *et al.*, 2012)

Dos fatores locais que desencadeiam o processo de ONIM, podemos citar trauma protético, microtraumas, causa espontânea (Otto, 2015) e extração dentária (Bamias *et al.*, 2005; Corso *et al.*, 2007; Walter *et al.*, 2008; Thumbigere-Math *et al.*, 2012). Alguns estudos mostraram que a atuação do cirurgião dentista no tratamento de pacientes oncológicos em tratamento com BP, com

medidas de eliminação de infecções, ajuste de próteses mal adaptadas e intervenções em dentes comprometidos, antes do início do tratamento com BP apresenta redução no risco de ONIM (Dimopoulos *et al.*, 2009; De Iuliis *et al.*, 2014).

Alguns estudos visaram a avaliação da possível associação das interleucinas no processo inflamatório no desencadeamento da ONIM (Bagan *et al.*, 2013; Bagan *et al.*, 2014). Foi relatado valores significativamente maiores nos níveis salivares e sanguíneos de interleucina- 6 (IL-6) no grupo de pacientes com ONIM quando comparado aos grupos controles (Bagan *et al.*, 2014). A IL-6 é uma citocina multifuncional com atividades biológicas na resposta imune, inflamatória e de hematopoiese (Nishimoto, 2010) que desempenha um papel importante na defesa contra patógenos e estresse agudo (Yao *et al.*, 2014) e é responsável por múltiplas manifestações inflamatórias (Nishimoto, 2010). A superprodução de IL-6 mostrou relação com doenças autoimunes, inflamatórias e malignas (Nishimoto, 2010; Yao *et al.*, 2014).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar os fatores sistêmicos e locais associados à osteonecrose dos maxilares induzido por medicamentos em pacientes oncológicos em tratamento com bisfosfonatos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar fatores de risco para ONIM, relacionados ao protocolo terapêutico: número de ciclos de BP, intervalo entre as infusões e tratamento com quimioterápicos e corticosteróides concomitante ao uso de BP.

Avaliar o impacto do acompanhamento odontológico durante tratamento com BP com realização de procedimentos odontológicos (dentística, periodontia, endodontia e exodontias) com o risco de desenvolvimento de ONIM.

Avaliar realização de exodontias durante tratamento com BP como fator de risco para ONIM.

Avaliar o tabagismo como fator de risco para ONIM.

Avaliar quantitativamente os níveis salivares de IL-6 em pacientes em tratamento com BP com e sem ONIM e pacientes sem uso de BP.

3. ARTIGO

REVISTA: JOURNAL OF ORAL AND MAXILLO FACIAL SURGERY

AVALIAÇÃO DOS FATORES ASSOCIADOS À OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA COM MEDICAMENTOS E DA EXPRESSÃO DA IL-6 SALIVAR EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

3.1. RESUMO

OBJETIVO- O objetivo desse estudo foi avaliar os fatores sistêmicos e locais associados à osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (ONIM) em pacientes oncológicos em tratamento com bisfosfonatos (BPs). Adicionalmente, níveis salivares de interleucina-6 (IL-6) foram dosados para avaliação da associação com risco e severidade de ONIM.

PACIENTES E MÉTODOS- Estudo clínico, transversal observacional com setenta e quatro pacientes com diagnóstico de tumores sólidos com metástase óssea e mieloma múltiplo foram incluídos no estudo. Os pacientes foram divididos em grupo 1, 8 pacientes em uso de BP e ONIM; grupo 2, 60 pacientes em uso de BP sem ONIM e grupo 3, 6 pacientes sem uso de BP. Dados demográficos e relacionados ao tratamento oncológico foram coletados dos prontuários médico-hospitalares. Foi realizada avaliação clínica para diagnóstico de ONIM e coleta da saliva não estimulada para mensuração dos níveis de IL-6.

RESULTADOS- Pacientes com ONIM foram submetidos a um maior número de ciclos de BP ($p=0,001$) e protocolo de intervalo mensal de infusão ($p=0,044$). O não acompanhamento odontológico durante a terapia com BP e tabagismo também foram fatores associados à ONIM ($p=0,019$ e $p=0,031$ respectivamente). Pacientes do grupo 1, tiveram maior frequência de tratamento com quimioterapia e corticosteróide concomitante ao BP, e procedimentos odontológicos cirúrgicos ($p=0,129$). Os níveis salivares de IL-6 não tiveram diferença estatística significativa entre os três grupos ($p=0,571$) ou associação com a severidade de ONIM ($p=0,923$).

CONCLUSÃO- Maior número de ciclos de BP, protocolo de infusão mensal, não acompanhamento odontológico durante BP e tabagismo foram fatores associados à ONIM. Os níveis salivares de IL-6 não mostraram associação com a ONIM. O acompanhamento odontológico com realização de procedimentos odontológicos durante o tratamento com BPs mostrou ser um aspecto importante na prevenção desta complicação.

Palavras- chave: bisfosfonatos, osteonecrose dos maxilares, biomarcadores salivares, interleucina-6.

3.2. INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BP) são agentes anti-reabsortivos indicados para o tratamento de complicações esqueléticas associadas ao mieloma múltiplo e metástases ósseas de tumores sólidos, além do tratamento de osteoporose e osteopenia. (1, 2) Apesar do benefício clínico, apresenta como efeito colateral a osteonecrose dos maxilares que é uma complicação grave, com impacto direto na qualidade de vida e no tratamento oncológico dos pacientes. (3, 4)

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (ONIM) é definido como a presença de osso exposto ou osso que possa ser sondado através de uma fístula intra ou extra oral na região maxilofacial com persistência de mais de 8 semanas em pacientes em atual ou prévio tratamento com agentes anti-reabsortivos ou antiangiogênicos que não apresentam histórico de radioterapia ou doença metastática nos maxilares. (5) Os sintomas podem incluir dor, edema eritema e perda dentária associado a infecções. (6)

A incidência de ONIM por BP intra venoso entre pacientes oncológicos pode variar de 1,2% a 9,9%. A maior frequência está associado a mieloma múltiplo e menor em pacientes com câncer de mama. (2)

A fisiopatologia da ONIM ainda não está totalmente esclarecida (5, 7). Acredita-se que o desenvolvimento de ONIM por BP, inicia-se com a redução do valor do pH após infecção oral ou cirurgia dento alveolar com liberação e ativação dos níveis tóxicos de BP. (2) Os BPs tem ação anti-osteoclástica, causando uma inibição da reabsorção óssea e consequentemente uma supressão da remodelação óssea e ação antiangiogênica, causando uma isquemia. (2, 6). Algumas teorias, ainda em investigação, apontam o efeito do BP na ONIM com inibição do sistema imune e susceptibilidade a infecções e inibição da mucosa com toxicidade nos tecidos moles. (2)

A etiologia da ONIM é multifatorial (2) como resultado da associação de fatores metabólicos, locais e genéticos (8).

Vários estudos, retrospectivos (3, 9-15) e prospectivos (16-20), avaliaram os fatores de risco para ONIM. Na avaliação dos fatores relacionados ao tratamento oncológico observou-se associação da ONIM com o tipo de BP (12, 14, 17), número de infusões (10, 17), concomitância com corticosteróides (14) e quimioterápicos (15). Alguns trabalhos mostraram associação do tabagismo (10, 20) e comorbidades como diabetes e hipotireoidismo (10) com ONIM. Na avaliação dos fatores locais mostraram a associação de procedimentos odontológicos cirúrgicos como exodontias e ONIM. (15)

Alguns estudos avaliaram a associação das interleucinas salivares no processo inflamatório no desencadeamento da ONIM. (23, 24) Maiores níveis salivares e sanguíneos de

interleucina- 6 (IL-6) foram observados no grupo de pacientes com ONIM quando comparado aos grupos controles ($p < 0,01$), sugerindo que a L-6 poderia ser usada como um marcador contribuinte no diagnóstico de ONIM. (24) A superprodução de IL-6 mostrou relação com doenças autoimunes e inflamatórias. (21, 22)

O objetivo principal deste trabalho foi investigar a associação dos fatores relacionados à terapia oncológica, como o número de infusões de BP, protocolos de infusões mensais e trimestrais de BP, quimioterapia e corticosteróides concomitante ao BP; fatores odontológicos como acompanhamento e realização de procedimentos odontológicos durante o tratamento com BP, e fatores como tabagismo no desenvolvimento de ONIM em pacientes oncológicos em tratamento com BP. Adicionalmente, avaliar os níveis salivares de IL-6 entre pacientes em uso ou não de BP e sua associação com ONIM.

3.3. MATERIAIS E MÉTODOS

De acordo com a Declaração de Helsinque de 1964 para estudo em humanos, foi realizado um estudo clínico, transversal e observacional após aprovação pelo comitê de ética e pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)- Hospital 1 (Número do Parecer: 2.981.115) e Hospital Erasto Gaertner (HEG)- Hospital 2 (Número do Parecer: 3.280.348) com inclusão de setenta e quatro pacientes após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O fluxograma (figura 1) mostra a distribuição dos pacientes de acordo com o hospital de origem e grupo de inclusão.

Características dos pacientes

Os pacientes incluídos no estudo tiveram diagnóstico de câncer de mama; outros tumores metastáticos para os ossos (próstata, rim, pulmão, ovário e útero) e mieloma múltiplo.

Os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com os sinais clínicos e tratamento oncológico em vigência. O grupo 1 foi composto por 8 pacientes com diagnóstico de ONIM em uso de BP, grupo 2 por 60 pacientes em tratamento com BP, porém ausência de exposição óssea e grupo 3 por 6 pacientes sem uso de BP. Os pacientes incluídos nos grupos 1 e 2, fizeram uso de no mínimo de 3 doses de ácido zoledrônico 4 mg isoladamente ou após tratamento com pamidronato 90mg, sendo a última dose de ácido zoledrônico até 6 meses da coleta salivar. O intervalo entre os ciclos de infusão foi mensal ou trimestral.

Pacientes com histórico de radioterapia ou tumores (incluindo metástases) envolvendo região de cabeça e pescoço foram excluídos do estudo. Além disso, pacientes submetidos a tratamento cirúrgico ou medicamentoso prévio para OMIN ou diagnóstico de doenças autoimunes e inflamatórias como artrite reumatóide, síndrome da artrite idiopática juvenil e doença de Castleman também foram excluídos da amostra.

Os estágios de ONIM foram classificados em estágio 0: ausência de evidência clínica de osso necrótico, presença de achados clínicos não específicos com mudanças radiográficas e sintomatologia; estágio 1: osso exposto e necrótico ou fístula, assintomáticos ou ausência de infecção; estágio 2: presença de osso exposto e necrótico ou fístula, infecção evidenciada por dor e eritema em região do osso exposto com ou sem drenagem purulenta; estágio 3: osso exposto e necrótico ou fístula, infecção e dor, osso exposto e necrótico com extensão abaixo da região do osso alveolar resultando em fratura patológica, fístula extra oral, comunicação buco sinusal ou osteólise estendendo-se para borda inferior mandibular ou assoalho sinusal. (5) As imagens radiográficas foram avaliadas para confirmação do diagnóstico e classificação da ONIM.

Fatores de risco para ONIM

Informações do tratamento oncológico como número de infusões de ácido zoledrônico 4mg e pamidronato 90mg, intervalo entre as infusões de BP, e tratamento quimioterápico e com corticosteróides concomitante ao tratamento com BP foram coletadas dos prontuários médico hospitalares.

Os pacientes foram questionados da realização de procedimentos odontológicos durante o tratamento oncológico e tipo: periodontia, dentística, endodontia, exodontias. O acompanhamento odontológico trans BP com tratamento odontológico de remoção de focos de infecção, realização de procedimentos odontológicos invasivos e tabagismo também foram avaliados.

Coleta salivar e avaliação de IL-6

Para a coleta da saliva não estimulada, o paciente foi orientado a não fumar, beber ou alimentar-se no mínimo 1 hora antes da consulta odontológica. O paciente foi orientado a cuspir toda a saliva acumulada na boca dentro de um tubo de Falcon 15 ml por 5 minutos sem deglutir em intervalos de 60 segundos. (25). A saliva contaminada com sangue foi descartada. As amostras de saliva foram centrifugadas a 3.000g por 10 minutos e divididas em alíquotas de 500 uL em tubos criogênicos esterilizado e armazenadas a -80 °C.

Para quantificação da IL-6 salivar, foi realizado o teste ELISA para IL-6 humana (Elabscience, Texas, EUA). O método de detecção foi colorimétrico com faixa de detecção entre os valores 7,81pg/ml e 500pg/ml. Foram utilizados 100uL de saliva em cada poço contendo o anticorpo específico para IL-6 humana, com período de incubação de 90 minutos em 37° C. Em seguida, o anticorpo de detecção biotilado específico para IL-6 humana foi adicionado num período de incubação de 1 hora em 37° C, seguido por 3 ciclos de aspiração e lavagem. O revelador *Avidin-Horseradish Peroxidase* (HRP) foi adicionado e mantido à 37° C seguido de 5 ciclos de aspiração e lavagem. Por fim, foi adicionado o reagente substrato, com incubação em 37° C por 15 minutos e adição de 50 uL de solução stop. A medida da densidade óptica (DO) no comprimento de onda de 450nm, através da espectrofotometria foi avaliada e o cálculo da concentração de IL-6 humana das amostras foi realizado através da comparação da DO das amostras com a curva padrão pré estabelecida. As reações foram feitas em duplicata, de acordo com orientações do fabricante e comparados entre os 3 grupos de estudo.

Análises estatísticas

O software Statistical Package for the Social Sciences (versão 13, spss INC) foi utilizado para análise dos dados. Foi realizada análise descritiva dos dados com avaliação das frequências entre os grupos. Para análise das variáveis quantitativas foram utilizados os teste de Mann-Whitney e Teste de Kruskal Wallis. Para análise da normalidade de distribuição dos dados foi utilizado o Teste de Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$) e Shapiro Wilk ($n < 50$). Para as variáveis categóricas nominais foi utilizado o Teste de Fisher. *Odds ratio* foi calculado com intervalo de confiança de 95% (IC-95%). Na avaliação da associação dos níveis de IL-6 com estágios de ONIM foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Um valor de α menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

3.4. RESULTADOS

Características demográficas dos pacientes

Do total de 74 pacientes avaliados, 78,4% foram mulheres. As médias de idade nos grupos 1, 2 e 3 foram respectivamente 63,88, 56,27 e 51,33 anos ($p=0,134$). Os diagnósticos oncológicos foram câncer de mama ($n=45$), mieloma múltiplo ($n=20$) e outros tumores sólidos ($n=9$). Os dados dos participantes estão presentes na tabela 1.

IL-6 salivar

A mediana para níveis salivares de IL-6 para o grupo 1 foi de 22,34 pg/ml (mínimo 15,78 e máximo de 198,88); grupo 2 de 21,87 pg/ml (mínimo de 10,45 e máximo de 275,91) e grupo 3 25,27 pg/ml (mínimo 19,28 e máximo de 88,72) sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,571$). Esses resultados estão demonstrados na tabela 2.

Não houve associação entre os níveis salivares de IL-6 e estágios de ONIM ($r_s = -0,41$ e $p=0,923$).

Fatores sistêmicos associados à ONIM

Os pacientes com ONIM receberam maior número de infusões de ácido zoledrônico 4mg comparado aos pacientes sem ONIM ($p=0,001$). Dos pacientes que desenvolveram ONIM, 7 (87,5%) foram submetidos à no mínimo 10 infusões.

Quanto aos protocolos de intervalos mensais ou trimestrais de infusão de BP, o intervalo mensal foi associado a ONIM ($p=0,044$).

Na avaliação das terapias oncológicas concomitante ao uso de BP no grupo 1, o tratamento quimioterápico foi vigente em 6 (75,0%) dos 8 pacientes com ONIM ($p=1,000$) e o tratamento com corticosteróides esteve presente em 7 (87,5%) dos 8 pacientes com ONIM ($p=0,427$).

A tabela 3 apresenta os dados do tratamento oncológico como, protocolo com ácido zoledrônico isoladamente ou após pamidronato, número de infusões de BP, intervalo entre as infusões e quimioterapia e corticosteróides concomitante à BP nos pacientes dos grupos 1 e 2.

Fatores locais associados à ONIM

Pacientes sem acompanhamento odontológico especializado com realização de procedimentos de eliminação de focos de infecção (lesões de cárie, doença periodontal, endodôntias e exodontias) foram associados à ONIM ($p=0,019$).

Dos 68 pacientes trans BP, 26 pacientes (38,2%) foram submetidos a exodontias (Hospital 1). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos 1 e 2 para exodontia ($p=0,129$). Dos 8 pacientes que desenvolveram ONIM, 6 pacientes (75,0%) foram após procedimentos odontológicos cirúrgicos e 2 casos ocorreram espontaneamente (25,0%). Dos 6 pacientes que desenvolveram ONIM após procedimentos odontológicos cirúrgicos, em 5 casos os procedimentos foram realizados em serviços externos e contra referenciados para tratamento da ONIM para hospital 1 (1paciente) e hospital 2 (4 pacientes). Somente 1 paciente com ONIM (estágio 1) ocorreu após exodontia realizada no hospital 1.

A maxila foi o sítio de maior acometimento de ONIM. Quatro pacientes (50,0%) desenvolveram ONIM em maxila, 3 pacientes (37,5%) em mandíbula enquanto 1 (12,5%) apresentou exposição óssea simultânea em mandíbula e maxila posterior.

O tabagismo foi um fator associado a ONIM ($p=0,031$). A *Odds Ratio* para tabagismo foi de 9,37.

A tabela 3 apresenta os dados do acompanhamento odontológico durante tratamento com BP, exodontias e tabagismo nos grupos 1 e 2.

A figura 1 ilustra o caso do paciente número 6, com estágio 2 de ONIM, após exodontia em mandíbula posterior esquerda durante a terapia anti-reabsortiva.

A tabela 4 resume os dados demográficos, clínicos e do tratamento com BP dos 8 pacientes do grupo 1.

3.5. DISCUSSÃO

A incidência de ONIM entre pacientes oncológicos em uso de BP intravenoso pode variar de 1,2 a 9,9%. (2) Essa incidência é maior entre pacientes com mieloma múltiplo comparada aos pacientes com câncer de mama ou próstata. (2, 9, 10, 13, 17) Nosso estudo apresentou a frequência de 10,8% na amostra de pacientes estudados, valor esse superior ao relatado na literatura. Fato que pode ser explicado pelo estudo ter sido conduzido em dois centros de tratamento do câncer que apresentam serviço de odontologia para tratamento de pacientes oncológicos. Na distribuição dos casos de ONIN, 5 pacientes com diagnóstico de câncer de mama, 1 câncer de próstata e 2 mieloma múltiplo, contradizendo ao relatado. Isto, talvez deva-se ao fato dos protocolos de infusão de BP, como dose e intervalos de infusão, para tumores sólidos com metástases ósseas e para mieloma múltiplo não se diferirem na amostra de pacientes estudados.

Vários estudos mostraram o tempo de exposição ao BP como um fator de risco para o desenvolvimento de ONIM (9, 10, 15, 17) e também mostraram associação do número de infusões de BP com desenvolvimento de ONIM (9, 10, 17). Nos trabalhos que avaliaram o tempo de exposição à BP, os protocolos de infusão variaram de 3 a 4 semanas sendo viável a associação do tempo de exposição ao BP e desenvolvimento de ONIM. No nosso estudo não foi viável a avaliação do tempo de exposição com o risco de ONIM, visto que os pacientes inseridos no trabalho tiveram protocolos com intervalos mensais e trimestrais de infusões de BP. No nosso estudo, avaliamos o número de infusões e o grupo de pacientes com ONIM recebeu maior número de infusões de ácido zoledrônico 4mg comparado ao grupo de pacientes sem ONIM ($p=0,001$). Nossos resultados estão de acordo com os trabalhos que relataram associação do número de infusões com ONIM (9, 10, 17).

Alguns estudos demonstraram que o risco para ONIM foi significativamente maior em pacientes em uso de ácido zoledrônico comparado com pamidronato isoladamente ou após pamidronato (Bamias *et al.*, 2005; Corso *et al.*, 2007; Thumbigere-Math *et al.*, 2012). Esse fato pode ser explicado devido a potência do ácido zoledrônico ser 100 vezes maior que do pamidronato (Hamadeh *et al.*, 2015). Nosso estudo mostrou que a ONIM foi associada ao maior número de ciclos de ácido zoledrônico ($p=0,001$) assim como descrito na literatura.

Em relação ao intervalo de infusão de BP, existe evidência que prescrição de infusões trimestrais podem diminuir o risco para ONIM, quando comparado com infusões mensais. Estudo mostrou que risco para ONIM diminui em 8 vezes nas infusões trimestrais comparado com infusões mensais ($p=0,049$) (26). Outro estudo mostrou que regime trimestral não foi inferior ao mensal para eficácia do tratamento oncológico e 2 casos de ONIM foram associados ao grupo de infusão mensal (27). Nosso estudo mostrou associação de ONIM com intervalo de infusão mensal

($p=0,044$), concordando com o relatado na literatura. Os pacientes com intervalo mensal de infusão de BP apresentam 7,75 vezes mais chance de ONIM quando comparado com aqueles com infusão trimestral.

A associação da quimioterapia com ONIM foi relatado anteriormente. No entanto, o trabalho não classificou os tipos de quimioterápicos utilizados de acordo os tipo de diagnóstico oncológico para avaliar o risco para ONIM. (15) No nosso estudo, 6 pacientes (75,0%) dos 8 com ONIM tiveram tratamento quimioterápico concomitante ao tratamento com BP. No entanto, temos que considerar a diversidade de regimes quimioterápicos utilizados devido aos diferentes diagnósticos tumorais inseridos na amostra, o que compromete a avaliação da quimioterapia concomitante ao BP no desenvolvimento da ONIM.

Alguns autores relataram que a ONIM pode estar relacionada ao tratamento com corticosteróides (7, 19, 28). O efeito imunossupressor dos corticosteróides pode estar relacionado com o retardo da cicatrização, alteração da microbiota bucal e maior risco para infecção e desenvolvimento de ONIM. (19) Trabalho mostrou um aumento do risco de ONIM como uso de corticosteróides, porém não classificaram o risco de acordo com a indicação clínica e dose de corticosteróides. (14) No nosso trabalho, os pacientes com ONIM apresentaram frequência de 87,5% ao uso de corticosteróides em comparação com 12,5 % dos pacientes sem uso de corticosteróides com ONIM ($p=0,427$). No entanto, assim como nos quimioterápicos, devido os diferentes protocolos de uso de corticosteróides no tratamento concomitante com BP nos pacientes inseridos no estudo, esse dado compromete a avaliação da associação do uso de corticosteróides com ONIM.

Dos fatores odontológicos desencadeantes para ONIM, podemos citar trauma, causa espontânea, (29) presença de doenças dentárias pré-existentes, como periodontite e procedimentos odontológicos cirúrgicos. (9) No entanto a extração dentária é o fator local predominantemente associado com a ONIM (19). Vários estudos, mostraram a associação da ONIM com extração dentária (10, 16, 17, 26) com isso, procedimentos odontológicos não cirúrgicos podem prevenir a ONIM. (9) No nosso estudo, dos 8 pacientes que desenvolveram ONIM, 6 foram submetidos a procedimentos odontológicos cirúrgicos e 2 tiveram a causa espontânea ($p=0,129$). Em 5 casos de ONIM, os procedimentos cirúrgicos foram realizados em serviços externos e contra referenciados para tratamento nos Hospitais 1 (1 caso) e 2 (4 casos). Esse resultado mostra a importância da realização de exodontias por profissionais habilitados, como mostrado em 26 casos de exodontias trans BP realizados no Hospital 1, e 1 caso de ONIM (estágio 1). O hospital 1, possui protocolo cirúrgico com técnica minimamente traumática e favorecimento para fechamento primário da área cirúrgica e protocolo medicamentoso com antibióticoterapia pré e pós operatório com amoxicilina 500mg ou clindamicina 600mg para pacientes alérgicos a penicilina para as exodontias e acompanhamento periódico desses pacientes em conjunto com equipe médica, medidas que podem diminuir o risco para ONIM e pode justificar ausência de associação de exodontia com ONIM nesse estudo.

As lesões de ONIM, aparecem mais comumente na mandíbula que na maxila, na razão 2:1, porém pode se manifestar nas duas arcadas (7). A razão para predileção de ONIM na mandíbula quando comparado com a maxila pode ser devido a alta remodelação óssea mandibular suprimido pelos agentes anti-reabsortivos (15) e também estruturalmente pela cortical óssea espessa e cavidade medular. (7) Alguns estudos demonstraram que a mandíbula foi o sítio mais afetado para ONIM e na maioria das vezes associada a exodontias (3, 8, 9, 11, 13, 15, 17, 28). No nosso trabalho a região de maior acometimento de ONIM foi a maxila, ao contrário do que é relatada na literatura. Esse fato pode ser explicado devido 4 dos 8 casos terem sido associados a procedimentos odontológicos cirúrgicos exclusivamente em maxila. Nos casos de ONIM de causa espontânea a região de acometimento foi a mandíbula, condizente ao relatado na literatura.

A terapia odontológica pré BP com instituição de medidas preventivas de cuidados dentários em consultas de rotinas ao cirurgião dentista (4, 28, 30, 31) apresenta implicação direta na redução da incidência de ONIM (3, 9, 19). Com isso, o tratamento odontológico invasivo como exodontias seria realizado antes da terapia com BP, com intuito de diminuir a necessidade desses procedimentos trans BP. (9, 11, 13, 30) Durante a terapia com BP também é importante o acompanhamento odontológico clínico e radiográfico desses pacientes. (9) Trabalho de Otto *et al.* 2011, mostrou que somente 7 (10,6%) dos 66 pacientes com ONIM, foram referenciados para o cirurgião dentista antes de iniciar BP. (3) Water *et al.* 2008, relatou que 6 dos 8 pacientes com ONIM (75,0%) apresentavam consultas odontológicas de rotina. (16) A amostra desse estudo teve origem em serviços com protocolos de atendimento diferentes, enquanto o hospital 1 caracteriza-se como um serviço de odontologia clínica com realização de adequação bucal pré BP e acompanhamento clínico radiográfico com realização de procedimentos (dentística, endodontia, periodontia e exodontias) até 1 ano pós BP, o hospital 2, caracteriza-se por serviço de cirurgia buco maxilo facial (CBMF) que realiza orientação e prevenção, mas com limitação para realização de procedimentos clínicos, referenciando os pacientes quando necessário. A importância de acompanhamento odontológico trans BP é ressaltada como resultado no nosso trabalho, visto que 6 pacientes (75,0%) com ONIM não tiveram um acompanhamento odontológico trans BP com realização de procedimentos odontológicos (dentística, endodontia, periodontia e exodontias) e apenas 2 pacientes (25,5%) apresentavam consultas de rotina com realização de procedimentos odontológicos com diferença estatística entre os grupos 1 e 2 ($p=0,019$). Nossos resultados mostraram que pacientes que não apresentaram eliminação de focos de infecção antes ou durante a terapia com BP, mostraram maior risco para ONIM, em concordância com trabalho de Otto *et al.* 2011. Acredita-se que o acompanhamento odontológico trans BP com realização de procedimentos de remoção de focos de infecção e procedimentos preventivos são medidas com um impacto direto na ONIM.

Alguns estudos relataram o tabagismo como fator de risco para ONIM. (10, 20) O resultado do nosso estudo mostrou que pacientes tabagistas apresentam 9,37 vezes mais chance para desenvolvimento de ONIM do que aqueles sem o hábito ($p=0,031$). O tabagismo promove retardo na cicatrização óssea e piora da condição periodontal. (32, 33) Entre os efeitos deletérios das toxinas

encontradas nos cigarros temos a vasoconstricção e agregação plaquetária causado pela nicotina e redução da capacidade de transporte de oxigênio pelas hemoglobinas causado pelo carbono. (32) O aumento da vasoconstricção, pode levar a isquemia que está associado a fisiopatologia da ONIM. (2)

No metabolismo ósseo a IL-6, induz a diferenciação dos osteoclastos, resultando na reabsorção óssea (21). Os BPs afetam a produção de osteoblastos através de mediadores da osteoclastogênese, incluindo ligante do receptor de ativação nuclear kappa B (RANKL), osteoprotegerina (OPG) e IL-6 que resulta na diminuição da formação/ ativação de osteoclastos. Com esse evento ocorre um aumento na produção de IL-6 e OPG e diminuição da produção de RANKL, que pode inibir remodelação óssea e causar necrose óssea. (34) Na avaliação de mucosa de pacientes com ONIM, os níveis de IL-6 e razão RANKL/ OPG foram significativamente elevados em pacientes com ONIM, e sugeriu a importância da avaliação desses marcadores durante a terapia com BP para monitorar o início da ONIM. (29) No processo infeccioso durante a necrose óssea os mediadores da resposta inflamatória, IL-6 e fator de necrose tumoral- alfa (TNF- alfa) apresentaram níveis moderadamente elevados nos casos de ONIM. (35) Estudo mostrou níveis salivares elevados de IL-1 alfa, IL-1RA e IL-1 beta em processos inflamatórios de ONIM. (23) Outro estudo relatou valores significativamente maiores para IL-6 no plasma e saliva no grupo de pacientes com ONIM quando comparado com grupos controles. (24) No presente estudo não foi observado associação entre a concentração salivar de IL-6 com ONIM ($p= 0,571$). A mediana de IL-6, foi maior nos pacientes do grupo 3, que não receberam tratamento quimioterápico, que não apresentaram adequação bucal e portanto níveis elevados de IL-6 poderiam estar associados à condição periodontal. Outra hipótese para níveis mais elevados de IL-6 nos pacientes do grupo 3, pode estar associado ao fator terapêutico, ainda não iniciado, e que dependendo do agente quimioterápico prescrito pode diminuir os níveis de IL-6 (22) Não houve associação entre estágios mais avançados de ONIM e níveis mais elevados de IL-6 salivar ($p=0,923$), assim como estudo realizado previamente (24)

Os fatores como maior número de ciclos de ácido zoledrônico, protocolo de infusão mensal, não acompanhamento odontológico trans BP com realização de procedimentos odontológicos e tabagismo foram associados com maior risco de desenvolvimento de ONIM. Outros fatores como tratamento concomitante à BP com corticosteróides e quimioterápicos e procedimentos odontológicos invasivos, mostraram maior frequência nos pacientes com ONIM. A IL-6 salivar não mostrou associação com maior risco e severidade para ONIM. O acompanhamento odontológico por equipe especializada com realização de procedimentos de remoção de focos de infecção durante o tratamento com BPs mostrou um aspecto importantes na prevenção desta complicação.

3.6. REFERÊNCIAS

1. Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(9):2241-7.
2. Otto S. Medication-related osteonecrosis of the jaws : bisphosphonates, denosumab, and new agents. Heidelberg: Springer; 2015. viii, 220 pages p.
3. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(4):303-9.
4. DE Iuliis F, Taglieri L, Amoroso L, Vendittozzi S, Blasi L, Salerno G, et al. Prevention of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates. *Anticancer Res.* 2014;34(5):2477-80.
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-56.
6. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(5):455-64.
7. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2015;94(4):534-9.
8. Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Willi JP, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone.* 2009;45(5):843-52.
9. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567-75.
10. Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S, Dudek AZ, Lunos S, Basi DL, et al. A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. *Am J Clin Oncol.* 2012;35(4):386-92.
11. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005;104(1):83-93.
12. Şahin O, Odabaşı O, Aliyev T, Tatar B. Risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a retrospective study in a Turkish subpopulation. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2019;45(2):108-15.
13. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(5):527-34.
14. Veszelyné Kotán E, Bartha-Lieb T, Parisek Z, Meskó A, Vaszilkó M, Hankó B. Database analysis of the risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Hungarian patients. *BMJ Open.* 2019;9(5):e025600.
15. Hasegawa T, Hayashida S, Kondo E, Takeda Y, Miyamoto H, Kawaoka Y, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):231-9.
16. Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, Thomas C, Thüroff JW, Zinser V, et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol.* 2008;54(5):1066-72.
17. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8580-7.
18. Margaix-Muñoz M, Bagan J, Poveda-Roda R. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: influence of coadjuvant antineoplastic treatment and study of buccodental condition. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(2):e194-200.
19. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1341-7.
20. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(4):625-31.

21. Nishimoto N. Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(4):483-7.
22. Yao X, Huang J, Zhong H, Shen N, Faggioni R, Fung M, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol Ther.* 2014;141(2):125-39.
23. Bagan J, Sheth CC, Soria JM, Margaix M, Bagan L. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a preliminary study of salivary interleukins. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(5):405-8.
24. Bagan J, Sáez GT, Tormos MC, Hens E, Terol MJ, Bagan L, et al. Interleukin-6 concentration changes in plasma and saliva in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis.* 2014;20(5):446-52.
25. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;694:72-7.
26. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, et al. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia.* 2007;21(7):1545-8.
27. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, Gradishar WJ, Chew H, Dakhil SR, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):906-12.
28. Bocanegra-Pérez MS, Vicente-Barrero M, Sosa-Henríquez M, Rodríguez-Bocanegra E, Limiñana-Cañal JM, López-Márquez A, et al. Bone metabolism and clinical study of 44 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(6):e948-55.
29. Mozzati M, Martinasso G, Maggiora M, Scoletta M, Zambelli M, Carossa S, et al. Oral mucosa produces cytokines and factors influencing osteoclast activity and endothelial cell proliferation, in patients with osteonecrosis of jaw after treatment with zoledronic acid. *Clin Oral Investig.* 2013;17(4):1259-66.
30. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017;20(1):8-24.
31. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2009;20(1):117-20.
32. Truntzer J, Vopat B, Feldstein M, Matityahu A. Smoking cessation and bone healing: optimal cessation timing. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015;25(2):211-5.
33. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol.* 2000;71(12):1874-81.
34. Tipton DA, Seshul BA, Dabbous MKh. Effect of bisphosphonates on human gingival fibroblast production of mediators of osteoclastogenesis: RANKL, osteoprotegerin and interleukin-6. *J Periodontal Res.* 2011;46(1):39-47.
35. Pushalkar S, Li X, Kurago Z, Ramanathapuram LV, Matsumura S, Fleisher KE, et al. Oral microbiota and host innate immune response in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sci.* 2014;6(4):219-26.

3.7. FIGURAS

FIGURA 1: Fuxograma: Distribuição dos pacientes entre os hospitais 1 e 2 e distribuição entre os grupos 1, 2 e 3

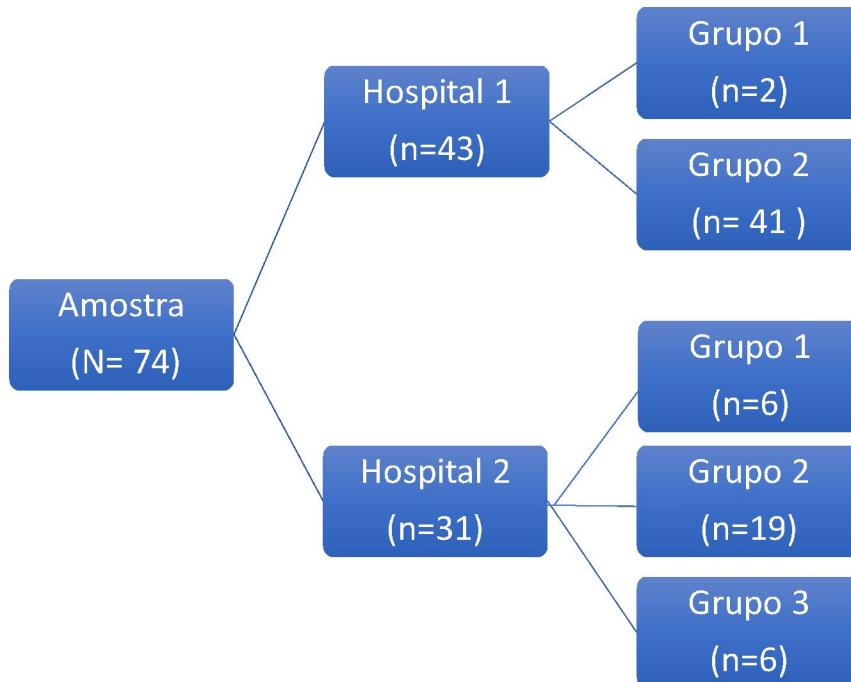


FIGURA 2: Paciente com ONIM, estágio 2, após exodontia em mandíbula posterior esquerda



Foto do Ambulatório de Osteonecrose- HEG

3.8. TABELAS

Tabela 1. Distribuição demográfica entre os grupos 1, 2 e 3

	GRUPOS			TOTAL
	1	2	3	
Gênero n (%)				
Feminino	5(62,5)	48(80,0)	5(83,3)	58
Masculino	3(37,5)	12(20,0)	1(16,7)	16
Idade média (Desvio Padrão)				
	63,88 (13,13)	56,27 (11,94)	51,33 (10,89)	
Diagnóstico n(%)				
Ca de Mama	5(62,5)	36(60,0)	4(66,6)	45
Mieloma Múltiplo	2 (25,0)	17(28,3)	1(16,7)	20
Outros	1 (12,5)	7(11,7)	1(16,7)	9

1: Pacientes com bisfosfonatos e com osteonecrose induzida por medicamentos

2: Pacientes com âbisfosfonatos e sem osteonecrose induzida por medicamentos

3: Pacientes sem bisfosfonatos

Tabela 2. Níveis salivares de IL-6 (pg/ml) entre os grupos 1, 2 e 3

	GRUPOS			<i>p</i>
	1	2	3	
Mediana IL-6 (mínimo e máxima)	22,34 (15,78-198,88)	21,87 (10,45-275,91)	25,27 (19,28-88,72)	**0,571

** Teste Kruskal Wallis. Significancia estatística: $p < 0,05$

Grupo 1: Pacientes com bisfosfonatos e com osteonecrose induzida por medicamentos

Grupo 2: Pacientes com bisfosfonatos e sem osteonecrose induzida por medicamentos

Grupo 3: Pacientes sem bisfosfonatos

Tabela 3. Avaliação dos fatores de risco sistêmicos e locais para ONIM entre os grupos 1 e 2

	GRUPOS		p	OR	IC (95%)
	1	2			
Protocolo					
Ácido Zoledrônico	7(87,5)	53(88,3)	*1,000	0,92	0,099-8,673
Pamidronato e ácido Zoledrônico	1(12,5)	7(11,86)			
Número de Ciclos					
Ácido Zoledrônico					
Mediana	16,00	7,00	**0,001		
Mínimo e máximo	(10-32)	(3-38)			
Número de ciclos					
Pamidronato					
Mediana	0,00	0,00	**0,852		
Mínimo e máximo	(0-25)	(0-18)			
Intervalo entre ciclos					
Mensal	6 (75,0)	19(31,7)	*0,044	7,75	1,194- 35,092
Trimestral	2 (25,0)	41(68,2)			
Quimioterapia n(%)					
Sim	6(75,0)	43(70,0)	*1,000	1,18	0,155- 4,597
Não	2(25,0)	17(28,3)			
Corticosteróide n(%)					
Sim	7(87,5)	42(70,0)	*0,427	3,20	0,038-2,910
Não	1(12,5)	18(30,0)			
Acompanhamento/procedimentos odontológicos trans BP n (%)					
Não	6 (75,0)	18 (30,0)	*0,019	8,25	1,288-38,046
Sim	2 (25,0)	42 (70,0)			
Exodontia n(%)					
Sim	6(75,0)	25(41,7)	*0,129	4,80	0,044-1,278
Não	2(25,0)	35(58,3)			
Tabagismo n(%)					
Sim (ex tabagismo < 5 anos)	3(37,5)	4(6,7)	*0,031	9,37	1,453-48,549
Não (ex tabagismo > 5 anos)	5(62,5)	56(93,3)			

* Teste Exato de Fischer **Teste de Mann-Whitney Significancia estatstica: $p < 0,05$
 Grupo 1: Pacientes com bisfosfonatos e com osteonecrose induzida por medicamentos
 Grupo 2: Pacientes com bisfosfonatos e sem osteonecrose induzida por medicamentos

Tabela 4. Características demográficas, clínicas e do tratamento oncológico do Grupo 1

Paciente (idade(anos), sexo)	Di- agnóstico	Tipo de BP	Número Infusões	Estágio ONIM (AA- OMS 2014)	Localização	Fator local para ONIM	Dor
1. 65, F	Mama	AZ	13	2	Mx anterior	Implante	Presente
2. 77, F	Mama	AZ	22	1	Mx posterior	Exodontia	Ausente
3. 58, F	Mama	AZ	33	0	Md posterior	Espontâneo	Ausente
4. 47, F	Mama	AZ	10	2	Mx posterior	Exodontia	Presente
5. 64, M	MM	AZ	13	2	Mx anterior	Exodontia	Presente
6. 88, M	Próstata	AZ	11	2	Md posterior	Exodontia	Presente
7. 58, F	Mama	AZ	33	1	Md posterior	Espontâneo	Ausente
8. 54, F	MM	AZ	19	2	Mx posterior	Exodontia	Presente
		P	25		Md posterior		

F: Feminino, M: Masculino, MM: Mieloma Múltiplo

BP: Bisfosfonato; AZ: Ácido Zoledrônico; P: Pamidronato

ONIM: Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos

Md: Mandíbula/ Mx: Maxila

4. CONCLUSÃO

Os fatores como maior número de ciclos de infusões de ácido zolendrônico, intervalo de infusão de BP mensal, não acompanhamento odontológico trans BP com realização de procedimentos odontológicos quando indicados e tabagismo foram associados com o maior risco para desenvolvimento de ONIM.

Outros fatores como tratamento concomitante com corticosteróides/quimioterápicos e procedimentos odontológicos cirúrgicos invasivos apresentaram uma maior frequência no grupo de pacientes com ONIM.

Os níveis salivares de IL-6 não foram associados com maior risco e com o grau de severidade de ONIM.

O acompanhamento odontológico com realização de procedimentos de remoção de focos de infecção durante o tratamento com BPs mostrou-se um aspecto importante na prevenção desta complicação.

REFERÊNCIAS

- BAGAN, J. et al. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a preliminary study of salivary interleukins. **J Oral Pathol Med**, v. 42, n. 5, p. 405-8, May 2013. ISSN 1600-0714. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23157469> >.
- _____. Interleukin-6 concentration changes in plasma and saliva in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Oral Dis**, v. 20, n. 5, p. 446-52, Jul 2014. ISSN 1601-0825. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23837828> >.
- BAMIAS, A. et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. **J Clin Oncol**, v. 23, n. 34, p. 8580-7, Dec 2005. ISSN 0732-183X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314620> >.
- BOCANEGRA-PÉREZ, M. S. et al. Bone metabolism and clinical study of 44 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 17, n. 6, p. e948-55, Nov 2012. ISSN 1698-6946. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22926469> >.
- CARDOSO, C. L. et al. Radiographic Findings in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Int J Dent**, v. 2017, p. 3190301, 2017. ISSN 1687-8728. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28352284> >.
- CORSO, A. et al. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. **Leukemia**, v. 21, n. 7, p. 1545-8, Jul 2007. ISSN 0887-6924. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17410188> >.
- DE IULIIS, F. et al. Prevention of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates. **Anticancer Res**, v. 34, n. 5, p. 2477-80, May 2014. ISSN 1791-7530. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24778063> >.
- DIMOPOULOS, M. A. et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. **Ann Oncol**, v. 20, n. 1, p. 117-20, Jan 2009. ISSN 1569-8041. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689864> >.
- HAMADEH, I. S.; NGWA, B. A.; GONG, Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. **Cancer Treat Rev**, v. 41, n. 5, p. 455-64, May 2015. ISSN 1532-1967. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25913713> >.
- HASEGAWA, T. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. **Osteoporos Int**, v. 30, n. 1, p. 231-239, Jan 2019. ISSN 1433-2965. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30406309> >.
- HINSON, A. M. et al. Is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an infection? A histological and microbiological ten-year summary. **Int J Dent**, v. 2014, p. 452737, 2014. ISSN 1687-8728. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25089126> >.
- HORTOBAGYI, G. N. et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. **JAMA Oncol**, v. 3, n. 7, p. 906-912, Jul 2017. ISSN 2374-2445. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125763> >.
- KATSARELIS, H. et al. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. **J Dent Res**, v. 94, n. 4, p. 534-9, Apr 2015. ISSN 1544-0591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25710950> >.

KHAN, A. A. et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. **J Clin Densitom**, v. 20, n. 1, p. 8-24, 2017 Jan - Mar 2017. ISSN 1094-6950. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27956123> >.

KIM, H. J. et al. Zoledronate Enhances Osteocyte-Mediated Osteoclast Differentiation by IL-6/RANKL Axis. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 6, Mar 2019. ISSN 1422-0067. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30909508> >.

KIM, S. M. et al. Wound healing protein profiles in the postoperative exudate of bisphosphonate-related osteonecrosis of mandible. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 274, n. 9, p. 3485-3495, Sep 2017. ISSN 1434-4726. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28647850> >.

LAZAROVICI, T. S. et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 68, n. 9, p. 2241-7, Sep 2010. ISSN 1531-5053. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728033> >.

LESCLOUS, P. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? **Bone**, v. 45, n. 5, p. 843-52, Nov 2009. ISSN 1873-2763. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631301> >.

MARGAIX-MUÑOZ, M.; BAGAN, J.; POVEDA-RODA, R. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: influence of coadjuvant antineoplastic treatment and study of buccodental condition. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 18, n. 2, p. e194-200, Mar 2013. ISSN 1698-6946. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23229272> >.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 61, n. 9, p. 1115-7, Sep 2003. ISSN 0278-2391. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12966493> >.

MARX, R. E. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 63, n. 11, p. 1567-75, Nov 2005. ISSN 0278-2391. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243172> >.

MIGLIORATI, C. A. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. **Cancer**, v. 104, n. 1, p. 83-93, Jul 2005. ISSN 0008-543X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15929121> >.

MOZZATI, M. et al. Oral mucosa produces cytokines and factors influencing osteoclast activity and endothelial cell proliferation, in patients with osteonecrosis of jaw after treatment with zoledronic acid. **Clin Oral Investig**, v. 17, n. 4, p. 1259-66, May 2013. ISSN 1436-3771. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22864527> >.

NAVAZESH, M. Methods for collecting saliva. **Ann N Y Acad Sci**, v. 694, p. 72-7, Sep 1993. ISSN 0077-8923. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8215087> >.

NISHIMOTO, N. Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases. **Clin Pharmacol Ther**, v. 87, n. 4, p. 483-7, Apr 2010. ISSN 1532-6535. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20182422> >.

OTTO, S. **Medication-related osteonecrosis of the jaws : bisphosphonates, denosumab, and new agents**. Heidelberg: Springer, 2015. viii, 220 pages ISBN 9783662437322 (hd. bd. alk. paper) 3662437325 (hd. bd. alk. paper).

OTTO, S. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 40, n. 4, p. 303-

9, Jun 2012. ISSN 1878-4119. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21676622> >.

PUSHALKAR, S. et al. Oral microbiota and host innate immune response in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Int J Oral Sci**, v. 6, n. 4, p. 219-26, Dec 2014. ISSN 1674-2818. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25105817> >.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 72, n. 10, p. 1938-56, Oct 2014. ISSN 1531-5053. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234529> >.

_____. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 62, n. 5, p. 527-34, May 2004. ISSN 0278-2391. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15122554> >.

SAAD, F. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. **Ann Oncol**, v. 23, n. 5, p. 1341-7, May 2012. ISSN 1569-8041. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986094> >.

SHELLER, E. L. et al. Zoledronic acid inhibits macrophage SOCS3 expression and enhances cytokine production. **J Cell Biochem**, v. 112, n. 11, p. 3364-72, Nov 2011. ISSN 1097-4644. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751240> >.

SILVA, P. G. et al. Effect of different doses of zoledronic acid in establishing of bisphosphonate-related osteonecrosis. **Arch Oral Biol**, v. 60, n. 9, p. 1237-45, Sep 2015. ISSN 1879-1506. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26093347> >.

SONIS, S. T. et al. Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. **Oral Oncol**, v. 45, n. 2, p. 164-72, Feb 2009. ISSN 1879-0593. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715819> >.

THUMBIGERE-MATH, V. et al. A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. **Am J Clin Oncol**, v. 35, n. 4, p. 386-92, Aug 2012. ISSN 1537-453X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22561331> >.

TIPTON, D. A.; SESHUL, B. A.; DABBOUS, M. K. H. Effect of bisphosphonates on human gingival fibroblast production of mediators of osteoclastogenesis: RANKL, osteoprotegerin and interleukin-6. **J Periodontal Res**, v. 46, n. 1, p. 39-47, Feb 2011. ISSN 1600-0765. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20701670> >.

TREISTER, N. et al. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Oral Dis**, v. 15, n. 1, p. 88-92, Jan 2009. ISSN 1601-0825. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18992020> >.

WALTER, C. et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. **Eur Urol**, v. 54, n. 5, p. 1066-72, Nov 2008. ISSN 0302-2838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602738> >.

YAO, X. et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. **Pharmacol Ther**, v. 141, n. 2, p. 125-39, Feb 2014. ISSN 1879-016X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24076269> >.

ANEXOS

ANEXO 1: NORMAS DA REVISTA JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY



JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY

Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

AUTHOR INFORMATION PACK

TABLE OF CONTENTS

• Description	p.1
• Impact Factor	p.1
• Abstracting and Indexing	p.1
• Editorial Board	p.1
• Guide for Authors	p.3



ISSN: 0278-2391

DESCRIPTION

This monthly journal offers comprehensive coverage of new techniques, important developments and innovative ideas in **oral and maxillofacial surgery**. Practice-applicable articles help develop the methods used to handle **dentoalveolar surgery, facial injuries and deformities, TMJ disorders, oral cancer, jaw reconstruction, anesthesia and analgesia**. The journal also includes specifics on new instruments and diagnostic equipment and modern therapeutic drugs and devices. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* is recommended for first or priority subscription by the Dental Section of the Medical Library Association.

Benefits to authors

We also provide many author benefits, such as free PDFs, a liberal copyright policy, special discounts on Elsevier publications and much more. Please click here for more information on our [author services](#).

Please see our [Guide for Authors](#) for information on article submission. If you require any further information or help, please visit our [Support Center](#)

IMPACT FACTOR

2017: 1.779 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2018

ABSTRACTING AND INDEXING

Scopus

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

James R. Hupp

Editor Emeriti

Daniel M. Laskin

Leon A. Assael

Associate Editor

Thomas B. Dodson

Section Editors

Bryan R. Bell, Surgical Oncology and Reconstruction
Michael S. Block, Implants
John H. Campbell, Dentoalveolar Surgery
Eric Carlson, Surgical Oncology and Reconstruction
Edward Ellis III, Craniomaxillofacial Trauma
Stuart E. Lieblich, Anesthesia/TMJ Dysfunction/Facial Pain
Michael Miloro, Craniomaxillofacial Deformities/Sleep Disorders/Cosmetic Surgery
M. Anthony Pogrel, Pathology
Jolene Kremer, News
Sarah Trotto, News

Editorial Board

Gary F. Bouloux
Stephanie J. Drew
Elie M. Ferneini
Antonia Kolokythas
David Lam
Joshua E. Lubek
David B. Powers
Faisal A. Quereshey
Derek M. Steinbacher
Seenu Susarla
Michael Turner

International Editorial Board

Peter Brennan, United Kingdom
Nardy Casap, Israel
Ann C. Collins, Australia
Benjamin R. Davis, Canada
Reha Kisinisci, Turkey
Mohammad H.K. Motamedi, Iran
Kenichiro Murakami, Japan
Vladimir Popovski, Macedonia
Alexander D. Rapidis, Greece
George K.B. Sándor, Finland
Eduard Valmaseda, Spain
Jia Wei Zheng, China

Statistical Reviewer

Sung-Kiang Chuang

Molecular Biology Consultant

C. Randolph Todd

Managing Editor

Carmen E. Hupp

Publisher

Andrew Berin

Journal Manager

Alex Phucas

GUIDE FOR AUTHORS

Notice to Contributors

The *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (JOMS) publishes articles reflecting a wide range of ideas, results, and techniques, provided they are original, contribute new information, and meet the journal's standards of scientific thought, rational procedure, and literary presentation.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in Publishing

The JOMS requires compliance with the **World Medical Association Declaration of Helsinki** on medical research protocols and ethics. The JOMS requires **institutional review board** (IRB) approval of the study protocol of **all** prospective studies; retrospective studies and chart reviews may be granted exemption by an IRB by the author's institution or must be approved in accord with local IRB standards. The JOMS requires that a statement of such approval or exemption be provided in the Methods section of manuscripts.

For example:

- 1) "This study was approved by the ___ Hospital IRB and all participants signed an informed consent agreement"; or
- 2) "This study followed the Declaration of Helsinki on medical protocol and ethics and the regional Ethical Review Board of ___ approved the study"; or
- 3) "Due to the retrospective nature of this study, it was granted an exemption in writing by the University of ___ IRB."

For authors in private practice, commercial or independent IRBs exist whose services should be sought; private practice does not exempt one from the responsibility to seek ethical approval of study protocols prospectively.

For studies featuring animal subjects, the JOMS requires confirmation that the research was approved by the appropriate animal care and use committee(s), and this information must be stated in the Methods section of the manuscript. Declaration of Helsinki: External link <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

Financial Interests. As specified in the AAOMS disclosure statement regarding duality of interest, any commercial associations that might create a conflict of interest in connection with a submitted manuscript must be disclosed. All sources of external funds supporting the work and all corporate affiliations of the authors must be indicated in a footnote, if the manuscript is accepted.

Permissions and Waivers. Formal consents are not required for the use of entirely anonymized images from which the individual cannot be identified - for example, x-rays, ultrasound images, pathology slides or laparoscopic images - provided that these do not contain any identifying marks and are not accompanied by text that might identify the individual concerned. If consent has not been obtained, it is generally not sufficient to anonymize a photograph simply by using eye bars or blurring the face of the individual concerned. The policy on patient consent can be found here: <http://www.elsevier.com/about/company-information/policies/patient-consent>

It is the responsibility of the author to ensure that the form of written consent complies with each requirement of all applicable Data Protection and Privacy Laws.

Waivers (Signed Patient Release Forms) must be obtained for full-face photographs. Please click here <http://ees.elsevier.com/joms/img/Patient%20release%20form.doc> for waiver forms.

Preparation of Manuscripts

Submission of an article is the author's assurance that the article has not been accepted or published and is not under consideration by another publication. Correct preparation of the manuscript by the author will expedite the reviewing and publication procedures. Authors who are not fluent in American

English are strongly advised to seek help in the preparation of their manuscripts, in order to enhance the review process, improve the chance of acceptance, and greatly reduce the time until publication, if the article is accepted.

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Articles should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead of 'he' or 'his', and by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

Authorship

Authors listed on the title page must have made substantive intellectual contributions to the manuscript and all be prepared to accept responsibility for the manuscript. No more than 4 authors may be listed for case reports, brief communications or technical reports; and no more than 6 authors may be listed for full-length or review articles. If a greater number of authors are listed, a detailed description of each author's substantive contribution must be provided in the article's cover letter. Generally, editing a manuscript or permitting access to patients or their records will not be considered substantive intellectual contributions to qualify as a co-author.

Reporting Clinical Trials

Contributors to the JOMS must refer to the Consort statement on clinical research design: www.consort-statement.org and are expected to comply with its recommendations when reporting on a randomized clinical trial. When reporting observational studies, e.g. cohort or case-series, case-control, or cross-sectional studies the editors recommend that authors refer to the STROBE guidelines (External link <http://www.strobe-statement.org/>).

The *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* strongly encourages all interventional clinical trials be registered in a public trials registry that is in conformity with the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). It is valuable to researchers hoping to eventually publish the results of their clinical trial to register their project at its inception since many major publications now require such registration in order for articles based on the investigation to be considered for acceptance. The *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* is considering implementing such a requirement. Registering a trial is easy, is free of charge, and helps improve scientific transparency among researchers, as well as for readers evaluating the results of clinical trials in peer-reviewed publications. Trials can be registered in <http://www.clinicaltrials.gov/> or in one of the registries meeting the ICMJE criteria that can be found listed at <http://www.who.int/ictcp/network/primary/en/index.html>

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the gold open access publication fee. Details of [existing agreements](#) are available online.

After acceptance, open access papers will be published under a noncommercial license. For authors requiring a commercial CC BY license, you can apply after your manuscript is accepted for publication.

Open access

This journal offers authors a choice in publishing their research:

Subscription

Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our [universal access programs](#).

- No open access publication fee payable by authors.

- The Author is entitled to post the [accepted manuscript](#) in their institution's repository and make this public after an embargo period (known as green Open Access). The [published journal article](#) cannot be shared publicly, for example on ResearchGate or Academia.edu, to ensure the sustainability of peer-reviewed research in journal publications. The embargo period for this journal can be found below.

Gold open access

- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse.

- A gold open access publication fee is payable by authors or on their behalf, e.g. by their research funder or institution.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

For gold open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following [Creative Commons user licenses](#):

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

The gold open access publication fee for this journal is **USD 3000**, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: <https://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our [open access page](#) for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. [Find out more](#).

This journal has an embargo period of 12 months.

Informed Consent and Patient Details

Figures must be numbered and cited in the text in order, and all patient-identifying information must be removed or masked. Signed patient releases must accompany manuscripts in which there are photos of identifiable patients. Formal consents are not required for the use of entirely anonymized images from which the individual cannot be identified - for example, x-rays, ultrasound images, pathology slides or laparoscopic images - provided that these do not contain any identifying marks and are not accompanied by text that might identify the individual concerned. If consent has not been obtained, it is generally not sufficient to anonymize a photograph simply by using eye bars or blurring the face of the individual concerned. Release forms can be downloaded from the Web site during the submission process.

The JOMS uses EES, an online, electronic submission system. The Web site, <http://ees.elsevier.com/joms>, guides authors through the submission process. Authors must specify the article type (full length article, case report, etc.) and select from a set of classifications provided online.

The following statements MUST be included in the Cover Letter:

"In consideration of the Journal of Oral and Maxillofacial Surgery taking action in reviewing and editing my (our) submission, the author(s) undersigned hereby transfer(s), assign(s), or otherwise convey(s) all copyright ownership to the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons in the event that such work is published in the JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY. The undersigned author(s) understands that if the manuscript is accepted, the Editors reserve the right to determine whether it will be published in the print edition or solely in the Internet edition of the Journal. Articles accepted for publication are subject to editorial revision."

Permission of original author and publisher must be obtained for direct use of material (text, photos, drawings) under copyright that is not your own. (Up to 100 words of prose material usually may be quoted without obtaining permission, provided the material quoted is not the essence of the complete work.)

Authors are responsible for applying for permission for both print and electronic rights for all borrowed materials and are responsible for paying any fees related to the applications of these permissions.

Original articles are considered and accepted for publication on the condition that they have not been published in another journal or are not currently submitted or accepted for publication elsewhere. The Editor reserves the right to edit manuscripts to fit the space available and to ensure conciseness, clarity, and stylistic consistency.

Case reports. Routine case reports add little to our knowledge, but may be published if the report: 1) contains new information; for example, new disease process, diagnostic technique or maneuver, treatment, or operative approach; or 2) contains information that needs to be reinforced periodically; or 3) includes a comprehensive review on a topic requiring an updated review; or 4) is of an extremely unusual case.

Submissions to Perspective Section: Perspective articles represent succinct opinion pieces that address various topics of relevance to oral-maxillofacial surgeons. These topics may include, for example, public policy, patient safety, health care or surgical trends, government actions, and commentaries on other subjects. Articles in this section are limited to no more than 1200 words, no more than 1 figure or table, and no more than 5 references. Articles accepted for publication do not necessarily represent the views of the AAOMS or the editorial staff. (Perspective articles do not require an abstract).

Correspondence. Authors may send queries concerning the submission process, manuscript status, or journal procedures to the Editorial Office at joms@aaoms.org. All correspondence, including the Editor's decision and request for revisions, will be via e-mail.

Letters to the Editor may be directed to the Editor-in-Chief:

James R. Hupp, DMD, MD, JD and must be submitted via the EES system to be considered (<http://ees.elsevier.com/joms>).

Letters to the Editor must be in reference to a specific article or editorial that has been published by the JOMS on which you would like to comment; letters must be under 500 words (body of the letter, not including the references). One figure may accompany the letter if it is essential to understanding the subject. Please limit the number of references to no more than 5.

Letters must be submitted within 8 weeks of the article's print publication or for online-only articles, within 8 weeks of the date of the print issue in which they appear in the table of contents.

Submit your article

Please submit your article via <http://ees.elsevier.com/joms>.

PREPARATION

Articles, including all tables, must be formatted in a recent version of Microsoft Word; the manuscript and references must be double-spaced. The use of appropriate subheadings throughout the body of the text (Abstract, Introduction, Methods, Results, and Discussion sections) is required. For ideas and suggestions to aid preparation of clinical research papers, consider this reference: Dodson TB. A guide for preparing a patient-oriented research manuscript. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104:307, 2007.

The Title Page should include the title of the manuscript, the authors' names, degrees, titles (e.g. Professor, Department Head, Resident, Private Practitioner) and affiliations. It should also include the complete mailing address (including street number), and the telephone number, fax number, and e-mail address for the corresponding author. (There may only be one corresponding author). Titles of articles should be descriptive and concise.

Abstracts are required for full-length articles, review articles, and case reports. Structured abstracts should be submitted for full-length and review articles in the following format and must be limited to 300 words (case report abstracts should not be structured):

Purpose: One sentence background (if necessary) and one sentence purpose stated as a declarative sentence or as a research question:

The investigators hypothesized [insert hypothesis statement].

Given the audience, commonly a background sentence is not necessary as it will be evident from the study purpose or research questions.

Methods: This can be as short as 5 or 6 declarative sentences:

The investigators implemented a [insert type of study design]. The sample was composed of [describe eligible sample]. The predictor variable was... The outcome variable was... Other study variables were... Descriptive and bivariate statistics were computed and the P value was set at .05.

Results: This section can be as short as 2 sentences: The sample was composed of [insert sample size and a few representative descriptive statistics such as age and sex and any key differences between the study groups]. There was a statistically significant association between [insert the predictor and outcome variables and report the key statistics with P values and appropriate confidence intervals] after adjusting for [list other variables].

Conclusion: Example:

The results of this study suggest [insert key conclusion(s)]. Future studies will focus on [insert future research plans as indicated].

Abstract Example (Hypothesis driven patient-oriented research)-

Comparative Effectiveness of Maxillomandibular Advancement and Uvulopalatopharyngoplasty for the Treatment of Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea

Scott B. Boyd, DDS, PhD, Arthur S. Walters, MD, Yanna Song, MS, Lily Wang, PhD

Purpose

To directly compare the clinical effectiveness of maxillomandibular advancement (MMA) and uvulopalatopharyngoplasty (UPPP)—performed alone and in combination—for the treatment of moderate to severe obstructive sleep apnea (OSA).

Patients and Methods

The investigators designed and implemented a retrospective cohort study composed of patients with moderate to severe OSA (baseline AHI >15). The predictor variable was operative treatment and included MMA, UPPP, and UPPP followed by MMA (UPPP/MMA). The primary outcome variable was the apnea-hypopnea index (AHI) measured preoperatively and 3 months to 6 months postoperatively. Other variables were grouped into the following categories: demographic, respiratory, and sleep parameters. Descriptive and bivariate statistics were computed.

Results

The sample was composed of 106 patients grouped as follows: MMA (n = 37), UPPP (n = 34), and UPPP/MMA (n = 35) for treatment of OSA. There were no significant differences between the 3 groups for the study variables at baseline, except for AHI. Surgical treatment resulted in a significant decrease in AHI in each group: MMA (baseline AHI, 56.3 ± 22.6 vs AHI after MMA, 11.4 ± 9.8 ; $P < .0001$), UPPP/MMA (baseline AHI, 55.7 ± 49.2 vs AHI after UPPP/MMA, 11.6 ± 10.7 ; $P < .0001$), and UPPP (baseline AHI, 41.8 ± 28.0 vs AHI after UPPP, 30.1 ± 27.5 ; $P = .0057$). After adjusting for differences in baseline AHI, the estimated mean change in AHI was significantly larger for MMA compared with UPPP (MMA AHI, -40.5 vs UPPP AHI, -19.4 ; $P < .0001$). UPPP/MMA was no more effective than MMA ($P = .684$).

Conclusion

The results of this study suggest that MMA should be the surgical treatment option of choice for most patients with moderate to severe OSA who are unable to adequately adhere to CPAP.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531×1328 pixels (h \times w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 \times 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Acknowledgments. Only persons who have made significant contributions to an article may be acknowledged.

Figures/Illustrations. Color art and color photography submissions are strongly encouraged. Figures must be submitted electronically as separate files (not embedded in the manuscript file). Use arrows or other indicators to point out key findings in images or photomicrographs. Images must be high-resolution digital illustrations (EPS or TIFF files): line artwork = minimum of 1,000 dpi; halftone artwork (photographic/continuous tone) = minimum of 300 dpi; combination artwork (line/tone) = minimum of 500 dpi; recommended dimensional size is a minimum of 5 \times 7 inches. PowerPoint or other presentation software are not of sufficient quality for publication. Authors may contact Elsevier for more information or should download a copy of the Specifications for Supplying Digital Artwork from External link <https://www.elsevier.com/artwork>. This provides detailed information on file formats, artwork guidelines, and color.

Legends. All figures require a legend. For photomicrographs, magnification and stain must be specified. Please use arrows or some other indicator to point out the key findings in the figures. A list of figure legends must appear after the References and Tables, in Microsoft Word.

Tables. Each table in the manuscript should stand alone and be interpreted without referencing the text of the manuscript. As such, tables must be logically organized and supplement the article. Where possible, consider summarizing the information as text in the manuscript rather than using a table. Tables should include descriptive titles. Tables must be numbered consecutively and cited in the text in order. Title and footnotes must be on the same page with the table. Use of footnotes is encouraged to explain abbreviations and symbols used in the table. Do not draw vertical rules in tables. Tables must follow the references in the manuscript document and be in Microsoft Word.

References. (type with double spacing). References must be cited in numerical order in the text.

Bibliographies and reading lists may not be submitted. For journal references, give the author's name, article title, journal name as abbreviated in Index Medicus, volume, pagination, and year, for example:

Boyd SB, Walters AS, Song Y, Wang L: Comparative effectiveness of maxillomandibular advancement and uvulopalatopharyngoplasty for the treatment of moderate to severe obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg* 71:743, 2013

For books, give the author's name, book title, location and name of publisher, and year of publication (exact page numbers are required for direct quotations), for example:

Bagheri, SC: *Clinical Review of Oral and Maxillofacial Surgery: A Case-based Approach*. 2nd Ed. St. Louis, MO, Mosby, 2013, pp 48-57, 60

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#). Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software.](#)

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/journal-of-oral-and-maxillofacial-surgery>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Video and Computer Graphics. Authors are encouraged to submit videos and computer-generated graphics; eg, a slide presentation with or without animation and sound. Authors who wish to supply such material should notify the editors in the Cover Letter and in the Author Comments of the online submission. Although the publisher will not edit any video or computer graphic, editors and reviewers may suggest changes. All patient-identifying information must be removed or masked.

The maximum length of a video or computer graphic is 8 minutes. Longer submissions may be divided into smaller clips, each of which should be identified at the beginning of the section (eg Video Clip 1, graphic 10). A concise legend for each videoclip or computer graphic presentation must be included with the manuscript. Videos are to be submitted in Mpeg-1 or Mpeg-2 (*.mpg) or QuickTime (*.mov) format. More detailed instruction can be found at External link <https://www.elsevier.com/artwork>.

AAOMS Disclosure Statement Regarding Dual Commitment

The *JOMS* requires that a completed **AAOMS disclosure statement** signed by ALL authors be submitted with the article.

Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions [here](#) to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking](#) page.

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. During the submission process, after uploading your manuscript, you will have the opportunity to upload your relevant datasets directly to *Mendeley Data*. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals](#) page.

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement](#) page.

Checklist for authors:

- Cover letter (including copyright statements, disclosures).
- Title page (including authors' information).
- Manuscript (including abstract, article, references, tables and figures legends---all in Microsoft Word format).
- Statement of IRB in the Methods and Materials section.
- Figures (individually submitted as separate files).
- AAOMS Disclosure Statement.
- Patient release forms for photographs.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive a customized [Share Link](#) providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's [Webshop](#). Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

Correspondence. Authors may send queries concerning the submission process, manuscript status, or journal procedures to the Editorial Office at joms@aaoms.org. All correspondence, including the Editor's decision and request for revisions, will be via e-mail.

ANEXO 2: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Correlação dos níveis salivares de IL-6 com achados clínicos e radiográficos em pacientes em uso de medicações antireabsortivas

Pesquisador: ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 89333618.1.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.981.115

Apresentação do Projeto:

Trata-se de envio de carta de anuência, informando a co-participação da instituição - Hospital Erasto Gaertner no projeto de Pesquisa

Objetivo da Pesquisa:

Comunicação formal de co- participação no projeto de pesquisa

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem indicação de alteração

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem indicação de alteração.

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
 Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

**USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP**



Continuação do Parecer: 2.981.115

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_123110_2_E1.pdf	02/10/2018 10:44:06		Aceito
Outros	Carta_anuencia.pdf	02/10/2018 10:38:28	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_np.pdf	25/05/2018 10:32:51	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.doc	25/05/2018 10:31:57	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Cronograma	Cronograma_atualizado.docx	25/05/2018 10:30:43	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Resposta_CEP.docx	25/05/2018 10:30:11	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado.docx	24/04/2018 11:10:48	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_infraestrutura.pdf	24/04/2018 11:06:13	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Outros	cefmusp_6.jpeg	19/04/2018 11:08:22	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Outros	cefmusp_5.jpeg	19/04/2018 11:08:02	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Outros	cefmusp_4.jpeg	19/04/2018 11:07:18	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Outros	cefmusp_3.jpeg	19/04/2018 11:06:54	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Outros	cefmusp_2.jpeg	19/04/2018 11:06:34	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Outros	cefmusp_1.jpeg	19/04/2018 11:06:09	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	19/04/2018 10:57:43	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	19/04/2018 10:56:17	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracao_do_patrocinador.pdf	19/04/2018 10:55:15	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Pesquisadores_1.pdf	19/04/2018 10:53:30	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Pesquisadores.pdf	19/04/2018 10:52:48	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
 Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.981.115

Cronograma	Cronograma.docx	19/04/2018 10:40:36	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Brochura Pesquisa	brochura_pesquisa.docx	19/04/2018 10:40:12	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Folha de Rosto	FR1286.pdf	19/04/2018 10:37:16	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 25 de Outubro de 2018

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador(a))

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.248-903
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

ANEXO 3: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL ERASTO GAERTNER



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação dos níveis salivares de IL-6 com achados clínicos e radiográficos em pacientes em uso de medicações antireabsortivas

Pesquisador: ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 89333618.1.3001.0098

Instituição Proponente: LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CANCER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.280.348

Apresentação do Projeto:

Introdução:

Os bisfosfonatos (BP) são agentes antireabsortivos indicados para o tratamento de doenças do metabolismo ósseo como osteoporose e osteopenia e no controle de complicações associadas ao mieloma múltiplo e metástases ósseas de tumores sólidos (Lazarovici et al., 2010; Bartl R e Tresckow 2015). A despeito dos seus benefícios, apresenta como um importante efeito colateral, o aumento no risco do desenvolvimento da osteonecrose induzida por medicamentos (ONIM) (Bartl R e Tresckow 2015). A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de BP foi descrita pela primeira vez por Marx em 2003, com o relato de 36 casos de osteonecrose em pacientes em uso de zolendronato e pamidronato, diagnosticados com mieloma múltiplo ou câncer de mama metastático (Marx, 2003). No entanto, devido um aumento no número de casos relatados de osteonecrose associados ao uso de agentes antiangiogênicos a Associação Americana de Cirurgia oral e Maxilofacial (AAOMS), em 2014 recomendou a mudança da nomenclatura osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos pelo termo osteonecrose induzida por medicamentos (ONIM) (Ruggiero et al., 2014). Sendo assim, os pacientes em atual ou prévio tratamento com agentes antireabsortivos ou antiangiogênicos associado à presença de osso exposto ou osso que possa ser sondado através de uma fístula intra ou extra oral na região maxilofacial com persistência de mais de 8 semanas e ausência de radioterapia dos maxilares ou doença metastática nos maxilares serão diagnosticados com ONIM (Ruggiero et al., 2014). Em associação aos achados clínicos, imagens

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201

Bairro: Jardim das Américas

UF: PR **Município:** CURITIBA

Telefone: (41)3381-3271

CEP: 81.520-060

E-mail: cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 3.280.348

radiográficas como osteólise, erosão da cortical óssea, esclerose óssea focal e difusa, sequestro ósseo, aumento da lâmina dura, proeminência do canal do nervo alveolar inferior, persistência de alvéolos após exodontias e presença de fratura patológica são comuns nos pacientes em tratamento com BP (Cardoso et al., 2017; Rocha et al., 2012; Treister et al. 2009). A prevalência dessa complicação é descrita entre 0,01 e 0,05% para pacientes em uso de BP via oral e até 10% entre os pacientes em uso de BP intravenoso (Lazarovici e Yoffe, 2015). A fisiopatologia da ONIM ainda não está totalmente esclarecida, acredita-se que a maior ocorrência em mandíbula esteja associada a uma alteração na remodelação óssea ou na supressão da reabsorção óssea, inibição da angiogênese, constante microtrauma, supressão da imunidade adquirida e inata, deficiência da vitamina D, toxicidade do tecido mole por BP e inflamação ou infecção (Ruggiero et al. 2014). A OMIN é considerado uma complicação desafiadora no que diz respeito a sua abordagem terapêutica por profissionais da área de saúde, devido principalmente ao limitado conhecimento de sua patogênese. O uso de biomarcadores poderia ser utilizado como ferramenta de triagem na prática clínica para identificação de pacientes de alto risco para o desenvolvimento de OMIN após a terapia com drogas antireabsortivas e antiangiogênicas, pois seria um aliado para implementação de medidas preventivas mais rigorosas para OMIN com melhora da segurança e da qualidade de vida desse grupo de pacientes (Hamadeh et al. 2015). A medição de marcadores moleculares no fluido salivar poderia potencialmente ajudar no desenvolvimento de uma ferramenta prática dessa triagem (Sharma et al., 2011). A saliva apresenta um grande espectro de moléculas que proporciona informações valiosas no diagnóstico clínico de doenças (Malathi et al., 2014; Nunes et al. 2014). Existem várias vantagens do uso da saliva como ferramenta clínica no diagnóstico de doenças quando comparado ao soro e tecidos. A técnica de coleta salivar é não invasiva, sendo necessária uma pequena amostra para alíquotas, existe boa cooperação dos pacientes, bom custo-benefício, fácil armazenamento e transporte além de apresentar uma maior sensibilidade e correlação com os níveis sanguíneos (Malathi et al., 2014). A maioria dos estudos clínicos da literatura pertinente investigou a associação de biomarcadores ósseos com o risco preditivo para ONIM. Avaliaram, a partir do soro, níveis do ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B (RANKL) e osteoprotegerina (OPG) (Bagan et al., 2017); o C- Terminal telopeptide do colágeno I (CTX) (Lazarovici et al., 2010; Thumbigere et al. 2016 ; Lee e Suzuki, 2010; Kim et al. 2013); fosfatase alcalina específica-óssea (BAP) e osteocalcina (OCN) (Thumbigere et al. 2016; Kim et al. 2013) e N- telopeptídeos de ligação cruzada do colágeno tipo I (NTX) (Kim et al. 2013). Diferentemente, o trabalho de Kolokythas et al., 2015 avaliou os níveis de NTX e BAP na saliva e, embora o número limitado de casos incluído nesse estudo, apresentou diferença estatisticamente

Endereço: Rua Dr. Ovande do Amaral 201
 Bairro: Jardim das Américas CEP: 81.520-080
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3381-5271 E-mail: cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 3.290.948

significativa nos níveis de NTX entre os grupos de pacientes com ONIM e o grupo de pacientes sem uso de agentes antireabsortivos. Outros estudos clínicos visaram a análise da possível associação das interleucinas salivares e plasmáticas ao processo inflamatório no desencadeamento da ONIM (Bagan et al., 2013; Bagan et al., 2014). Os dados do estudo realizado por Bagan et al. em 2014, mostraram valores significativamente maiores nos níveis salivar e sanguíneo de interleucina- 6 (IL-6) no grupo de pacientes com ONIM quando comparado ao grupo de pacientes em tratamento com bisfosfonatos, porém sem ONIM e ao grupo controle, sem uso de bisfosfonatos. (Bagan et al., 2014). A IL-6 é classificada como uma citocina multifuncional com atividades biológicas na resposta imune, inflamatória e de hematopoiese. A superprodução de IL-6 mostrou relação a doenças autoimunes e inflamatórias, incluindo artrite reumatoide, síndrome da artrite idiopática juvenil e doença de Castleman, bem como doenças malignas como mieloma múltiplo e mesotelioma (Nishimoto N, 2010). Visto ao nosso conhecimento, a ausência de trabalhos clínicos que correlacionem os níveis salivares de IL-6 entre pacientes em tratamento com BP com diferentes achados clínicos e radiográficos, nós decidimos investigar se a IL-6 poderia ser considerada um biomarcador no grau de severidade e desenvolvimento da ONIM nesse grupo de pacientes.

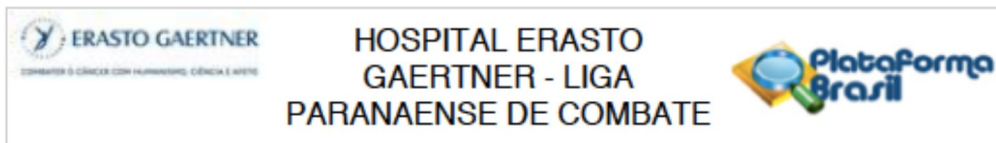
Hipótese:

Níveis salivares de IL-6 mais elevado em pacientes que apresentem sinais clínicos e radiográficos de osteonecrose induzida por medicamentos (ONIM) quando comparado ao grupo de pacientes com ausência de sinais clínicos e radiográficos de ONIM.

Metodologia:

Os pacientes incluídos nesse estudo serão divididos em 3 grupos de acordo com os sinais clínicos e radiográficos que apresentarem. Cada grupo será composto por 25 pacientes. O Grupo 1 ou controle será composto por pacientes com ausência de sinais clínicos e radiográficos de ONIM; Grupo 2 por pacientes com alterações radiográficas, porém ausência de sinais clínicos de ONIM, classificados como grau 0; e Grupo 3, pacientes com diagnóstico de ONIM grau 1, 2 ou 3 de acordo com a escala descrita por Ruggiero et al. em 2014. As informações demográficas e clínicas dos pacientes como gênero, idade, medicamentos em uso, comorbidades, diagnóstico oncológico/hematológico, grau histológico do tumor, estadiamento clínico (TMN), protocolo terapêutico (dose/ periodicidade/ droga) serão coletadas dos prontuários eletrônicos dos pacientes através de formulário de coleta de dados (Anexo 1). Adicionalmente serão preenchidos

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: 3.280.348

dados clínicos referentes à presença de exposição clínica óssea, presença de fistula intra ou extra oral, supuração e grau de sintomatologia dolorosa pela escala analógica visual (EVA). Na avaliação radiográfica será analisada a presença de osteólise, erosão da cortical óssea, esclerose óssea focal e difusa, sequestro ósseo, aumento da lâmina dura, proeminência do canal do nervo alveolar inferior, persistência de alvéolos após extração e presença de fratura patológica. As radiografias panorâmicas digitais serão analisadas por dois cirurgiões dentistas cegos para os dados clínicos. Em caso de discordância dos achados radiográficos um terceiro cirurgião dentista avaliará os achados e dará o parecer final. Após avaliação do paciente, ele será convidado para realizar coleta de saliva. Será coletado saliva não estimulada no período da manhã. Será recomendado que o paciente não escove os dentes, use chicletes, beba ou se alimente no mínimo 1 hora antes da coleta da amostra. A saliva contaminada com sangue deverá ser descartada e recoletada. Os pacientes serão orientados a deglutir anteriormente a coleta da saliva, reclinar a cabeça e expectorar toda a saliva dentro de um tudo de Falcon 15 ml por 5 minutos sem deglutir. As amostras de saliva serão divididas em alíquotas de 500 uL em tubos criogênicos esterilizados e centrifugadas a 4.500 g por 20 minutos e armazenadas a - 80 ° C até a análise. Para quantificação da IL-6 será utilizado o Teste Luminex. Todas as amostras salivares serão analisadas utilizando um kit de alta sensibilidade denominado Millipore 7-plex (Millipore Corporation, Billerica, MA, EUA).

Objetivo da Pesquisa:

Comparar quantitativamente os níveis de IL-6 na saliva de pacientes em uso de bisfosfonatos injetáveis com diferentes achados clínicos e radiográficos para correlacionar ao maior risco de desenvolvimento de ONIM.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

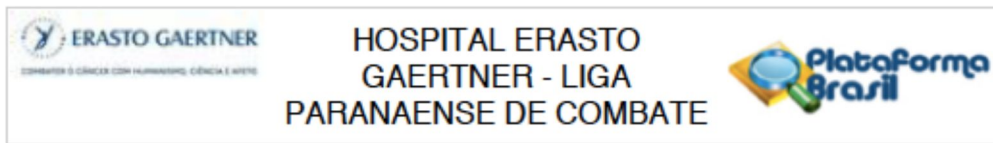
Riscos:

Pacientes não serão expostos a nenhum risco.

Benefícios:

A avaliação do uso de um biomarcador salivar no risco de desenvolvimento de osteonecrose induzida por medicamentos poderá auxiliar de forma importante na prevenção dessa complicação.

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201	CEP: 81.520-060
Bairro: Jardim das Américas	
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3381-3271	E-mail: cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 3.290.348

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Para este projeto nada consta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos e considerações apresentado satisfatoriamente.

Recomendações:

Sem recomendações, projeto aprovado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está de acordo conforme itens acima analisados, sem lista de inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Gostaríamos de informar que a projeto de pesquisa intitulado como: "Correlação dos níveis salivares de IL-6 com achados clínicos e radiográficos em pacientes em uso de medicações antireabsorptivas", cujo número de protocolo é P.P. nº 2792 e tem como pesquisador responsável V. Sa. Foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e foi Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1245039.pdf	09/04/2019 12:23:17		Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_08abril.pdf	08/04/2019 20:00:28	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_HEG.docx	08/04/2019 19:58:23	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_erasto.pdf	30/01/2019 12:16:25	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Declaração de Pesquisadores	confidencialidade.pdf	30/01/2019 12:14:47	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_HEG.pdf	30/01/2019	ARISTILIA PRICILA	Aceito

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201



Bairro: Jardim das Américas

CEP: 81.520-060

UF: PR Município: CURITIBA

Telefone: (41)3381-3271

E-mail: cep@erastogaertner.com.br

 ERASTO GAERTNER <small>COMBATER O CÂNCER COM HUMANIDADE, CÉNCIA E AFETO</small>	HOSPITAL ERASTO GAERTNER - LIGA PARANAENSE DE COMBATE	
---	--	---

Continuação do Parecer: 3.290.348

Brochura Pesquisa	Projeto_HEG.pdf	12:05:53	TAHARA KEMP	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_responsabilidade.pdf	30/01/2019 12:04:26	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_uso.pdf	30/01/2019 12:03:55	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_encaminhamento.pdf	30/01/2019 12:02:56	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_onco_buco_orientadora.pdf	30/01/2019 12:02:21	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Outros	Carta_anuencia.pdf	02/10/2018 10:38:28	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.doc	25/05/2018 10:31:57	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado.docx	24/04/2018 11:10:48	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Outros	cefmusp_6.jpeg	19/04/2018 11:08:22	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Outros	cefmusp_5.jpeg	19/04/2018 11:08:02	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Outros	cefmusp_4.jpeg	19/04/2018 11:07:18	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Outros	cefmusp_3.jpeg	19/04/2018 11:06:54	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Outros	cefmusp_2.jpeg	19/04/2018 11:06:34	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Outros	cefmusp_1.jpeg	19/04/2018 11:06:09	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	19/04/2018 10:57:43	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracao_do_patrocinador.pdf	19/04/2018 10:55:15	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito
Brochura Pesquisa	brochura_pesquisa.docx	19/04/2018 10:40:12	ARISTILIA PRICILA TAHARA KEMP	Aceito

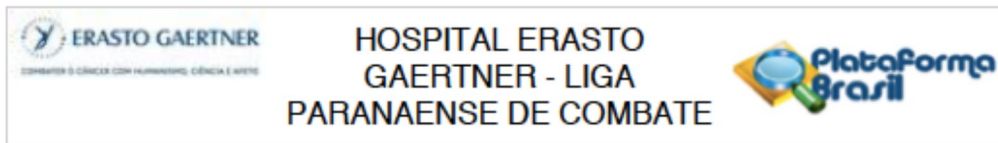
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201	CEP: 81.520-060
Bairro: Jardim das Américas	
UF: PR Município: CURITIBA	
Telefone: (41)3361-3271	E-mail: cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 3.260.348

CURITIBA, 24 de Abril de 2019

Assinado por:
Jordan Zanetti Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Dr. Ovande do Amaral 201
Bairro: Jardim das Américas CEP: 81.520-060
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3381-5271 E-mail: cep@erastogaertner.com.br

APÊNDICES

4. APÊNDICE 1: FORMULÁRIOS DE COLETA DE DADOS

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA AMOSTRA:

Nome: _____ Nº prontuário: _____

Idade: _____ Data de nascimento ___/___/___ Sexo: ()F ()M

Tumor primário: _____ CID: _____

Metástase: _____

Tratamento oncológico com BP:

Data ___/___/___ Droga _____ Dose _____ Ciclo _____

Data ___/___/___ Droga _____ Dose _____ Ciclo _____

Data ___/___/___ Droga _____ Dose _____ Ciclo _____

Data ___/___/___ Droga _____ Dose _____ Ciclo _____

Tratamento oncológico prévio:

Data: ___/___/___ Droga _____ Dose _____ Ciclo _____

Data ___/___/___ Droga _____ Dose _____ Ciclo _____

Data ___/___/___ Droga _____ Dose _____ Ciclo _____

Comorbidades: _____

Medicamentos em uso: _____

II – DADOS CONCERNENTES AOS OBJETIVOS PROPOSTOS:

1. Avaliação da Radiografia Panorâmica: Data: ___/___/___

Alteração radiográfica:

Avaliador 1: () S () N

Avaliador 2: () S () N

Tipo de alteração	Data	Avaliador
a. () Sequestro ósseo	__/__/__	_____
b. () Esclerose da lâmina dura	__/__/__	_____
c. () Fratura óssea	__/__/__	_____
d. () Osteólise	__/__/__	_____
e. () Proeminência do canal do nervo alveolar inferior	__/__/__	_____
f. () Erosão da cortical óssea	__/__/__	_____
g. () Esclerose óssea focal e difusa	__/__/__	_____
h. () Alargamento do espaço periodontal	__/__/__	_____
i. () Persistência de alvéolo pós exodontia	__/__/__	_____

Localização:

- () Maxila posterior à direita () Maxila anterior () Maxila posterior à esquerda
 () Mandíbula posterior à direita () Mandíbula anterior () Mandíbula posterior à esquerda

2. Avaliação clínica: __/__/__

Exposição óssea: () S () N

Localização:

- () Maxila posterior à direita () Maxila anterior () Maxila posterior à esquerda
 () Mandíbula posterior à direita () Mandíbula anterior () Mandíbula posterior à esquerda

Presença de fístula: () S () N

Presença de supuração: () S () N

Dor (EVA): _____

3. Avaliação dos níveis salivares de IL-6: __/__/__

Resultado: _____ pg ml-1.

APÊNDICE 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO:.....Nº.....APTO.....
 BAIRRO:.....CIDADE:.....
 CEP:.....TELEFONE:DDD ().....

2.RESPONSÁVEL LEGAL.....
 NATUREZA(grau de parentesco, tutor, curadoretc).....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº.....APTO:
 BAIRRO:.....CIDADE:.....
 CEP:.....TELEFONE: DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1.TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS SALIVARES DE IL-6 COM ACHADOS CLÍNICOS E RADIOGRÁFICOS EM PACIENTES EM USO DE MEDICAÇÕES ANTIREABSORTIVAS

2. PESQUISADOR: Dra. Aristilia Pricila Tahara Kemp

CARGO/FUNÇÃO: Cirurgiã Dentista INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRO: 94.086

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO
 RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4.DURAÇÃO DA PESQUISA: 1 ano

Pacientes em uso de medicações como ácido zoledrônico (ácido zoledrônico) ou pamidronato para o tratamento do câncer apresentam maior risco de desenvolvimento de osteonecrose induzida por medicamento na região dos maxilares, uma complicação que afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes. Essa informação está sendo fornecida para convida- lo(a) à participar deste estudo que tem como objetivo principal a avaliação dos níveis de um componente da saliva chamado interleucina-6 entre os pacientes em tratamento com essas medicações no ICESP. O resultado laboratorial dos níveis de interleucina- 6 será avaliado em conjunto com as radiografias, já realizadas, e exame clínico. A coleta de saliva será realizado no período da manhã e o sr(a). não deverá ter escovado os dentes, usado chicletes, bebido ou se

alimentado no mínimo 1 hora antes. Primeiramente o sr(a). irá engolir a saliva, reclinar a cabeça e cuspir toda a saliva dentro de um tudo.

A sua participação não ocasionará alterações na condução das suas atividades diárias, não oferece qualquer risco e poderá ser interrompida a qualquer momento, mediante sua solicitação, sem prejuízo pessoal ou no seu tratamento na Instituição. Não há benefício direto para o participante, pois trata-se de um estudo clínico que avaliará se os pacientes com maiores níveis de interleucina- 6 na saliva poderá apresentar um maior risco de osteonecrose nos maxilares. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes. Asseguro-lhe o anonimato e a garantia de que os resultados desta pesquisa serão utilizados e divulgados com a finalidade exclusiva de contribuir para o conhecimento científico. Os dados e a saliva coletada serão utilizados somente para essa pesquisa. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo consultas, exames e análises laboratoriais. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas e atualização sobre os resultados da pesquisa. A principal investigadora é a Dra. Aristília P. Tahara Kemp, dentista que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Arnaldo, 251 – 2º andar telefone: 3893 2338 / 3893 2339. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) –Endereço: Instituto Oscar Freire da FMUSP – Av. Dr. Arnaldo, 455 – 12o andar– tel: 3061-8004, FAX: 3061-8004— E- mail: cep.fmusp@hcnnet.usp.br

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação dos níveis salivares de IL-6 em pacientes em tratamento com bisfosfonatos”.

Eu discuti com a Dra. Aristília Pricila Tahara Kemp sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/ representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

APÊNDICE 3: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO HOSPITAL ERASTO GAERTNER

Os pesquisadores responsáveis pelo estudo **“Prevenção e educação sobre osteonecrose em pacientes em uso de medicações anti-reabsortivas e anti-angiogênicas”** gostariam de convidar o sr. (a) a participar como voluntário desta pesquisa.

O objetivo desta pesquisa é realizar uma avaliação odontológica de pacientes atendidos no Hospital Erasto Gaertner e que usam, como parte do tratamento, as medicações Ácido zoledrônico, Aredia e Denosumab. Como são medicações que agem sobre o osso, será avaliada a saúde do osso também através de exames de imagem (radiografias e/ou tomografias quando necessário).

Caso você participe da pesquisa, será necessário comparecer ao ambulatório do Serviço de Cirurgia Buco Maxilo Facial do Hospital Erasto Gaertner para realização do exame clínico e preenchimento de um questionário, o que deve durar em torno de 20 minutos. Além disso, serão dadas orientações e informações sobre saúde bucal. Você será convidado a realizar acompanhamento a cada três meses. Os exames serão realizados com espelho bucal e sonda de dentista e em alguns casos espátula de madeira. Os pesquisadores tentarão diminuir qualquer desconforto e/ou constrangimento que você possa sentir durante o exame e preenchimento do questionário.

Exames de imagem, como radiografias odontológicas, poderão ser solicitadas, mas como o Hospital Erasto Gaertner não realiza esses exames, você será encaminhado para realização, e os exames não terão custo algum.

Caso você concorde, será também realizada uma coleta de saliva, na qual você deverá cuspir em um frasco próprio por até 5 minutos, para que nós possamos detectar elementos na saliva que possam ajudar na prevenção da osteonecrose óssea. Essa coleta não traz nenhum risco e sua participação é voluntária e não impede que você continue realizando o acompanhamento proposto pelo estudo.

Caso você necessite de algum tratamento especializado, será encaminhado para o Serviço de Cirurgia Buco Maxilo Facial do Hospital Erasto Gaertner para atendimento.

Os benefícios que você receberá participando da pesquisa estão relacionados as importantes informações que serão passadas relacionadas ao tratamento odontológico durante o uso das medicações Ácido zoledrônico, Aredia e Denosumab, ajudando na prevenção de complicações que possam acontecer.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Juliana Schussel que pode ser encontrada no endereço R Dr. Ovande do Amaral, 201. – Bairro Jardim das Américas – Fone: (41) **3361-5285/ 99223-8274**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), no Hospital Erasto Gaertner– R Dr. Ovande do Amaral, 201. – Bairro Jardim das Américas – Fone: (41) **3361-5271**.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente e você poderá ter acesso a resultados parciais da pesquisa. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Você não terá nenhuma despesa relacionado ao estudo, como consultas e exames. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo "Prevenção e educação sobre osteonecrose em pacientes em uso de medicações anti-reabsortivas e anti-angiogênicas", do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios e a garantia de confidencialidade e esclarecimentos permanentes. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento neste Hospital.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do Pesquisador

Data ____ / ____ / ____