



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VITOR HUGO CANDIDO FERREIRA

OSTEONECROSE MEDICAMENTOSA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS  
USUÁRIOS DE MEDICAÇÕES ANTIREABSORTIVAS, E PROPOSTA DE  
ESTADIAMENTO E MANEJO DA DOENÇA

CURITIBA

2019

VITOR HUGO CANDIDO FERREIRA

OSTEONECROSE MEDICAMENTOSA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS  
USUÁRIOS DE MEDICAÇÕES ANTIREABSORTIVAS, E PROPOSTA DE  
ESTADIAMENTO E MANEJO DA DOENÇA

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-graduação em Odontologia  
da Universidade Federal do Paraná, como  
parte da obtenção do título de Mestre em  
Odontologia

Setor de Ciências da Saúde – Odontologia –  
Departamento de Estomatologia

Orientadora: Prof. Dra. Juliana Lucena  
Schussel

CURITIBA

2019

Ferreira, Vitor Hugo Candido

Osteonecrose medicamentosa [recurso eletrônico] : características clínicas dos usuários de medicações antireabsortivas, e proposta de estadiamento e manejo da doença / Vitor Hugo Candido Ferreira – 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

1. Osteonecrose. 2. Osteonecrose associada a bisfosfonatos. 3. Inibidores de angiogênese. 4. Bisfosfonatos. 5. Oncologia. I. Schussel, Juliana Lucena. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 617.63



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

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **VITOR HUGO CANDIDO FERREIRA** intitulada: **MEDICAÇÕES ANTIREABSORTIVAS, O PERFIL DE SEUS USUÁRIOS, E OSTEONECROSE MEDICAMENTOSA - UM ESTUDO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA**, sob orientação da Profa. Dra. JULIANA LUCENA SCHUSSEL, que após terem inquirido o aluno 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, 26 de Julho de 2019.

JULIANA LUCENA SCHUSSEL

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

JOSE MIGUEL AMENÁBAR CÉSPEDES

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

FERNANDO LUIZ ZANFERRARI

Avaliador Externo (HOSPITAL ERASTO GAERTNER)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRO REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

### TERMO DE ALTERAÇÃO DE TÍTULO

Os membros da banca examinadora designada pelo Colegiado de pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Paraná, após arguição da Dissertação de Mestrado de **VITOR HUGO CANDIDO FERREIRA**, intitulada **MEDICAÇÕES ANTIREABSORPTIVAS, O PERFIL DE SEUS USUÁRIOS E OSTEONECROSE MEDICAMENTOSA – UM ESTUDO EM UM CENTRO DE REFERENCIA EM ONCOLOGIA** decidiram pela alteração do título para: **OSTEONECROSE MEDICAMENTOSA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS USUÁRIOS DE MEDICAÇÕES ANTIREABSORPTIVAS, E PROPOSTA DE ESTADIAMENTO E MANEJO DA DOENÇA.**

Curitiba, 08 de Outubro de 2019

Juliana Lucena Schussel  
Presidente da Banca Examinadora (Universidade Federal do Paraná)

Fernando Luiz Zanferrari  
Avaliador Externo (Hospital Erasto Gaertner)

José Miguel Amenabar Cespedes  
Avaliador Externo (Universidade Federal do Paraná)

Dedico este trabalho à memória dos queridos amigos Arno Adão Paulo, Gerson Laurindo dos Santos e Aldecir Pereira dos Santos. Sempre positivos, confiaram em mim durante seus tratamentos e me ensinaram a ver o câncer com outros olhos. Me acompanham desde então, em lembranças e em espírito, me dando força para seguir em frente.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Axel Martinho Menk Ferreira e Edna Maria Candido Menk Ferreira, e minha irmã, Ana Ruth Candido Ferreira, meus alicerces pessoais e profissionais. Sempre me apoiando nas decisões que tomei, não mediram esforços para que chegasse a esta etapa da minha vida.

A Amanda Carolina Sá, minha amada e confidente. Pelo carinho e paciência durante esta jornada, sempre me amparando nos momentos decisivos.

Aos mestres Cleto Mariosvaldo Piazzetta, Cassius Torres, José Miguel Amenabar e Laurindo Moacir Sassi. Pelo carinho que sempre tiveram comigo e pela influência em minhas decisões profissionais. São as pessoas que me inspiram a seguir em frente e me fazem ver que estou trilhando o caminho certo.

A minha orientadora Juliana Lucena Schussel. Pela confiança em mim depositada desde o momento do início de minha jornada de pós graduação. Sempre muito solícita, cumpriu de maneira formidável seu papel como orientadora, sendo “firme” nos momentos necessários, mas principalmente estimulando meu desenvolvimento e autonomia próprios.

A dois queridos amigos que o programa me deu: Aristilia Kemp, minha companheira de atendimentos, compartilhou comigo sua vasta experiência com pacientes oncológicos e me fez ampliar minha visão no manejo destes; e Ricardo Sommerfeld, um irmão ganhei e que tive o prazer de aprofundar minha amizade graças ao convívio no programa. Um exemplo de pessoa e de caráter, fez com que o mestrado discorre-se de uma maneira mais leve e divertida.

Aos residentes do hospital Erasto Gaertner, em especial Miriã Nogueira, Evandro Matoski, Fernanda Joly e Joana Vendruscolo, pelo apoio durante as coletas e atendimentos ambulatoriais.

Às instituições Hospital Erasto Gaertner e Universidade Federal do Paraná, minhas formadoras, e que permitiram o desenvolvimento desta pesquisa.

Por fim, a todos os pacientes atendidos, pela confiança a nós depositada. Definitivamente são os maiores influenciadores para seguirmos em frente com nossos trabalhos.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Os medicamentos antirreabsortivos (MAR) são drogas utilizadas para reduzir riscos de complicações em pacientes com perdas ósseas resultantes de tratamentos oncológicos, osteoporose ou com tumores ósseos sólidos. Em oncologia seu uso serve como um tratamento adjuvante à doença, limitando sua evolução e agindo diretamente nos eventos relacionados ao esqueleto (ERE), principalmente em metástases de tumores malignos de mama e próstata, e no mieloma múltiplo. **OBJETIVOS:** Identificar o perfil do paciente em uso de medicações antireabsortivas atendidos em um centro especializado em oncologia e avaliar dados que se correlacionam ao desenvolvimento de osteonecrose medicamentosa associada a medicamentos (OMAM). **METODOS:** Foi realizado um estudo transversal, observacional, em indivíduos pré, trans ou pós uso de medicamentos antiresorptivos, atendidos no Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner. **RESULTADOS:** Foram atendidos 91 pacientes no período do estudo, de julho de 2017 a dezembro de 2018. Destes, 65 eram mulheres e 26 homens. A média de idade foi de 61 anos, variando de 29 a 87 anos. Os medicamentos antireabsortivos relacionados ao estudo foram: ácido zolendrônico, pamidronato dissódico, ibandronato de sódio, denosumab e trastuzumab. Dos 91, 47 apresentavam algum tipo de doença bucal, isolada ou associada. Destas, o “perfil clínico de doença periodontal” foi a mais constatada, estando presente em 30% dos indivíduos avaliados. Dentre as outras doenças, dez eram representadas por osteonecroses medicamentosas, sete por infecção fúngica por cândida, seguida de lesões hiperplásicas reacionais, más formações vasculares e mucosite, que representaram juntas 4,5% das lesões. Com relação ao conhecimento do paciente aos riscos a OMAM 60% afirmaram não saber sobre a relação do medicamento ao desenvolvimento de necroses ósseas nos ossos maxilares, e também sobre procedimentos odontológicos cirúrgicos. Dos pacientes diagnosticados com OMAM, cinco eram do sexo masculino e cinco do sexo feminino. A média de idade foi de 65 anos. Com relação a qualidade de higiene, apenas um apresentava higiene considerada boa, sendo cinco com higiene regular e quatro com higiene ruim/precária. **CONCLUSÃO:** A partir da

análise observacional do grupo deste estudo podemos concluir que os pacientes em uso de medicação antireabsortivas atendidos no ambulatório de osteonecroses medicamentosas são predominantemente portadores de neoplasias malignas com estadiamento avançado e metástases a distância – principalmente portadores de neoplasia maligna de mama, próstata e mieloma múltiplo, idade avançada e comorbidades inerentes a estas condições.

Palavras Chave: Osteonecrose. Osteonecrose associada à bisfosfonatos. Inibidores de angiogênese. Bisfosfonatos. Oncologia.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Antiresorptive medications (AM) are drugs used to reduce the risk of complications in patients with bone loss resulting from cancer treatments, osteoporosis and bone in patients with solid tumors. In oncology its use serves as an adjuvant treatment to the disease, limiting its evolution and acting directly on skeletal related events (SRE), mainly in metastases of malignant tumors of breast and prostate, and in multiple myeloma. **OBJECTIVES:** To identify the profile of the patient using AM attended at a specialized oncology center and to evaluate data that correlate with the development of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). **METHODS:** A cross-sectional, observational study was performed in patients in a pre, trans or post antiresorptive medication use, attended at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of Erasto Gaertner Hospital. **RESULTS:** 91 patients were attended during the study period, from July 2017 to December 2018. Of these, 65 were women and 26 men. The mean age of the was 61 years, being 29 years the age of the youngest and 87 years the oldest. The AM with potential risk to MRONJ related to the study were: zoledronic acid, sodium pamidronate, ibandronate, denosumab and trastuzumab. Of the 91 patients, 47 had some type of oral disease, isolated or associated. Of these, "clinical profile of periodontal disease" was the most frequently detected, being present in 30% of patients attended. Among the other diseases, 10 were represented by osteonecrosis, which corresponded to 11% of the total number of patients, seven due to fungal infection, prevalent in 7.8% of the study population, followed by reactive hyperplastic, vascular and mucositis lesions, which together represented 4.5% of the lesions. Regarding the patient's knowledge of the risks to MRONJ, 60% stated that they did not know about the drug's relationship to the development of bone necroses in the jaws, and also about the risk related to surgical dental procedures. Of the patients diagnosed with MRONJ, five were male and five female. The mean age was 65 years. Regarding hygiene quality, only one presented good hygiene, with five patients with regular hygiene and four with poor / precarious hygiene. **CONCLUSION:** Based on the observational analysis of the group of this study, we can conclude that the patients using AM seen at the osteonecrosis drug outpatient clinic are

predominantly patients with malignant neoplasms with advanced staging and distant metastases - mainly malignant neoplasms of the breast, prostate and multiple myeloma, advanced age and comorbidities inherent to these conditions.

**Keywords:** Osteonecrosis. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Jaw necrosis. Antiresorptive therapy. Antiangiogenic therapy.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
<b>3 MÉTODOS</b>	<b>17</b>
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>19</b>
<b>5 ARTIGO I</b>	<b>24</b>
5.1 ABSTRACT	25
5.2 INTRODUÇÃO	26
5.3 MÉTODOS	26
5.4 RESULTADOS	27
5.5 DISCUSSÃO	29
5.6 REFERÊNCIAS	31
5.7 TABELAS E FIGURAS	33
<b>6 ARTIGO II</b>	<b>34</b>
6.1 SUMMARY	35
6.2 INTRODUÇÃO	36
6.3 ESTADIAMENTO	37
6.4 OPÇÕES TERAPÊUTICAS	38
6.5 PROTOCOLO DE MANEJO AS OMAM	39
6.6 CONCLUSÃO	42
6.6 REFERÊNCIAS	43
<b>7 REFERÊNCIAS</b>	<b>45</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>49</b>
<b>9 ANEXOS</b>	<b>50</b>
<b>10 APÊNDICES</b>	<b>53</b>

## INTRODUÇÃO

Os medicamentos antireabsortivos (MAR) são drogas utilizadas para reduzir riscos de complicações ósseas em pacientes com perda óssea resultante de tratamentos oncológicos, osteoporose e em pacientes com tumores ósseos sólidos. (Nicolatou-Galitset al 2019).

Em oncologia seu uso serve como um tratamento adjuvante à doença, limitando sua evolução e agindo diretamente nos eventos relacionados ao esqueleto (ERE), principalmente em metástases de tumores malignos de mama e próstata, e no mieloma múltiplo. Estudos sugerem que 68% dos pacientes com tumor de próstata e 73% dos pacientes com tumor de mama apresentaram metástase óssea em análise pós morte, e mais de 95% dos pacientes portadores de mieloma múltiplo apresentam alguma lesão óssea sólida durante o curso da doença. (Coleman et al.,1997).

Os eventos relacionados ao esqueleto (ERE) são sequelas decorrentes de tumores ósseos sólidos ou metastáticos. Os eventos mais comuns são fratura patológica, necessidade e efeitos adversos de radioterapia local, cirurgia nos ossos e compressão da medula espinhal. Além da piora considerável no prognóstico e na sobrevida global, influenciam também diretamente na morbidade dessas doenças e conseqüentemente na qualidade de vida dos doentes. (Coleman et al.,2006).

Os medicamentos antireabsortivos por sua vez, reduzem os percentuais de pacientes que apresentam ERE, sendo responsáveis pela diminuição do tempo e risco de acontecimento destas condições, reduzindo dor e melhorando a qualidade de vida dos doentes. (Rosenet al.,2003).

Paralelo a grande importância clínica destes medicamentos, estão seus efeitos adversos. Marx, em 2003 relatou pela primeira vez a relação de pacientes que faziam uso de bisfosfonatos, uma das classes de medicamentos considerados antireabsortivos, ao surgimento de osteomielites nos ossos maxilares. A partir desta, vários autores vêm relacionando estes e outros medicamentos a exposições ósseas e infecciosas nos ossos maxilares – condição denominada osteonecrose medicamentosa (OMAM) (Marx, 2003; Ruggiero et al.,2014).

## *Osteonecrose Medicamentosa*

A Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos é a exposição óssea, que acomete os ossos maxilares, em pacientes submetidos a tratamento antireabsortivo ou antiangiogênico, sem histórico de radiação na região e com persistência maior que oito semanas (Ruggiero et al., 2014). Afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes, causando grande morbidade, e apresenta limitadas as opções terapêuticas, o que dificulta ainda mais sua resolução clínica (Patel et al., 2015; Ruggiero et al., 2014).

Apesar de não possuir uma patofisiologia clara, algumas hipóteses sugerem a etiologia desta condição. A mais aceita se relaciona à função e metabolismo ósseo, em que os medicamentos os antireabsortivos (bisfosfonatos, terapias alvo) inibem a diferenciação e função osteoclástica, bem como aumentam a apoptose destas células, diminuindo resorção e remodelação óssea (Allen et al., 2009; Landberget al., 2011).

O fato desta condição afetar exclusivamente os ossos maxilares pode ser justificado pela alta taxa de cicatrização e remodelação atuante no osso alveolar, comparados a outros ossos do esqueleto humano (Landberget al., 2011).

Além da inibição osteoclástica, a patogênese da OMAM parece ser multifatorial, estando relacionada a associação de infecção/trauma e diminuição do turnover ósseo. Apesar do desenvolvimento espontâneo estar descrito por alguns autores, grande parte dos relatos associa OMAM a extrações dentárias, em que, doenças da polpa e do periápice, bem como infecções bacterianas, estavam presentes em grande parte dos dentes indicados a extração nestes estudos (Poubelet et al., 2018; Ruggiero et al., 2015; Landberget al., 2011). Esta relação também foi elencada em um estudo com animais, sugerindo que tais infecções precedam o aparecimento do osso necrótico. (Seidelet al., 2015; Tsaot et al., 2013; Tsurushima et al., 2013; Nicolau-Gailitset al., 2015)

### *Medicamentos Antireabsortivos e Antiangiogênicos e OMAM*

Dentre os medicamentos comumente relacionados a OMAM os bisfosfonatos correspondem a grande parte dos relatos encontrados na literatura

científica. São considerados medicamentos antireabsortivos utilizados como tratamento adjuvante em patologias ósseas primárias, metástases ósseas de tumores sólidos (como tumores de mama, pulmão e próstata) e no tratamento de distúrbios endócrinos/reumáticos como osteoporose, osteopenia hipercalcemia (Drake et al., 2008). Seu mecanismo de ação ocorre com a ligação do medicamento ao sítio da hidroxiapatita no osso e, após a reabsorção deste, a droga liga-se no interior da célula osteoclástica a enzima farnesil-pirofosfato sintase, levando a célula à apoptose. (Novartis Pharma, 2013)

Além dos bisfosfonatos, outra classe de medicamentos com grandes relatos no desenvolvimento da OMAM são os anticorpos monoclonais, dentre eles o Denosumab (Prolia - GlaxoSmithKlein, Xgeva - Amgen) como o mais relatado. Seu mecanismo de ação é através da diminuição da ativação do receptor de ativação do fator nuclear  $\kappa$ B (RANK), se unindo ao ligante de RANK (RANKL), o que impede a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, atuando ativamente na reabsorção óssea (Amgen, 2017)

Também estão relacionados às OMAM's, o uso de inibidores da tirosina quinase (TKI), medicamentos antiangiogênicos, quimioterápicos, imunoterapia e outros anticorpos monoclonais, porém com relatos isolados. (Patel et al., 2015; Ponzetti et al., 2016; Disel et al., 2012; Vivano et al., 2017; Kim et al., 2013)

### *Tratamentos*

Os portadores desta condição usualmente apresentam quadros de difícil manejo, requerendo diversos graus de intervenção e cuidados. Atualmente o protocolo de tratamento mais utilizado se baseia na publicação da Associação Americana de cirurgia oral e maxilofacial - AAOMS (Ruggiero et al., 2014), estando relacionado diretamente ao estadiamento da doença - **Tabela I.** (Ruggiero et al., 2015).

Tabela I - Estadiamento da OMAM; Adaptado de Ruggiero et al. 2014

<b>Estadio 0</b>	Sem exposição óssea; com sinais prodrômicos clínicos e radiográficos da doença*.
<b>Estadio 1</b>	Exposição óssea, com ou sem presença de fístulas, assintomáticos e sem infecção ativa.
<b>Estadio 2</b>	Exposição óssea, com infecção ativa, dor e eritema
<b>Estadio 3</b>	Exposição óssea, com infecção ativa, dor e eritema, com pelo menos uma das alterações seguintes: extensão a cortical inferior da mandíbula, seio maxila ou zigoma; fratura patológica; fístula extra oral;

\*Dores dentárias sem relações odontogênicas, dor óssea irradiada, dores sinusais, perdas ósseas/dentárias sem presença de doença periodontal crônica e presença de fístulas periodontais não relacionadas a necroses pulpaes

Em relação ao estadiamento 0, autores relacionam o risco de evolução para estágios maiores em até 50% dos casos (Fedele et al., 2010; O'ryan et al., 2009; Ruggiero et al., 2014). Visto isso, ressalta-se a necessidade de intervenção e acompanhamento precoce destes pacientes, com o tratamento visando orientar o paciente quanto aos riscos e cuidados, retirar quadros de infecção local, tratar doenças da polpa, periápice e periodontais, e medicar sistemicamente o paciente com analgésicos e antibióticos se necessário. (Ruggiero et al., 2014)

Para o estágio 1, além dos tratamentos indicados à fase anterior, adiciona-se o uso de colutórios bucais a base de clorexidina e acompanhamento periódico do paciente, com manejo conservador da exposição óssea. Tratamentos cirúrgicos intervencionistas se restringem aos estágios 2 e 3, visando remover o foco infeccioso até obtenção de osso sadio adjacente a lesão. (Ruggiero et al., 2014)

Alguns autores, porém, defendem que o tratamento cirúrgico intervencionista deve ser adotado, relacionando o tratamento conservador como paliativo à doença, sendo o manejo cirúrgico normalmente relacionado a cura (Carlson et al., 2014; Bedogoniet al., 2014; Ristow et al., 2015). Para estes autores, o estadiamento apresentado pela AAOMS (Ruggiero et al., 2014) é questionável e possivelmente influencia nas estratégias terapêuticas da doença, visto que dimensões da OMAM, sua localização, e o perfil clínico, comorbidades e doença

de base do paciente, não são avaliados para determinar em que estágio a doença se encontra.

## OBJETIVO GERAL

Identificar o perfil do paciente em uso de medicações antireabsortivas atendidos em um centro especializado em oncologia e avaliar dados que se correlacionam ao desenvolvimento de OMAM.

## OBJETIVO ESPECÍFICO

- Avaliar presença de lesões bucais, estado de higiene bucal, conhecimento sobre os efeitos adversos das medicações à OMAM, presença de implantes dentários osteointegráveis e próteses dentárias;
- Correlacionar/ inferir sobre possíveis agentes causais ao desenvolvimento de OMAM;
- Orientar aos pacientes sobre o risco de desenvolvimento a OMAM;
- Inferir medidas que possam auxiliar no fluxo de um hospital referência em oncologia voltadas a prevenção de OMAM.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, observacional, em pacientes indicados ao uso de medicamentos antireabsortivos. Trata-se de um estudo unicêntrico, realizado em um hospital referência em oncologia – Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, Paraná.

Os pacientes foram atendidos no Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial do Hospital Erasto Gaertner, e encaminhados do Serviço de Oncologia Clínica da mesma instituição, no período de julho de 2017 a dezembro de 2018. Foram incluídos na pesquisa: portadores de patologia ósseas sólidas malignas; e/ou neoplasias com potencial desenvolvimento ou metástases ósseas já constatadas, indicados ao uso, em uso ou após o uso de medicamentos antireabsortivos. Pacientes que apresentaram nos maxilares lesões metastáticas ou metaplásicas, enxertos ou retalhos, ou haviam sido submetidos a radioterapia em região, foram excluídos da pesquisa.

Inicialmente, entre os períodos de abril e junho de 2017, foi realizado uma etapa piloto por meio de uma busca ativa dos indivíduos do estudo através dos dados de prescrição dos medicamentos: ácido zolendrônico, pamidronato dissódico, denosumab, bem como seus nomes comerciais, dentro do sistema de prontuários digital (Phillips, Tasy) do Hospital Erasto Gaertner. Como filtro foram selecionados pacientes com prescrição destes medicamentos em um período anterior inferior a 90 dias, com a intenção de realizar uma análise piloto deste grupo. Após o estabelecimento desta análise, instituiu-se um fluxo de encaminhamento direto do serviço de Oncologia Clínica e Enfermagem Oncológica para um dia específico da semana voltado ao atendimento exclusivo do grupo analisado. Estes atendimentos foram realizados com uma frequência semanal, durante o período de Julho de 2017 a dezembro de 2018, nos quais além da coleta dos dados a serem avaliados foram realizadas orientação sobre o risco de OMAM, adequação cirúrgica odontológica em pacientes pré uso da medicação, encaminhamento a serviços terceiros para adequação clínica odontológica quando necessário e acompanhamento periódico destes.

A equipe de atendimento era composta de três cirurgiões dentistas, especialistas, e com experiência e ênfase em atendimento de pacientes

oncológicos (um Cirurgião Bucomaxilofacial, uma Patologista Oral e uma dentista especialista em Odontologia Hospitalar), cirurgiões dentistas residentes em Cirurgia Bucomaxilofacial e Cancerologia, e acadêmicos de odontologia. Foi estabelecido então um padrão de fluxo, atendimento e condutas frente a estes pacientes, visando diminuir vieses de atendimentos, coletas de dados e avaliações dos casos.

Após abertura de prontuário, uma anamnese era feita a fim de saber história pregressa e atual da doença de base, hábitos e condições de vida do doente, bem como comorbidades pregressas e medicamentos em uso. O exame clínico era então feito de maneira sistemática, analisando inicialmente mucosas e tecidos moles em cabeça e pescoço e complexo estomatognático, bem como análise de cadeias ganglionares periféricas a região. Em seguida, uma análise das condições dentárias era feita para: presença de dentes e boca, qualidade de higiene oral e presença de próteses dentárias.

Após exame, os dados coletados foram tabelados em fichas codificadas (**anexos I e II**), transcritos para planilhas em Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EUA) e analisados estatisticamente através do programa StatisticalPackage for the Social Sciences (SPSS Inc., USA, versão 17.0).

As variáveis analisadas foram: idade na data da consulta e do diagnóstico, estadiamento da doença, sexo, qualidade de higiene oral, presença de implantes dentários, presença de próteses dentárias, presença de doença dentárias ou estomatológicas, tipo e tempo de uso do medicamento e conhecimento sobre os riscos ao desenvolvimento de OMAM.

A análise de higiene oral foi realizada após calibração da equipe, e baseada no Índice de Higiene Oral Simplificado – IHO-S (Greene e Vermilion, 1964), sendo agrupados os índices 0 como higiene Boa, 1 como Regular e 2 e 3 como Ruim. A presença de uma ou mais raízes residuais, bem como dentes com cavidades abertas e/ou abscessos periodontais também agrupavam os pacientes na categoria “Higiene Ruim”.

Pacientes os quais apresentavam sangramento gengival espontâneo, hiperplasia periodontal relacionada à presença de placa, supuração gengival em

palpação ou espontânea, associados ou não a mobilidade dental, se enquadraram na categoria de doença: “perfil clínico de doença periodontal”.

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

## RESULTADOS

No período do estudo, de Julho de 2017 a dezembro de 2018, foram atendidos um total de 91 pacientes no ambulatório de prevenção de osteonecroses medicamentosas do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais do Hospital Erasto Gaertner, representando a maior amostra de pacientes em uso de medicamentos antireabsortivos para tratamento oncológico da América Latina encontrados na literatura até o momento desta redação.

Destes, 65 eram mulheres e 26 homens, com média de idade de 61 anos, sendo 29 anos a idade do paciente mais novo e 87 anos o mais velho. As doenças de base responsáveis pela indicação dos pacientes ao uso de medicamentos antireabsortivos são expressas na **tabela II**.

Tabela II – Distribuição das doenças de base dos pacientes atendidos;

<b>Doença de Base</b>	<b>Número de pacientes</b>
Neoplasia de Mama	49
Neoplasia de Próstata	16
Mieloma Múltiplo	15
Neoplasia de Pulmão	4
Neoplasia de Ovário	2
Doenças com apenas um caso*	5

\*Neoplasia de útero, lipossarcoma renal, osteoporose, neoplasia de ovário e tumor metastático ósseo com primário oculto;

Dos medicamentos antireabsortivos utilizados com potencial risco à OMAM, da família dos bisfosfonatos eram: ácido zolendrônico, pamidronato dissódico e ibandronato de sódio; da família dos anticorpos monoclonais, denosumab e trastuzumab. A distribuição dos medicamentos, dose padrão e quantidade de pacientes em uso é apresentada na **Tabela III**.

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

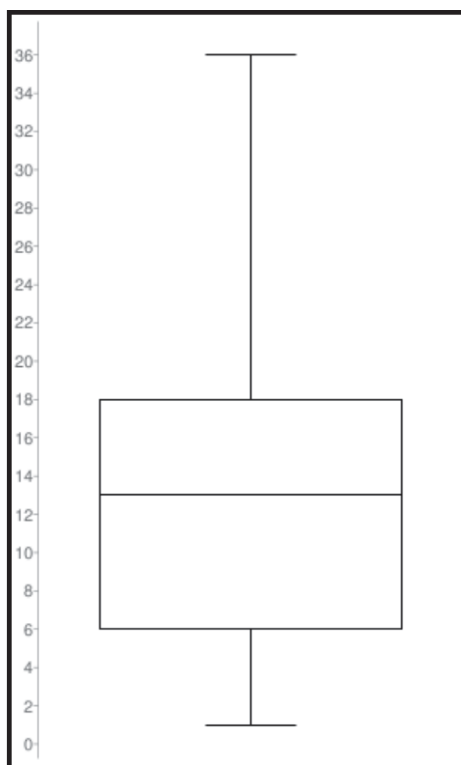
<b>Medicamentos Indicados ao uso</b>	<b>Dose</b>	<b>Número de Pacientes</b>
Ácido Zolendrônico	4mg	70
Trastuzumab	440mg	4
Pamidronato	90mg	2
Denosumab	60mg	2
Ibandronato	150mg	1
Pacientes pré medicação*	-	6
Associação Medicamentosa**	-	6

\* Pacientes atendidos previamente ao uso da medicação;

\*\* Associação de ácido zolendrônico e trastuzumab (3), ácido zolendrônico e pamidronato dissódico (2), ácido zolendrônico e gefitinib (1);

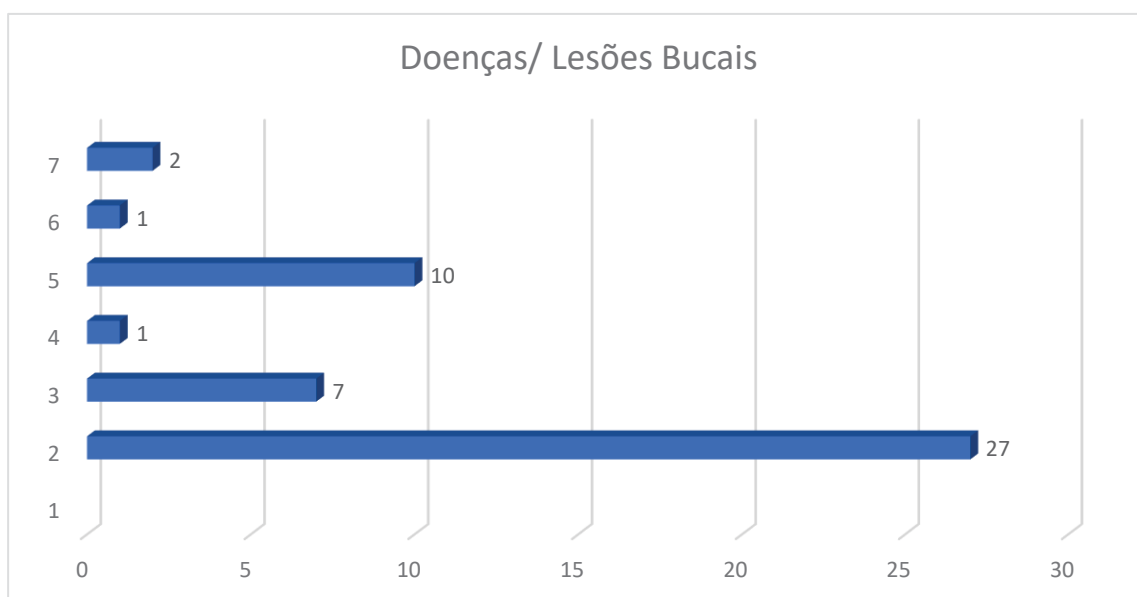
Com relação a quantidade de doses aplicadas, a média de doses para os usuários do ácido zolendrônico foi de 13,3, tanto para usuários isolados como para os que fizeram uso do medicamento em associação. A distribuição destes dados é apresentada no **gráfico I**.

Gráfico I – Diagrama da quantidade de doses aplicadas de ácido zolendrônico; média 13,3; Mediana 13; Valor mínimo 1; Valor máximo 36;



Dos 91 pacientes, 47 apresentavam algum tipo de doença bucal, isolada ou associada. Destas, o perfil clínico de doença periodontal foi a mais constatada, estando presente em 30% dos pacientes atendidos. Dentre as outras doenças, dez eram representadas por osteonecroses medicamentosas, o que corresponde a 11% do total de pacientes, infecção fúngica por cândida, com prevalência em 7,8% da população do estudo, seguida de lesões hiperplásicas reacionais, má formações vasculares e mucosite, que representaram juntas 4,5% das lesões. A distribuição dos valores quantitativos das lesões são expressos no **gráfico II**.

Gráfico II – Distribuição dos valores quantitativos de lesões diagnosticadas na amostra.



Com relação ao conhecimento do paciente aos riscos a OMAM, 60% afirmaram não saber sobre a relação do medicamento ao desenvolvimento de necroses ósseas nos ossos maxilares, e também sobre procedimentos odontológicos cirúrgicos.

Dos pacientes diagnosticados com OMAM, cinco eram do sexo masculino e cinco do sexo feminino. A média de idade foi de 65 anos, sendo 47 a idade do paciente mais jovem diagnosticado e 87 o mais velho. Com relação à qualidade de higiene, apenas um apresentava higiene considerada boa, com cinco pacientes com “higiene regular” e quatro com “higiene ruim/precária”. Com relação a doença de base, o tumor de mama estava relacionado com quatro pacientes, seguindo de três com tumor de próstata, dois com mieloma múltiplo e um com osteopenia severa. Dos dez pacientes, sete fizeram uso de ácido zolendrônico, de maneira isolada ou associada, seguido de dois com pamidronato, um com ibandronato e um com denosumab. Com relação a quantidade de doses de medicamentos utilizadas antes do surgimento da exposição óssea, a média de doses foi de 16,3, variando de 1 única dose até 45 doses combinadas (mais de um medicamento ao mesmo indivíduo). A **Tabela IV** apresenta a distribuição dos dados dos pacientes portadores de OMAM.

Tabela IV – Distribuição de dados sobre localização, tamanho de exposição, estadiamento, doença de base, medicamento inibidor de osteólise e dose de inibidor de osteólise dos pacientes portadores de OMAM.

<u>Local da Lesão</u>	<u>Tamanho da Exposição (em mm)</u>	<u>Estadiamento</u>	<u>D. Base</u>	<u>Medicamento I.O.</u>	<u>Dose I.O.</u>
Corpo mandíbula	25	3	CA MAMA	Denosumab	1
Corpo de mandíbula	20	2	CA MAMA	Zolendronato	2
Corpo mandíbula	20	3	Osteoporose	Ibandronato	36
Maxila a direita	10	2	CA MAMA	Zolendronato	18
Corpo mandíbula	20	2	CA MAMA	Zolendronato	1
Corpo de mandíbula	5	2	M. Múltiplo	Zolendronato	12
Corpo mandíbula bilateral	5	2	CA PROSTATA	Zolendronato	1
Maxila a direita (dente 14)	10	2	CA PROSTATA	Zolendronato + Pamidronato	39 + 6
Região Anterior Maxila	10	2	M. Múltiplo	Zolendronato	6
Maxila a direita	30	3	CA PROSTATA	Zolendronato + Pamidronato	31 + 10

I.O. – Inibidor de Osteólise

## **CAPÍTULOS/ ARTIGOS:**

### **ARTIGO I**

O perfil clínico e odontológico do paciente em uso de medicações antireabsortivas em um centro referência em oncologia

*The clinical and dental profile of patients taking antiresorptive medications at a reference center in oncology*

Autor:

Vitor Hugo Candido Ferreira

Aristilia Tahara Kemp

Joana Vendruscolo

Laurindo Moacir Sassi

Juliana Lucena Schussel

Proposta de revista: Special Care in Dentistry – Wiley Library

Correspondência:

Vitor Hugo Candido Ferreira

Av Padre Agostinho, 2885, blParanoa, sl 903

Curitiba – Paraná – Brasil

e-mail: [vhcferreira@yahoo.com.br](mailto:vhcferreira@yahoo.com.br)

## *ABSTRACT*

**Aims:** This paper aims to identify the profile of the patient using anti-resorptive medication (ARM) attended at a specialized oncology center and to evaluate data that correlate with the development of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ).

**Methods and Results:** A cross-sectional, observational study was performed in patients in a pre, trans or post antiresorptive medication use, attended on a single center cancer hospital. From July 2017 to December 2018, 90 patients were attended during the study period. Of these, 65 were women and 26 men. The mean age of the was 61 years. Zolendronic acid was the most used drug. Of the 90, 47 had some type of oral disease, isolated or associated, being 10 represented by osteonecrosis, which corresponded to 11% of the total number of patients. Regarding the patient's knowledge of the risks to MRONJ, 60% stated that they did not know about the drug's relationship to the development of bone necroses in the jaws, and also about the risk related to surgical dental procedures. The oral hygiene profile of the group analyzed presented higher prevalence in the regular or poor categories., being higher in the group with MRONJ.

**Conclusion:** The clinical profile of patients taking ARM in oncology is predominantly with malignant neoplasms with advanced staging, and distant metastases, advanced age, poor oral hygiene and comorbidities inherent to underlying disease.

**Keywords:** Osteonecrosis; Medication-related osteonecrosis of the jaw; Jaw necrosis; Antiresorptive therapy; Antiangiogenic therapy.

## MAIN TEXT

### INTRODUÇÃO

Os medicamentos antireabsortivos (MAR) são drogas utilizadas para reduzir riscos de complicações ósseas em pacientes com perda óssea resultante de tratamentos oncológicos, osteoporose e em pacientes com tumores ósseos sólidos<sup>1</sup>.

Em oncologia seu uso serve como um tratamento adjuvante ao tratamento da doença, limitando sua evolução e agindo diretamente nos eventos relacionados ao esqueleto (ERE), principalmente em metástases de tumores malignos de mama e próstata, e no mieloma múltiplo<sup>2</sup>.

Dentre seus efeitos adversos está a osteonecrose associada por medicamentos (OMAM), que é uma condição grave que afeta os ossos maxilares, definida como uma exposição óssea, em pacientes submetidos a tratamento antireabsortivo ou antiangiogênico, sem histórico de radiação na região e com persistência maior que oito semanas<sup>3</sup>. De difícil manejo e resolução clínica, as opções terapêuticas curativas são escassas, aumentando a importância da prevenção dos pacientes em uso destes medicamentos.

O objetivo deste trabalho é avaliar o perfil do paciente em uso de medicações antireabsortivas para tratamento oncológico e avaliar a presença de lesões bucais, estado de higiene bucal, conhecimento sobre os efeitos adversos à OMAM, e identificar possíveis estratégias preventivas ao desenvolvimento de efeitos adversos bucais destes medicamentos.

### MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, observacional, em pacientes pré, trans ou pós uso de medicamentos antireabsortivos, atendidos no Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofaciais do Hospital Erasto Gaertner, encaminhados do Serviço de Oncologia Clínica da mesma instituição.

Foram incluídos na pesquisa pacientes portadores de patologias ósseas sólidas malignas, pacientes oncológicos com potencial desenvolvimento de

metástases ósseas ou já constatadas, indicados ao uso, em uso ou após o uso de medicamentos antireabsortivos. Pacientes que apresentaram nos maxilares, lesões metastáticas ou metaplásicas, enxertos ou retalhos, ou haviam sido submetidos a radioterapia em região, foram excluídos da pesquisa.

Os dados foram coletados em fichas clínicas codificadas, transcritos para planilhas em Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EUA) e analisados estatisticamente no programa StatisticalPackage for the Social Sciences (SPSS Inc., USA, versão 17.0).

As variáveis analisadas foram: idade na data da consulta, sexo, qualidade de higiene oral, presença de doença dentárias ou do complexo estomatognático, tipo e tempo de uso do medicamento e conhecimento sobre os riscos ao desenvolvimento de OMAM.

A análise de higiene oral foi realizada após calibração da equipe, e baseada no Índice de Higiene Oral Simplificado – IHO-S<sup>4</sup>, sendo agrupados os índices 0 como higiene boa, 1 como regular e 2 e 3 como ruim. A presença de uma ou mais raízes residuais, bem como dentes com cavidades abertas e/ou abscessos periodontais também agrupavam os pacientes na categoria Higiene Ruim.

Pacientes os quais apresentavam sangramento gengival espontâneo, hiperplasia periodontal relacionada a presença de placa, supuração gengival em palpação ou espontânea, associados ou não a mobilidade dental, se enquadraram na categoria de doença: perfil clínico de doença periodontal.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Hospital Erasto Gaertner sobre o registro 65123116.1.0000.0098, e indexado na base nacional de registros envolvendo pesquisas em seres humanos – Plataforma Brasil.

## RESULTADOS

No período do estudo, de julho de 2017 a dezembro de 2018, foram atendidos um total de 90 pacientes no ambulatório de prevenção de osteonecroses medicamentosas do Serviço de Cirurgia e Traumatologia

Bucomaxilofaciais do Hospital Erasto Gaertner, representando a maior amostra de pacientes em uso de medicamentos antireabsortivos para tratamento oncológico da América Latina encontrados na literatura até o momento desta redação.

Dos 90 pacientes, 64 eram mulheres e 26 homens, numa proporção de 2,5:1, com média de idade de 60 anos, sendo 29 anos a idade do paciente mais novo e 87 anos do paciente mais velho. As doenças de base responsáveis pela indicação dos pacientes ao uso dos MAR são expressas no **gráfico I**.

Dos medicamentos antireabsortivos utilizados com potencial risco ao desenvolvimento de OMAM, da família dos bisfosfonatos eram: ácido zolendrônico e pamidronato dissódico; da família dos anticorpos monoclonais, denosumab, trastuzumab e gefitinib. A distribuição dos medicamentos, dose padrão e quantidade de pacientes em uso é apresentada na **Tabela I**.

Dos 90 pacientes, 47 apresentavam algum tipo de doença bucal, isolada ou associada. Destas, o perfil clínico de doença periodontal foi a mais constatada, estando presente em 30% dos pacientes atendidos. Dentre as outras doenças, nove eram representadas por osteonecroses medicamentosas - o que corresponde a 10% do total de pacientes - sete por infecções fúngicas por *Candida* (7,8%), seguida de lesões hiperplásicas reacionais, má formação vasculares e mucosite, que representaram juntas 4,5% das lesões.

Dentre os resultados de higiene oral, 63,3% dos pacientes apresentavam higiene mediana ou ruim, sendo 21% os pacientes que apresentavam dentes com indicação clínica e radiográfica de extração dentária (mobilidade grau III, lesão de furca, fraturas dentárias longitudinais, lesões cáries cavitadas ou periodontite avançada). Dos pacientes com diagnóstico de OMAM, apenas um apresentava quadro de higiene boa no momento do diagnóstico, e, cinco apresentavam doença periodontal ativa.

Com relação ao conhecimento do paciente à medicação, 60% afirmaram não saber sobre os riscos do desenvolvimento de osteomielites maxilares relacionado a mesma, e também sobre a contraindicação de procedimentos odontológicos cirúrgicos relacionados ao uso da medicação.

## DISCUSSÃO

A OMAM afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes causando grande morbidade, e apresenta limitadas as opções terapêuticas, o que dificulta ainda mais a resolução dos quadros<sup>5</sup>. Os portadores desta condição usualmente apresentam quadros de difícil manejo, requerendo diversos graus de intervenção e cuidados, estando os tratamentos indicados relacionados diretamente ao estadiamento da doença<sup>3</sup>.

Sabe-se que a via de administração dos medicamentos está diretamente relacionada ao desenvolvimento de OMAM, em que os medicamentos de administração oral apresentam uma incidência baixa quando comparados às medicações endovenosas (EV)<sup>6</sup>. Visto isso, reforça-se a investigação em pacientes oncológicos, em que a administração destes medicamentos é feita exclusivamente por via EV. Em pacientes oncológicos em uso ou indicados ao uso de MAR, nosso estudo representa a maior amostra de pacientes da América Latina até então.

O perfil do paciente encontrado em nosso estudo durante o período analisado foi de uma relação de 2.5:1 entre mulheres e homens; com uma média etária de 60 anos; predominantemente com tumores de mama, mieloma múltiplo e próstata; em uso de ácido zolendrônico, pamidronato, trastuzumab e denosumab, estando estes medicamentos associados ou não. Com relação a qualidade de higiene, aproximadamente dois terços dos pacientes avaliados apresentavam qualidade de higiene mediana ou ruim, e mais da metade apresentavam algum tipo de doença bucal isolada ou não, sendo nove o número de casos de osteonecroses induzida por medicamentos.

Sobre a OMAM, sua patogênese parece ser multifatorial, estando relacionada a associação de infecção, trauma e diminuição do turnover ósseo. Apesar do desenvolvimento espontâneo estar descrito por alguns autores, grande parte dos relatos a associa com extrações dentárias, causadas por doenças da polpa e do periápice, bem como infecções bacterianas<sup>4, 7, 8</sup>. Esta

relação também foi elencada em um estudo com animais, sugerindo que tais infecções precedam o aparecimento do osso necrótico<sup>9, 10, 11</sup>.

A partir disso infere-se que hábitos positivos de higiene oral apresentam relação inversamente proporcional ao desenvolvimento desta condição. O perfil de higiene dos pacientes analisados em nosso estudo, com prevalência maior de pacientes com higiene considerada regular ou ruim, reflete que ações de orientação e de adequação bucal devem ser feitas. Raízes residuais e dentes comprometidos devem ser extraídos; lesões cáries ativas, infecções pulpares e doenças periodontais instaladas devem ser solucionadas; orientação de hábitos de higiene bucal como escovação, uso de fio dental e colutórios devem ser realizadas sistematicamente, todos previamente a primeira administração do medicamento antireabsortivo.

Apesar de não excluírem a ocorrência de OMAM, estas medidas preventivas reduzem seu risco de desenvolvimento<sup>12, 13</sup>. Visam a prevenção e orientação de pacientes potencialmente de risco, e devem ser estimuladas. Identificar o perfil destes pacientes, bem como suas necessidades e demandas, facilita o processo preventivo e também o surgimento de novas opções terapêuticas.

Por fim, o conhecimento do paciente ao risco de OMAM relacionado ao uso destes medicamentos tem sua grande parcela do ponto de vista de prevenção. O paciente como uma peça ativa nos cuidados bucais reduz o índice de doenças da polpa e do periápice, e evita que procedimentos desnecessários sejam feitos, diminuindo diretamente o risco de desenvolvimento, morbidades e sequelas desta doença.

## REFERENCES

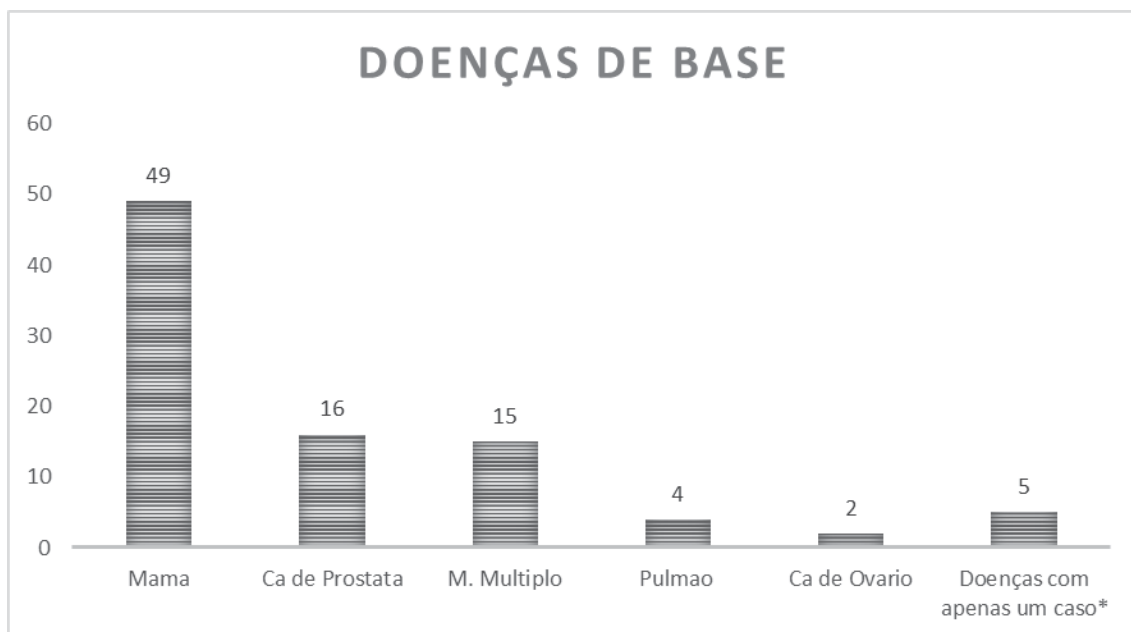
### REFERÊNCIAS – ARTIGO I

1. Nicolatou-Galitis O, Schiodt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, Niepel D, *et.al.*, Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol.* 127; 2 117-135, 2019.
2. Coleman RE. Skeletal Complications of Malignancy. *Cancer Supplement.* 80:8, 1997
3. 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.*72:1938-56, 2014.
4. Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc.* 68:7-13, 1964
5. Patel V, Kelleher M, Sproat C, Kwok J, McGurk M. New cancer therapies and jaw necrosis. *Br Dent J.*219:203-7, 2015.
6. Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol,* 117:429–35, 2014.
7. Poubel VLN, Silva CAB, Mezzomo LAM, Canto GL, Rivero ELC. The risk of osteonecrosis on alveolar healing after tooth extraction and systemic administration of antiresorptive drugs in rodents: a systematic review. *J CranioMaxillofac Surg.* 46:245-256, 2018
8. Landesberg R, Woo V, Cremers S, et al: Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci* 1218:62, 2011.

9. E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Periodontol.*42:922-932, 2015.
10. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.*71:1360-1366, 2013.
11. Tsurushima H, Kokuryo S, Sakaguchi O, Tanaka J, Tominaga K. Bacterial promotion of bisphosphonate-induced osteonecrosis in Wistar rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.*42: 1481-1487, 2013.
12. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, *et.al.* Reduction of osteonecroses of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Annals of Oncology.* 20: 117-120, 2009.
13. Bramati A, Girelli S, Farina G, Dazzani MC, Torri V, Moretti A, Piva S, Dimaiuta M, La Verde N. Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases. *J Bone Miner Metab.* 33:119-124, 2015

#### *TABLES AND FIGURES*

Gráfico I – Distribuição das doenças de base dos pacientes atendidos;



\*Neoplasia de útero, lipossarcoma renal, neoplasia de ovário e tumor metastático ósseo com primário oculto;

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

<b>Medicamentos Indicados ao uso</b>	<b>Dose</b>	<b>Número de Pacientes</b>
Ácido Zolendrônico EV	4mg	70
Trastuzumab EV	440mg	4
Pamidronato EV	90mg	2
Denosumab SC	60mg	2
Pacientes pré medicação*	-	6
Associação Medicamentosa**	-	6

\* Pacientes atendidos previamente ao uso da medicação;

\*\* Associação de ácido zolendrônico e trastuzumab (3), ácido zolendrônico e pamidronato dissódico (2), ácido zolendrônico e gefitinib (1);

## **CAPÍTULOS/ ARTIGOS:**

### **ARTIGO II**

Osteonecrose Medicamentosa: Uma proposta de adaptação do estadiamento e manejo desta doença.

*Medication Related Osteonecrosis of the Jaws: A proposal of a new staging and management of this disease.*

Autores:

Vitor Hugo Candido Ferreira<sup>1</sup>

AristiliaTahara Kemp<sup>1</sup>

Joana Vendruscolo<sup>2</sup>

Laurindo Moacir Sassi<sup>3</sup>

Juliana Lucena Schussel<sup>1, 3</sup>

1 – Programa de Pós-Graduação em Odontologia – UFPR

2 – Graduação em Odontologia – UFPR

3 – Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial – Hospital Erasto Gaertner

Proposta de revista: JournalofCranio-MaxillofacialSurgery – Elsevier

Correspondência:

Vitor Hugo Candido Ferreira

Av Padre Agostinho, 2885, bIParanao, sl 903

Curitiba – Paraná – Brasil

e-mail: [vhcferreira@yahoo.com.br](mailto:vhcferreira@yahoo.com.br)

## SUMMARY

*Introduction:* Medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is the bone exposure, affecting the maxillary bones, in patients submitted to anti-resorptive or antiangiogenic treatment, with no history of radiation in the region and persisting for more than eight weeks. Of difficult management, most of the treatments used derive from a standard staging, which does not correlate important data in the evaluation of each condition. *Propose:* The aim of this paper is to present an adaptation of staging proposed by AAOMS, and the clinical and surgical management protocol based on this stage, used for the management of this condition in a dental service installed in a referral hospital for care of these patients (single-center). *Conclusion:* We emphasize in this work the importance of evaluating the size and location of these lesions, as well as the clinical profile of the patient, since differences in these aspects result in different therapeutic options.

Key words: Bisphosphonates, Osteonecrosis of the jaw, MRONJ, Denosumab, Treatment, Staging

## INTRODUÇÃO

A Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos(OMAM) é a exposição óssea, que acomete os ossos da maxila e mandíbula, em pacientes submetidos a tratamento antireabsortivo ou antiangiogênico, sem histórico de radiação na região e com persistência maior que oito semanas (Ruggiero et al. 2014). Afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes, causando grande morbidade, e apresenta limitadas as opções terapêuticas, o que dificulta a resolução dos quadros (Patel et al. 2015).

Os portadores desta condição usualmente requerem diferentes graus de intervenção e cuidados, e os tratamentos são indicados de acordo com o estadiamento da doença (Ruggiero et al. 2015).

O estadiamento proposto pela associação americana de cirurgia oral e maxilofacial – AAOMS (Ruggiero 2014) tem sido o mais utilizado, porém algumas características importantes relacionadas a esta condição não foram levadas em consideração. Dados como tamanho da lesão, localização da doença, entre outros, parecem influenciar nas possíveis estratégias terapêuticas desta doença (Carlson et al. 2014; Bedogoni et al. 2014; Ristow et al. 2015).

Dentre estes dados, a não correlação entre a condição clínica e sistêmica do doente pode levar a uma avaliação incompleta e indicar uma terapêutica ineficiente. A atual classificação considera que um paciente oncológico sobre tratamento paliativo da doença de base, com exposição de 50mm e aqueles em tratamento de osteopenia sem outras comorbidades concomitantes com exposição de 5mm possuem o mesmo estadiamento clínico, com indicações terapêuticas semelhantes. O estado geral do paciente vai influenciar diretamente não só na decisão terapêutica, mas principalmente no desfecho esperado do caso.

Dessa forma, os autores propõem uma adaptação do estadiamento proposto pela AAOMS (Ruggiero et al. 2014), como também no protocolo de manejo clínico e cirúrgico, baseado nesse estadiamento, baseado na experiência de um serviço de cirurgia Bucomaxilofacial referência nestes atendimentos, em um hospital de tratamento oncológico.

## ESTADIAMENTO

Atualizado em 2014, o estadiamento da OMAM foi proposto a partir do estadiamento para a então chamada osteonecrose associada a bisfosfonatos (ONAB), (Marx 2003)

O estadiamento atual avalia a presença de exposição óssea ou não, com progressão do estágio conforme o surgimento de infecção é constatado, e a progressão da doença para estruturas adjacentes como regiões de base da mandíbula, seio maxilar, osso zigomático, culminando ou não em fratura patológica ou fístula extra oral (Ruggiero et al. 2014), conforme apresentado na **tabela I**.

Tabela I – Estadiamento da OMAM; Adaptado de Ruggiero et al 2014

<b>Estadio 0</b>	Sem exposição óssea; com sinais prodrômicos clínicos e radiográficos da doença*.
<b>Estadio I</b>	Exposição óssea, com ou sem presença de fístulas, assintomáticos e sem infecção ativa.
<b>Estadio II</b>	Exposição óssea, com infecção ativa, dor e eritema
<b>Estadio III</b>	Exposição óssea, com infecção ativa, dor e eritema, com pelo menos uma das alterações seguintes: extensão a cortical inferior da mandíbula, seio maxila ou zigoma; fratura patológica; fístula extra oral;

\*Dores dentárias sem relações odontogênicas, dor óssea irradiada, dores sinusais, perdas ósseas/dentárias sem presença de doença periodontal crônica e presença de fístulas periodontais não relacionadas a necroses pulpares

Este estadiamento não correlaciona dados como dimensão e localização da OMAM, e dados do perfil clínico do paciente, como comorbidades e doença de base do mesmo (Carlson et al. 2014; Bedogoniet al. 2014; Ristow et al. 2015).

Comorbidades sistêmicas graves como diabetes melitus, hipertensão arterial sistêmica, discrasias sanguíneas primárias ou referentes a outras doenças, neoplasias metastáticas e performance do doente são fatores que devem ser considerados na decisão terapêutica da OMAM, uma vez que, se não

estiverem sendo tratadas, podem levar a pior prognóstico da doença, bem como insucesso do tratamento escolhido.

## OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Atualmente o protocolo de tratamento mais utilizado se baseia na publicação da AAOMS (Ruggiero et al. 2014), de acordo com o estadiamento da doença descrito anteriormente. Os autores descrevem opções de tratamento conservadoras e cirúrgicas. O tratamento conservador visa orientar o paciente, realizar o manejo sistêmico da condição, com analgésicos e antibióticos, e utilizar colutórios bucais a base de clorexidina, e é indicado para estádios iniciais da doença. Tratamentos cirúrgicos por sua vez, se restringem aos estádios 2 e 3, visando remover o foco infeccioso para obtenção de osso sadio adjacente a lesão.

Os tratamentos cirúrgicos recomendados pela AAOMS incluem remoção do sequestro ósseo, com ou sem desbridamento periférico e/ou a remoção em bloco do tecido necrótico. Como opções de tratamentos adjuvantes, estudos na literatura relatam a interposição da corpúsculo adiposo de Bichat e/ou, L-PRF e/ou, Rh-Bmp2, a fim de favorecer a cicatrização local, seja facilitando o fechamento ósseo primário da ferida operatória ou induzindo a neoformação óssea (Maluf et al. 2017; Rotaru et al. 2014; Park et al. 2017). Também, para grandes ressecções, a reconstrução local com retalho microvascularizado de fíbula apresenta resultados positivos descritos na literatura, com o benefício de ser passível de reabilitar região com implantes osteointegráveis (Caldroney et al. 2017).

Outros estudos também correlacionam terapêuticas medicamentosas adjuvantes ao tratamento da OMAM. A utilização sinérgica entre o agente angiogênico da Pentoxifilina ao efeito antioxidante do Tocoferol, inicialmente descrito para o tratamento das osteoradionecroses (Delanian et al. 2004; Pate et al. 2016), apresenta resultados benéficos à doença, sendo efetivo nos sintomas do paciente, além de ser de fácil prescrição, menor custo e melhor tolerado quando comparado a outras opções terapêuticas (Owosho et al. 2016).

## PROTOCOLO DE MANEJO ÀS OMAM

Baseado nos dados apresentados e em nossa experiência no atendimento em um centro de referência para tratamento oncológico, apresentamos uma sugestão de adaptação no estadiamento e tratamento das OMAM.

Os autores sugerem a inclusão de dados referentes ao tamanho e localização da doença. Considerando as complicações relacionadas com o tamanho da exposição, acreditamos que lesões de até 10mm podem ser classificadas nos estádios I e II, enquanto que exposições maiores que 10mm se enquadram no estádio III, independente da presença de outros fatores. Em relação ao critério de localização, acrescentamos ao estádio II duas variações: IIa - Exposição óssea, até 10mm, com infecção ativa, dor e eritema localizado em porção proximal dos maxilares; IIb – Exposição óssea, até 10mm, com infecção ativa, dor e eritema localizado em porção distal dos maxilares. Também,

Correlacionando história médica, levamos em consideração que doentes com comorbidades sistêmicas graves ou avançadas como diabetes melitus, hipertensão arterial sistêmica, discrasias sanguíneas primárias ou referentes a outras doenças, neoplasias metastáticas sob tratamento oncológico paliativo e performance status (Karnofsky 50% ou menor) do paciente se enquadram na subdivisão IV. A avaliação deve diferenciar pacientes com neoplasia maligna metastática daqueles com osteoporose/osteopenia, considerando as diferenças existentes no quadro geral dos pacientes. A **tabela II** apresenta o estadiamento discriminado:

Tabela II – Estadiamento da OMAM; Ferreira VHC *et. al.*

---

<b>Estadio 0</b>	Sem exposição óssea; com sinais prodrômicos clínicos e radiográficos da doença*.
------------------	--

<b>Estadio I</b>	Exposição óssea até 10mm, com ou sem presença de fístulas, assintomáticos e sem infecção ativa, independentemente da localização.
<b>Estadio II</b>	<b>Ila</b> – Exposição óssea, até 20mm, com infecção ativa, dor e eritema localizado em porção proximal dos maxilares <b>Ilb</b> – Exposição óssea, até 20mm, com infecção ativa, dor e eritema localizado em porção distal dos maxilares
<b>Estadio III</b>	Exposição óssea acima de 20mm, e/ou com infecção ativa, dor e eritema, com pelo menos uma das alterações seguintes: extensão a cortical inferior da mandíbula, seio maxila ou zigoma; fratura patológica; fístula extra oral;
<b>Estadio IV</b>	Pacientes em estadiamento II ou III com presença de comorbidades sistêmicas graves ou avançadas**.

---

\*Dores dentárias sem relações odontogênicas, dor óssea irradiada, dores sinusais, perdas ósseas/dentárias sem presença de doença periodontal crônica e presença de fístulas periodontais não relacionadas a necroses pulpares

\*\* Diabetes melitus, hipertensão arterial sistêmica, discrasias sanguíneas primárias ou referentes a outras doenças, neoplasias metastáticas sob tratamento oncológico paliativo e performance status do paciente

A partir do estadiamento proposto, o tratamento deve ser iniciado de forma conservadora com orientação sobre a condição, riscos e prognóstico da doença, orientação de higiene, antibioticoterapia guiada por cultura em caso de infecção, uso de colutório a base de clorexidina 0,12% e protocolo PENTO conforme definido por Patel(2016) exclusivamente para pacientes sem doença oncológica ativa e sem outras contra-indicações. O tratamento conservador é apresentado na **Tabela III**.

Tabela III – Tratamento da OMAM; Ferreira VHC *et. al.*

	Orientar paciente quanto a condição, riscos e prognóstico da doença, e aos cuidados com higiene;
<b>Tratamento Conservador</b>	Prescrição de colutório a base de clorexidina 0,12%;
	Antibióticoterapia guiada por cultura, quando houver infecção;
	Protocolo PENTO (Patel2016)*

\*Exclusivo à pacientes sem doença oncológica ativa. Contra-indicado para pacientes com problemas renais ou hepáticos.

Ao tratamento cirúrgico as opções terapêuticas variam conforme o estadiamento, e é indicada como adjuvante ao tratamento conservador quando este não apresenta melhora clínica do quadro após um período mínimo de 3 meses. Doenças em estágio I são indicadas a sequestrectomia e debridamento superficial. Aos estádios IIa e IIb, além da sequestrectomia e debridamento, são indicadas interposições de tecidos que auxiliem na cicatrização conforme localização da doença: IIa – interposição de um retalho pediculado do corpúsculo adiposo de bichat, devido ao posicionamento mais proximal; IIb – interposição de PRF ou do corpúsculo adiposo não pediculado, devido ao posicionamento mais distal. Estádios IIIa são indicados a ressecção marginal ou em bloco, com ou sem reconstrução imediata. À reconstrução, os autores recomendam o uso de retalho microvascularizado de fíbula devido a vascularização própria, peculiaridades ósseas e capacidade de reabilitação com implantes osteointegráveis posteriormente ao aceite do retalho. No estágio IV, por sua vez, o tratamento deve permanecer conservador até o reestabelecimento da saúde geral do paciente – reforçamos a importância da avaliação e relação entre risco e benefício do tratamento cirúrgico, especificamente para pacientes que se encontram em tratamentos paliativos de doença oncológica, visto que grande parte destes pacientes apresenta um prognóstico pobre da doença, e a intervenção cirúrgica pode levar a uma piora considerável na qualidade de vida do doente, quando não atuar diretamente no tempo de sobrevivência do mesmo. A **tabela IV** apresenta o protocolo terapêutico cirúrgico resumido.

Tabela IV – Tratamento cirúrgico da OMAM; Ferreira VHC *et.al.*

---

<b>Estadio 0</b>	Tratamento Conservador exclusivo, com acompanhamento periódico do paciente.
<b>Estadio 1</b>	Tratamento Conservador (TC); Sequestrectomia e debridamento superficial*;
<b>Estadio 2</b>	<b>Ila</b> – Sequestrectomia e debridamento, com interposição de retalho pediculado do corpúsculo adiposo de bichat*; <b>Ilb</b> – Sequestrectomia e debridamento, com interposição de PRF ou do corpúsculo adiposo não pediculado*;
<b>Estadio 3</b>	Ressecção marginal ou em bloco, com ou sem reconstrução imediata*;
<b>Estadio 4</b>	Tratamento Conservador até o reestabelecimento da saúde geral do paciente.

---

\*Após um período de 3 meses de tratamento conservador sem melhora do quadro.

## CONCLUSÃO

Em detrimento de seu difícil manejo e resolução clínica, o correto estadiamento das OMAM está diretamente relacionado ao seu desfecho. Ressaltamos neste trabalho a importância da avaliação do tamanho e localização destas lesões, bem como o perfil clínico do paciente portador, visto que diferenças nestes aspectos resultam em opções terapêuticas distintas.

## REFERÊNCIAS – ARTIGO II

1. 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.*72:1938-56, 2014.
2. Patel V, Kelleher M, Sproat C, Kwok J, McGurk M. New cancer therapies and jaw necrosis. *Br Dent J.* 219:203-207, 2015.
3. Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clinics of North America.* 27: 479-487, 2015.
4. Carlson ER: Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg.* 72: 655e657, 2014.
5. Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, et al: Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg* 52:7; 603-608, 2014.
6. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J CranioMaxillofac Surg.* 43: 290-293, 2015.
7. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.*61:1115-1117, 2003.
8. Rotaru H, Kim MK, Kim SG, Park YW. Pedicled buccal fat pad flap as a reliable surgical strategy of the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 73:437-442, 2015.

9. Park JH, Kim JW, Kim SJ. Does the addition of bone morphogenetic protein 2 to platelet-rich fibrin improve healing after treatment for medication-related osteonecrosis of the jaw?. *J Oral Maxillofac Surg* 75:1176-1184, 2017.
10. Maluf G, Caldas RJ, Santos PSS. Use of leukocyte and platelet-rich fibrin in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 76:88-96, 2017.
11. Caldrony S, Ghazali N, Dyalram D, Lubek JE. Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 46: 871–876, 2017.
12. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol.* **73**:119–31, 2004.
13. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoan I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 54:342-345, 2016.
14. Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, Yom SK. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 122:455-459, 2016.

## REFERÊNCIAS–DISSERTAÇÃO

1. Allen MR, Burr DB: The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: So many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 67:61, 2009.
2. Amgen Inc. Xgeva (denosumab) prescribing information. Available at: 2017. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/125320s094lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s094lbl.pdf). Accessed July 10, 2018.)
3. Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, et al: Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg* 52;7:603-608, 2014.
4. Carlson ER: Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg*. 72: 655-0657, 2014.
5. Coleman RE. Skeletal Complications of Malignancy. *Cancer Supplement*. 80:8, 1997.
6. Disel U, Besen AA, Ozyilkan O, Er E, Canpolat T. A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: Old problem, new culprit. *Oral Oncol*. 48:2-3, 2012;
7. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 83:1032,2008.
8. E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Periodontol*. 42:922-932, 2015.

9. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, et al: Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A case series. *Am J Med.* 123:1060, 2010.
10. Kim DW, Jung YS, Park HS, Jung HD. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 51:302-304, 2013.
11. Landeberg R, Woo V, Cremers S, et al: Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci* 1218:62, 2011.
12. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 61:1115-1117, 2003.
13. Nicolatou-Galitis O, Razis E, Galiti D, et al. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: report of 5 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 120:699-706, 2015.
14. Nicolatou-Galitis O, Schiodt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, Niepel D, *et.al.*, Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol.* 127; 2 117-135, 2019.
15. Novartis Pharma GmbH. Zoledronic Acid Accord \_ Assessment report. Available at: 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/)
16. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, et al: Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg.* 67:1363, 2009.

17. Patel V, Kelleher M, Sproat C, Kwok J, McGurk M. New cancer therapies and jaw necrosis. *Br Dent J.* 219:203-7, 2015.
18. Patel V, Kelleher M, Sproat C, Kwok J, McGurk M. New cancer therapies and jaw necrosis. *Br Dent J.* 219:203-207, 2015.
19. Ponzetti A, Pinta F, Spadi R, et al. Jaw osteonecrosis associated with aflibercept, irinotecan and fluorouracil: attention to oral district. *Tumori.* 102, 2016.
20. Poubel VLN, Silva CAB, Mezzomo LAM, Canto GL, Rivero ELC. The risk of osteonecrosis on alveolar healing after tooth extraction and systemic administration of antiresorptive drugs in rodents: a systematic review. *J CranioMaxillofac Surg.* 46:245-256, 2018.
21. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J CranioMaxillofac Surg.* 43: 290-293, 2015.
22. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer.* 98:1735-1744, 2003.
23. 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.* 72:1938-56, 2014.
24. Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clinics of North America.* 27: 479-487 2015

25. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 71:1360-1366, 2013.
26. Tsurushima H, Kokuryo S, Sakaguchi O, Tanaka J, Tominaga K. Bacterial promotion of bisphosphonate-induced osteonecrosis in Wistar rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 42: 1481-1487, 2013.
27. Viviano M, Rossi M, Cocca S. A rare case of osteonecrosis of the jaw related to imatinib. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 43:120-124, 2017.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No percurso de definição de estratégias de prevenção e manejo de dada condição, a identificação da *persona* paciente é de extrema importância. Ferramentas de diagnóstico precoce, abordagens clínicas, manejos cirúrgicos e adesão ao tratamento, variam conforme diferentes grupos de pessoas e doenças. Somente identificando as características específicas destes grupos que podemos inferir opções terapêuticas com maior eficiência, sendo elas preventivas ou não.

A partir da análise observacional do grupo deste estudo podemos concluir que os pacientes em uso de medicação antireabsortivas atendidos no ambulatório de osteonecroses medicamentosas são pacientes predominantemente portadores de neoplasias malignas com estadiamento avançado e metástases a distância – principalmente portadores de neoplasia maligna de mama, próstata e mieloma múltiplo, idade avançada e comorbidades inerentes a estas condições. Também, apresentam um perfil de qualidade de higiene oral ruim, fator este que possui grande impacto no aumento do risco de desenvolvimento de OMAM. Tendo em vista esta situação, podemos inferir que se trata de um grupo de alto risco ao desenvolvimento não somente de osteonecroses medicamentosas, mas também de outras doenças do complexo estomatognático, as quais podem refletir diretamente no desfecho da doença de base primária, influenciando de maneira negativa na qualidade de vida dos doentes.

Por fim, esperamos a partir destes resultados estabelecer protocolos de atendimento para prevenção e manejo destes pacientes de uma maneira mais direcionada, visando reduzir incidência de OMAM, aumentar a informação ao paciente quanto aos riscos inerentes ao tratamento – tornando-os mais ativos nas atitudes preventiva destas condições. Também, reduzir custos institucionais com cirurgias de menor porte diagnosticadas em estádios menores, e principalmente melhorar qualidade de vida/morte destes doentes.

**ANEXO I**

FICHA CLÍNICA

PRONTUARIO: \_\_\_\_\_

INICIAIS DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

SEXO: MASC ( ) FEM ( )

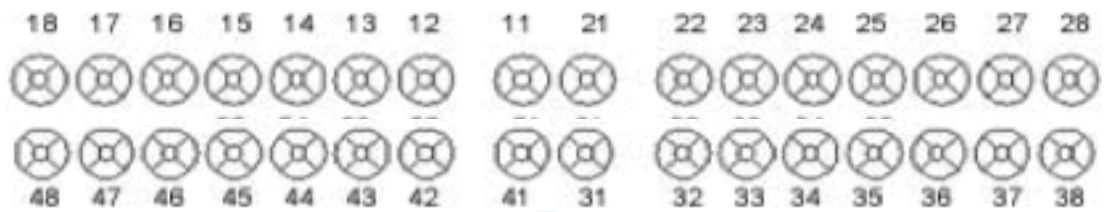
DATA DE NASCIMENTO \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ IDADE NO DIAGN:\_\_\_\_\_

ULTIMA VISITA AO DENTISTA \_\_\_\_\_

MOTIVO: \_\_\_\_\_

HIGIENE ORAL: BOA ( ) REGULAR ( ) RUIM ( )

ODONTOGRAMA



USO DE PROTESE: SIM ( ) NAO ( )  
QUAL? \_\_\_\_\_

PRESENÇA DE IMPLANTES DENTARIOS: \_\_\_\_\_

MOBILIDADE DENTARIA: \_\_\_\_\_

DOENÇA PERIODONTAL: SIM ( ) NAO ( )  
LOCALIZADA ( ) GENERALIZADA ( )

PRESENÇA DE LESAO ORAL: SIM ( ) NAO ( )

DESCRIÇÃO DA LESAO: \_\_\_\_\_

HIPOTESE DIAGNOSTICA: \_\_\_\_\_

OMAM SIM ( ) NAO ( )

DESCRIÇÃO: (área, tamanho, tempo de evolução, sintomatologia)

---

---

---

---

---

## ANEXO II

PRONTUARIO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_

SEXO: MASC ( ) FEM ( )

DATA DE NASCIMENTO \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ IDADE NO DIAGN: \_\_\_\_\_

DOENÇA DE BASE: \_\_\_\_\_

TRATAMENTO REALIZADO

CIRURGIA ( ) QT ( ) RXT ( )

MEDICAÇÃO EM USO: \_\_\_\_\_

TEMPO DE USO: \_\_\_\_\_

ESTADIAMENTO: \_\_\_\_\_

ESTADO ATUAL DA DOENÇA: \_\_\_\_\_

TEVE ALGUM CONSULTA ANTERIOR NO SCBMF \_\_\_\_\_

CONHECIMENTO SOBRE AS CONTRA INDICAÇÕES DO TRATAMENTO  
ODONTOLÓGICO: SIM ( ) NAO ( )

## ANEXO III – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa



HOSPITAL ERASTO  
GAERTNER - LIGA  
PARANAENSE DE COMBATE

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

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

**Pesquisador:** Juliana Lucena Schussel

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 65123116.1.0000.0098

**Instituição Proponente:** LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CANCER

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### Situação do Parecer:

Aprovado

#### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 26 de Fevereiro de 2018

---

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

## APÊNDICE I

### *Author Guidelines*

## ***Special Care in Dentistry***AUTHOR GUIDELINES

### **Parts of the Manuscript**

The manuscript should be submitted in separate files: title page; main text file; figures.

#### **Title Page**

The title page should contain:

- i. A short informative containing the major key words. The title should not contain abbreviations (see Wiley's [best practice SEO tips](#));
- ii. A short running title of less than 40 characters;
- iii. The full names of the authors;
- iv. The author's institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted;
- v. Acknowledgments.
- vi. Conflict of Interest Statement
- vii. Ethics Statement

#### **Authorship**

Please refer to the journal's [Authorship](#) policy in the [Editorial Policies and Ethical Considerations](#) section for details on author listing eligibility.

#### **Acknowledgments**

Contributions from anyone who does not meet the criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in an Acknowledgments section. Financial and material support should also be mentioned. Thanks to anonymous reviewers are not appropriate.

#### **Conflict of Interest Statement**

Authors will be asked to provide a conflict of interest statement during the submission process. For details on what to include in this section, see the '[Conflict of Interest](#)' section in the Editorial Policies and Ethical Considerations section below. Submitting authors should ensure they liaise with all co-authors to confirm agreement with the final statement.

#### **Ethics Statement**

*Special Care in Dentistry* follows [ICMJE](#) recommendations on the protection of research participants. When reporting research involving human data, authors should indicate whether the procedures followed have been assessed by the responsible review committee (institutional and national), or if no formal ethics committee is available, were in accordance with the [Declaration of Helsinki](#). For details on what to include in this section, see the '[Human Studies and Subjects](#)' section in the Editorial Policies and Ethical Considerations section below.

## **Main Text File**

As papers are double-blind peer reviewed, the main text file should not include any information that might identify the authors.

The main text file should be presented in the following order:

- i. Title, abstract, and key words;
- ii. Main text;
- iii. References;
- iv. Tables (each table complete with title and footnotes);
- v. Figure legends;
- vi. Appendices (if relevant).

Figures and supporting information should be supplied as separate files.

## **Abstract**

The Abstract should be divided into the following sections: 'Aims', 'Methods and Results', and 'Conclusion'; it should not exceed 200 words.

## **Keywords**

Please provide three keywords.

## **Main Text**

- As papers are double-blind peer reviewed, the main text file should not include any information that might identify the authors.
- Original Articles and Brief Communications are normally organized with Introduction, Material and Methods, Results and Discussion sections, but authors should consult recent journal issues for acceptable alternative organizations.
- The manuscript should be submitted with all material doublespaced, flush left (preferably in Courier typeface), with at least a 1" margin all around. All pages should be systematically numbered. The editor reserves the right to edit manuscripts to fit available space and to ensure conciseness, clarity and stylistic consistency.

## **References**

All references should be numbered consecutively in order of appearance and should be as complete as possible. In text citations should be superscript numbers. Journal titles are abbreviated; abbreviations may be found in the following: MEDLINE , Index Medicus , or CalTech Library.

Submissions are not required to reflect the precise reference formatting of the journal (use of italics, bold etc.), however it is important that all key elements of each reference are included. Please see below for examples of reference content requirements.

Sample references follow:

Journal article

Wood WG, Eckert GP, Igbavboa U, Muller WE. Statins and neuroprotection: a prescription to move the field forward. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1199:69-76.

Book

Hoppert, M. *Microscopic techniques in biotechnology*. Weinheim: Wiley-VCH; 2003.

Electronic Material

Cancer-Pain.org [homepage on the internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000–01 [Cited 2015 May 11]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

### **Tables**

Tables should be self-contained and complement, not duplicate, information contained in the text. They should be supplied as editable files, not pasted as images. Legends should be concise but comprehensive – the table, legend, and footnotes must be understandable without reference to the text. All abbreviations must be defined in footnotes. Footnote symbols: †, ‡, §, ¶, should be used (in that order) and \*, \*\*, \*\*\* should be reserved for P-values. Statistical measures such as SD or SEM should be identified in the headings.

### **Figure Legends**

Legends should be concise but comprehensive – the figure and its legend must be understandable without reference to the text. Include definitions of any symbols used and define/explain all abbreviations and units of measurement.

### **Figures**

Although authors are encouraged to send the highest-quality figures possible, for peer-review purposes, a wide variety of formats, sizes, and resolutions are accepted. [Click here](#) for the basic figure requirements for figures submitted with manuscripts for initial peer review, as well as the more detailed post-acceptance figure requirements.

**Figures submitted in color** will be reproduced in color online free of charge.

### **Additional Files**

#### **Appendices**

Appendices will be published after the references. For submission they should be supplied as separate files but referred to in the text.

#### **Supporting Information**

Supporting information is information that is not essential to the article, but provides greater depth and background. It is hosted online and appears without editing or typesetting. It may include tables, figures, videos, datasets, etc. [Click here](#) for Wiley's FAQs on supporting information.

Note: if data, scripts, or other artefacts used to generate the analyses presented in the paper are available via a publicly available data repository, authors should include a reference to the location of the material within their paper.

### **Wiley Author Resources**

**Manuscript Preparation Tips:** Wiley has a range of resources for authors preparing manuscripts for submission available [here](#). In particular, authors may benefit from referring to Wiley's best practice tips on [Writing for Search Engine Optimization](#).

**Editing, Translation, and Formatting Support:** [Wiley Editing Services](#) can greatly improve the chances of a manuscript being accepted. Offering expert help in English language editing, translation, manuscript formatting, and figure preparation, Wiley Editing Services ensures that the manuscript is ready for submission.

## APÊNDICE II

### Article structure

#### *Subdivision - unnumbered sections*

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

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

- Title page
- Summary and keywords
- Text
- Acknowledgements and conflict of interest statement
- List of references
- Tables
- Captions to illustrations.

#### *Appendices*

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

### Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Please also include any sources of support in the form of grants.

## **Summary**

This should consist of not more than 200 words and summarize the contents of the article.

## ***Keywords***

Immediately after the summary, provide a minimum of 3 and maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes. Terms from the medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus should be used (see <http://www.nih.nlm.gov>).

## ***Acknowledgements***

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

## ***Formatting of funding sources***

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## ***Units***

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Temperatures should be given in degrees Celsius and blood pressure in mmHg. Define abbreviations that are not standard in the field at their first occurrence in the article, in the abstract but also in the main text after it. Ensure consistency of abbreviations throughout the text.

## ***Footnotes***

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes

themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

## **Artwork**

### ***Color artwork***

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

### ***Illustration services***

[Elsevier's WebShop](#) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

### ***Figure captions***

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

## **Tables**

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

## **References**

### ***Citation in text***

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

### ***Reference links***

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

### ***Web references***

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

### ***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 style**

The accuracy of references is the responsibility of the author. The journal follows the 'author-date system of citation. Give the author's name (in italics), followed by the year of the publication, e.g. (Gundlach, 2006). If two authors, name both (e.g. Muller and Schulze, 1960); if more than two authors, give the name of the first author followed by 'et al. (Shaw et al., 2001) If the same author(s) is referred to in text with more than one publication in same year, a lower case letter should be added to the year (e.g. Meier 1970a, 1970b.). The same letter must be added to the year in the corresponding entry in the reference list. When several publications are cited one after the other, begin with the oldest and end with the most recent (not in alphabetical order).

List all references alphabetically at the end of the paper, on a separate page. All authors or groups of authors cited in the article must appear in the list of references and vice versa. For each reference, list all authors, full title of paper, journal name (abbreviated according to Index Medicus, see <http://www.nih.nlm.gov>), volume, first and last page numbers, year of publication. For example:

Shaw WC, Semb G, Nelson P, Brattstrom V, Molsted K, Prah-Andersen B, Gundlach KK: The Eurocleft project 1996-2000: overview. *J Craniomaxillofac Surg* 29:131-142, 2001.

When citing a book chapter, give the author(s), title, editor, title of book, place of publication, publisher, first and last page numbers, year of publication. For example:

Heslop IH, Cawood JI, Stoelinga PJW: Mandibular fractures: treatment by closed reduction and direct skeletal fixation. In: Williams JL (ed.), Rowe and Williams Maxillofacial Injuries, 2nd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 341-386, 1994.

### **Supplementary material**

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

### **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](#).

### **Special subject repositories**

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors who publish in Elsevier journals to comply with manuscript archiving requirements of the following funding bodies, as specified as conditions of researcher grant awards (please see <https://www.elsevier.com/about/open-science/open-access/agreements> for full details of the agreements that are in place for these bodies):

- Arthritis Research Campaign (UK)
- British Heart Foundation (UK)
- Cancer Research UK
- Howard Hughes Medical Institute (US)
- Medical Research Council (UK)
- National Institutes of Health (US)
- Wellcome Trust (UK)

These agreements and policies enable authors to comply with their funding body's archiving policy without having to violate their publishing agreements with Elsevier. The agreements and policies are intended to support the needs of Elsevier authors, editors, and publishing partners, and protect the quality and integrity of the peer review process. They are examples of Elsevier's ongoing engagement with scientific and academic communities to explore ways to deliver demonstrable and sustainable benefits for the research communities we serve.

Authors who report research by funding bodies not listed above, and who are concerned that their author agreement may be incompatible with archiving requirements specified by a funding body that supports an author's research are strongly encouraged to visit our [Support Center](#). Elsevier has a track-record of working on behalf of our authors to

ensure authors can always publish in Elsevier journals and still comply with archiving conditions defined in research grant awards.