WELLINGTON HIDEAKI YANAGUIZAWA

**Estudo imaginológico da densidade óssea em pacientes oncológicos
submetidos a medicamentos antirreabsortivos**

São Paulo

2020

WELLINGTON HIDEAKI YANAGUIZAWA

**Estudo imaginológico da densidade óssea em pacientes oncológicos
submetidos a medicamentos antirreabsortivos**

Versão Corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obter o título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais

Orientador: Prof. Dr. Marcelo de Gusmão Paraíso Cavalcanti

São Paulo

2020

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Yanaguizawa, Wellington Hideaki.

Estudo imaginológico da densidade óssea em pacientes oncológicos submetidos a medicamentos antirreabsortivos / Wellington Hideaki Yanaguizawa ; orientador Marcelo de Gusmão Paraíso Cavalcanti. -- São Paulo, 2020.

88 p. : fig., tab., graf. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Osteonecrose. 2. Densidade óssea. 3. Difosfonatos. 4. Tomografia computadorizada por raios X. I. Cavalcanti, Marcelo de Gusmão Paraíso. II. Título.

Yanaguizawa WH. Estudo imaginológico da densidade óssea em pacientes oncológicos submetidos a medicamentos antirreabsortivos. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 10 / 12 / 2020

Banca Examinadora

Profa. Dra. Karem Lopez Ortega

Instituição: FOUSP

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves

Instituição: FOUSP

Julgamento: Aprovado

Profa. Dra. Maria Alves

Instituição: Universidade Federal de Goiás Julgamento: Aprovado

Dedico esse trabalho aos meus pais, Wilson Hideo Yanaguizawa e Tieco Kubota Yanaguizawa, por sempre respeitarem minhas escolhas e por acreditarem nos meus sonhos. Obrigado por todo amor incondicional. Não há palavras que possam expressar a minha gratidão, amo vocês eternamente.

Aos meus irmãos, William, Wagner e Wânia, pelo companheirismo, incentivo e exemplos de irmãos mais velhos, profissionais e pessoas. Tenho muito orgulho do que se tornaram e sou grato por sempre estarem comigo.

Aos meus amigos Milena Cristina, Tullio Athayde, Leonil Schinovitti, Roberto Naoe, Marcel Rigamonti, Diego Bordini, Marcos Pedro, Luiz Pires, Rodrigo Kawamoto, Leandro Oliveira, Leandro Nogueira, Mariano Neto, Wellington Tebar, Francisco Abreu, Mateus Mendes, Paulo Marvulle agradeço pela cumplicidade e companheirismo nos momentos mais diversos da minha vida.

Aos amigos que ganhei durante a graduação e especialização, Rafael Ferreira, Thalissa Siqueira, Marina Pagin, Marina Giacomini, Izabela Rosso, Isabela Tonin, Letícia Prestes, Rodrigo Higa, Gabriela Cavalheiro, Gabriela Prearo, Thaís Maia, Vanessa Pavoni, Luana Al-Ahj, Yuri Cristi, Flávia Rostirolla e Laís Pizzatto.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcelo de Gusmão Paraíso Cavalcanti pela orientação durante todo o doutorado, bem como pela amizade.

Ao Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves pela co-orientação na pesquisa, abrindo as portas do Hospital AC Camargo Cancer Center. E aos demais professores Camila Gallo, Norberto Sugaya, Celso Lemos, Andrea Witzel, Jefferson Xavier, Emiko Saito, Marina Gallottini, Karem Ortega, Marília Trierveiler, Fábio Daumas, Décio dos Santos e Paulo Braz dos departamentos de Estomatologia Clínica, Radiologia Oral, Patologia Oral e Pacientes Especiais da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) pelos ensinamentos e amizade durante todos esses anos. São os profissionais que me inspiram todas as vezes que entro na sala de aula.

A todos os colegas de mestrado e doutorado da Faculdade de Odontologia da USP. Em especial a Camilla Esteves, Solange Kobayashi, Fernanda Salineiro, Aloísio Neto, Paulo Pina, Fernanda Fernandes, Ivan Onone, Mariana Bergamini, Sofia Beviláqua, Mariana Seixas, Guilherme Sanches, Giovanna Florezi, Claudia Arruda, Bruna di Profio, Durval Toledo, Thaís Miniello, Thais Reis, Karine Kurosaki, Samanta Vicente, e muitos outros colegas que compartilharam comigo a vida na pós-graduação, pelo suporte acadêmico e emocional, agradeço pela forte amizade e por todos os momentos muito divertidos vividos nesses anos.

Aos funcionários do Hospital AC Camargo Cancer Center por todo suporte fornecido para o andamento da minha pesquisa, em especial ao Dr. Rubens, as bibliotecárias, ao Maurício do serviço de TI, ao Rodolfo Cezar da ADM, aos funcionários do CIPE e as bibliotecárias do Hospital.

Aos funcionários da FOUSP, especialmente ao Vinicius, Laerte, Cidinha, Nina, Cecília, Carlos e Cátia pela colaboração e todo apoio fornecido durante todos os anos na pós-graduação.

Aos meus colegas de trabalho da Universidade Nove de Julho, Profa. Elza e Profa. Juliana, que sempre me deram suporte emocional e acadêmico nos momentos difíceis da vida docente. E aos meus atuais colegas da Universidade Cruzeiro do Sul.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.

Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.

- Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

Yanaguizawa WH. Estudo imaginológico da densidade óssea em pacientes oncológicos submetidos a medicamentos antirreabsortivos. [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Corrigida.

Introdução: Os medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos são efetivos no tratamento da osteoporose e prevenção de eventos relacionados a metástase óssea. Entretanto podem apresentar um efeito adverso indesejável, a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM), afetando de forma significativa na qualidade de vida desses pacientes. **Objetivo:** Comparar a densidade óssea de pacientes submetidos a medicação antirreabsortiva com pacientes controles, visando encontrar informações que possam auxiliar o radiologista e o clínico na previsão de riscos e acompanhamento da doença. **Materiais e Métodos:** Trinta e um pacientes tratados com ácido zoledrônico e 37 pacientes controles sem o uso da medicação foram incluídos na pesquisa. A análise de densidade foi realizada através de valores da escala Hounsfield obtidos a partir de exames de tomografia computadorizada helicoidal (TC). **Resultados:** A densidade óssea parece estar aumentada de forma estatisticamente significativa tanto no osso da mandíbula quanto da vértebra cervical áxis em pacientes submetidos a medicação antirreabsortiva de forma mensal em relação aos pacientes do grupo controle. **Conclusões:** A TC parece ser um método potencialmente útil para a detecção de alterações associadas à terapia com bisfosfonatos, servindo como possível ferramenta na predição de possíveis quadros da doença.

Palavras-chave: Osteonecrose; Densidade Óssea; Bisfosfonatos; Tomografia Computadorizada

ABSTRACT

Yanaguizawa WH. Imaging study of bone density in cancer patients undergoing antiresorptive drugs. [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Corrigida.

Introduction: Antiresorptive and antiangiogenic drugs are effective in the treatment of osteoporosis and prevention of events related to bone metastasis. However, these drugs may have an undesirable adverse effect, which is medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). This condition significantly affects the quality of life of these patients. **Objective:** To compare the bone density of patients undergoing antiresorptive medication with control patients, aiming to find information that may assist the radiologist and clinician in predicting risks and monitoring the disease. **Materials and Methods:** Thirty-one patients treated with zoledronic acid and 37 control patients not treated with zoledronic were included in the study. The density analysis was performed using values of the Hounsfield scale obtained from multislice computed tomography (CT) exams. **Results:** Bone density is statistically significantly increased in both jaw bone and cervical vertebra, in patients submitted to antiresorptive medication on a monthly basis when compared to patients in the control group. **Conclusions:** CT seems to be a potentially useful method for detecting alterations associated with bisphosphonate therapy, serving as a possible tool in the prediction of the disease progression.

Keywords: osteonecrosis; bone density; bisphosphonate; Computed Tomography

LISTA DE FIGURAS

Figura 4.1 - Primeiro passo: alinhar 3 pontos da base da mandíbula paralelos ao solo.....	39
Figura 4.2 - Segundo passo: marcação de 6 mm no sentido superior.	39
Figura 4.3 - Terceiro passo: elevar o plano axial na altura de 6 mm a partir da base da mandíbula.....	40
Figura 4.4 - Quarto passo: desenhar os limites do osso da mandíbula.	40
Figura 4.5 - Primeiro passo: alinhar os 4 pontos da base do corpo da vértebra paralelos ao solo	41
Figura 4.6 - Segundo passo: marcação de 3 mm no sentido superior	41
Figura 4.7 - Terceiro passo: elevar o plano axial na altura de 3 mm a partir da base do corpo da vértebra	42
Figura 4.8 - Quarto passo: desenhar os limites do osso do corpo da vértebra.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 - Classificação dos estágios da Osteonecrose dos Maxilares associados ao uso de Medicamentos segundo a AAOMS (2014).....	29
Tabela 5.1 - Dados demográficos dos pacientes do grupo experimento	45
Tabela 5.2- Relação sexo e idade entre os grupos experimento e controle	46
Tabela 5.3- Quadro oncológico das pacientes do sexo masculino do grupo experimento.....	46
Tabela 5.4- Quadro oncológico das pacientes do sexo feminino do grupo experimento.....	47
Tabela 5.5- Quadro de condição sistêmica do grupo experimento.....	48
Tabela 5.6- Dados da medicação antirreabsortiva utilizada pelo grupo experimento	50
Tabela 5.7- Dados da osteonecrose dos maxilares associados a medicamentos..	51
Tabela 5.8- Datas do diagnóstico da OMAM e da realização da TC	54
Tabela 5.9- Valores HU da mandíbula do grupo experimento	55
Tabela 5.10- Valores HU da mandíbula do grupo controle.....	56
Tabela 5.11- Valores HU da vértebra do grupo experimento	57
Tabela 5.12- Valores HU da vértebra do grupo controle	58
Tabela 5.13- Coeficiente de correlação interclasse	59

Tabela 5.14- Teste de normalidade das amostras	59
Tabela 5.15- Teste ANOVA para comparação entre as frequências de administração na mandíbula	61
Tabela 5.16- Teste ANOVA para comparação entre as frequências de administração na vértebra	61
Tabela 5.17- Comparação da densidade óssea da mandíbula entre grupo experimento e controle	61
Tabela 5.18- Comparação da densidade óssea da mandíbula entre subgrupo mensal e controle	62
Tabela 5.19- Comparação da densidade óssea da mandíbula entre subgrupo trimestral e controle	62
Tabela 5.20- Comparação da densidade óssea da vértebra entre grupo experimento e controle	62
Tabela 5.21- Comparação da densidade óssea da mandíbula entre subgrupo mensal e controle	62
Tabela 5.22- Comparação da densidade óssea da mandíbula entre subgrupo trimestral e controle	62
Tabela 5.23- Comparação da densidade óssea entre pacientes em risco e os pacientes com OMAM	63

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 5.1 - Taxa da condição de higiene do grupo experimento	49
Gráfico 5.2- Taxa de fístula intra-oral	52
Gráfico 5.3- Taxa de avaliação odontológica prévia a OMAM.....	52
Gráfico 5.4- Fatores iniciadores da OMAM	53
Gráfico 5.5- Sintomas presentes nos pacientes com OMAM	53
Gráfico 5.6- Distribuição dos valores médios da vértebra e da mandíbula	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS	Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
C2	Vértebra Cervical Áxis
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID 10	Classificação Internacional de Doenças
CTX	Telopectídeo C-terminal
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DMII	Diabetes Mellitus do tipo II
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HU	Hounsfield Unit
ICC	Coeficiente de Correlação Interclasse
IV	Intravenoso
L6	Vértebra Lombar 6
L7	Vértebra Lombar 7
OMAB	Osteonecrose dos Maxilares Associados ao uso de Bifosfonatos
OMAM	Osteonecrose dos Maxilares Associados à Medicamentos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPR	Prótese Parcial Removível
PT	Prótese Total
RMN	Ressonância Magnética
ROI	Regions of Interest
RP	Radiografia Panorâmica
TC	Tomografia Computadorizada
TCFC	Tomografia Computadorizada por Feixe Cônico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
2	REVISÃO DA LITERATURA	27
2.1	<i>Osteonecrose dos maxilares associado ao uso de medicamentos (OMAM)</i>	<i>27</i>
2.2	<i>Exames de imagem e medicamentos antirreabsortivos.....</i>	<i>30</i>
3	PROPOSIÇÃO	33
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	34
4.1	<i>Desenho do estudo</i>	<i>35</i>
4.2	<i>Aspectos éticos.....</i>	<i>35</i>
4.3	<i>Casuística</i>	<i>35</i>
4.4	<i>Critérios de inclusão</i>	<i>36</i>
4.5	<i>Critérios de exclusão</i>	<i>37</i>
4.6	<i>Análise dos prontuários</i>	<i>37</i>
4.7	<i>Análise da densidade óssea</i>	<i>38</i>
4.8	<i>Análise estatística</i>	<i>43</i>
5	RESULTADOS	45
6	DISCUSSÃO	65
7	CONCLUSÃO.....	71
	REFERÊNCIAS	73
	ANEXOS	81
	APÊNDICES.....	83

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos antirreabsortivos possuem um efeito terapêutico bastante conhecido e importante para o tratamento de algumas doenças ósseas, como a osteoporose e a metástase óssea, entretanto podem provocar alguns efeitos colaterais desinteressantes como a osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (OMAM)¹.

O diagnóstico da osteonecrose é realizado a partir da associação de investigações clínicas, histológicas e radiográficas. Clinicamente, a OMAM pode se apresentar com sinais de exposição óssea necrótica, fratura patológica, secreção purulenta e/ou sintomatologia dolorosa, sendo o osso da mandíbula o local de maior acometimento².

As características imaginológicas do tecido ósseo típicas da OMAM incluem: áreas de osteólise, esclerose ou mistas, desorganização do trabeculado medular e alterações da cortical. Em casos mais avançados pode apresentar áreas de sequestro ósseo, reação periosteal e fratura patológica³.

A qualidade de vida dos pacientes portadores da OMAM é afetada de maneira significativa e nem sempre seu tratamento é simples, principalmente nos casos em que a doença se encontra em estágios mais avançados. Portanto, a prevenção da doença e o correto planejamento no atendimento odontológico ainda são fundamentais para os pacientes submetidos a terapia com bisfosfonatos⁴.

Até o presente estudo não existem exames complementares confiáveis o suficiente para prever as taxas de risco de desenvolvimento da necrose óssea. O exame de telopeptídeo C-terminal (CTX), marcador sérico de reabsorção óssea, anteriormente era utilizado como parâmetro prévio ao atendimento odontológico cirúrgico-invasivo para esses pacientes, entretanto revisões sistemáticas tem revelado ser um exame pouco confiável na previsão dos riscos da OMAM⁵.

Em contrapartida, alguns estudos realizados com exames de imagem, principalmente a tomografia computadorizada, tem levado a resultados sugestivos de que podem ser uma ferramenta interessante para a avaliação da densidade óssea alterada pela medicação antirreabsortiva, servindo como possível marcador na predição de possíveis quadros da doença⁶⁻⁸.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A osteonecrose, também conhecida como necrose avascular, necrose isquêmica ou necrose asséptica, é um processo patológico causado pela insuficiência sanguínea no tecido ósseo consequente de um fator externo irreversível, resultando na morte de osteócitos e células da medula óssea. É um distúrbio comum que pode ser clinicamente não identificado, ou pode resultar na degradação da estrutura arquitetônica óssea, levando a dor, destruição óssea e perda de função⁹.

Diversos fatores são listados na literatura como possíveis causas das osteonecroses, tais como: traumas e fraturas¹⁰, infecções bacterianas, fúngicas ou virais¹¹, radiação¹², uso de medicamentos corticosteroides¹³, antiangiogênicos e quimioterápicos¹⁴, desordens de coagulação¹⁵, alcoolismo¹⁶ e fatores idiopáticos¹⁷.

Entretanto, na região de cabeça e pescoço apresenta-se principalmente em decorrência de um efeito adverso da terapia medicamentosa com alguns tipos de drogas antirreabsortivas e antiangiogênicas, gerando uma Osteonecrose dos Maxilares Associados ao uso de Medicamentos (OMAM)¹.

2.1 Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM)

Em 2003, o cirurgião norte-americano Marx relatou e descreveu pela primeira vez a OMAM, sendo a classe de osteonecrose descoberta mais recentemente¹⁸. Foi nomeada inicialmente de “Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de Bifosfonatos” (OMAB) devido a sua relação com o uso da classe de medicamentos antirreabsortivos chamados bisfosfonatos, tanto orais (alendronato, ibandronato e risedronato) quanto intravenosos (pamidronato e ácido zoledrônico)¹⁹.

Em 2014, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) recomendou a substituição do termo OMAB para “Osteonecrose dos maxilares associados ao uso de medicamentos”¹, pelo fato do aumento no número de casos da osteonecrose dos maxilares associados a outros fármacos

antirreabsortivos, como o denosumab²⁰, e antiangiogênicos, como o bevacizumab²¹, sunitinib²², sorafenib²³, imatinib²⁴ e ziv-aflibercept²⁵, e não somente aos bifosfonatos.

Esses medicamentos têm sido utilizados para controle e tratamento de diversas doenças, tais como: osteopenia e osteoporose²⁶, hipercalcemia associada à disseminação óssea de neoplasias malignas, especialmente mieloma múltiplo e câncer metastático para o osso²⁷, displasia fibrosa²⁸, doença de Paget²⁹ e osteogênese imperfeita³⁰.

A sua etiopatogenia ainda não é totalmente esclarecida, mas acredita-se que os bisfosfonatos atuam se ligando à hidroxiapatita óssea, inibindo especificamente a atividade de osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea. Consequentemente, a remodelação óssea (*turnover*) é reduzida, levando a um aumento da densidade mineral óssea e uma redução do cálcio sérico. Com isso, o tecido ósseo apresenta dificuldades nas situações em que se exige o seu reparo, levando à necrose e possíveis quadros de infecção³¹.

Dentre os medicamentos citados, o grupo dos bisfosfonatos são os mais frequentemente associados a osteonecrose dos maxilares. Eles apresentam um longo tempo de retenção nos tecidos ósseos, fazendo com que seus efeitos perdurem por alguns anos mesmo após a interrupção do tratamento³².

O diagnóstico clínico da OMAM foi definido pela AAOMS seguindo três condições obrigatórias: presença de área de exposição óssea ou fístula intra ou extra-oral persistente por 8 semanas ou mais, em pacientes sem história prévia de radioterapia e que foram ou estão sob tratamento com anti-reabsortivos e/ou agentes antiangiogênicos¹.

Sua epidemiologia ainda não é bem estabelecida, sendo variável dependendo do estudo e do tipo de medicação, mas acredita-se que em média 0,1% dos pacientes que fazem uso oral de bifosfonatos podem desenvolver a OMAM e os de uso endovenoso a estimativa é de 0,8 a 12%³³, sendo considerada uma doença rara, porém potencialmente severa, afetando significativamente na qualidade de vida desses pacientes⁴.

Esse tipo de osteonecrose ocorre mais frequentemente associadas a um trauma, após exodontias, instalação de implantes ou próteses mal adaptadas³⁴, ou ainda, relacionadas a um agente infeccioso, como a infecção periodontal ou endodôntica³⁵. Porém, em alguns casos pode haver um desenvolvimento espontâneo da lesão, no qual não há uma causa evidente³⁶. Nestes casos a

repressão da proliferação dos queratinócitos no epitélio oral causada pelo medicamento é o possível colaborador da contaminação óssea³³. Além disso, outros fatores como o tempo de administração, a dose e a via de uso destes medicamentos estão intimamente ligados ao risco de desenvolvimento da OMAM³⁰.

Clinicamente, a OMAM acomete mais a região posterior de mandíbula, podendo apresentar ou não sintomatologia dolorosa local, áreas de ulcerações em mucosa, edema e secreções purulentas, mobilidade dentária, parestesia, exposição óssea ou fístulas mucosas ou cutâneas³⁷.

A fim de direcionar as diretrizes de tratamento e coletar dados para avaliar o prognóstico dos pacientes, a AAOMS propôs um sistema de estadiamento da OMAM, no qual foi dividida em cinco fases, melhor descritos na tabela 2.1^{1,36}.

Tabela 2.1 – Classificação dos estágios da Osteonecrose dos Maxilares associados ao uso de Medicamentos segundo a AAOMS (2014)

Fases	Descrição
Em risco	Nenhum osso necrótico aparente em pacientes que foram tratados com medicamentos antirreabsortivos/antiangiogênicos orais ou intravenosos
Estágio 0	Achados e sintomas clínicos inespecíficos, como dor no maxilar ou osteosclerose, mas nenhuma evidência clínica de osso exposto
Estágio 1	Osso exposto / necrótico em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção
Estágio 2	Osso exposto / necrótico associado à infecção como evidenciado por dor e eritema na região do osso exposto com ou sem drenagem purulenta
Estágio 3	Osso exposto / necrótico em pacientes com dor, infecção e um ou mais dos seguintes: fratura patológica, fístula extra-oral ou osteólise que se estende até a borda inferior ou piso sinusal

Nos achados histopatológicos, a OMAM apresenta áreas de osso necrótico, com canais de Havers e canais de Volkmann vazios no osso compacto, e ausência de todos os elementos e produtos celulares normais nos espaços medulares do osso esponjoso, como osteoclastos e vasos sanguíneos³⁸. Alguns autores também

relatam a eventual presença de um infiltrado inflamatório nos espaços intra-trabeculares e de alguns microorganismos, como o *Actinomyces*, na superfície óssea^{9,11,21}.

O tratamento da osteonecrose dos ossos maxilares é determinado de acordo com o estágio, gravidade dos sintomas, comprometimento funcional e prognóstico geral da doença³⁹. Entretanto, os protocolos de tratamento ainda são bastante discutidos na literatura, variando desde tratamentos mais conservadores, com uso de bochechos com clorexidina a 0,12% nos casos em que a exposição óssea é assintomática (estágio 1), ou antibióticoterapia quando há relatos de dor com evidência clínica de sinais de infecção (estágio 2), a procedimentos mais invasivos com debridamento no local da lesão ou cirurgias de ressecção da área afetada pela osteonecrose (estágio 3)⁴⁰.

Portanto, os esforços devem ser voltados para a prevenção da doença, garantindo que os pacientes estejam em boa forma e assegurando que qualquer procedimento odontológico invasivo seja realizado antes de se iniciar o tratamento com esses medicamentos⁴¹. Além disso, recorrer a possíveis informações que os exames de imagem podem fornecer aos pacientes em estágios iniciais da doença (em risco ou estágio 0)⁴².

2.2 Exames de imagem e medicamentos antirreabsortivos

Os exames complementares como a radiografia panorâmica (RP), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RMN) e cintilografia óssea, são modalidades de imagens relatadas na literatura como possíveis auxiliares no acompanhamento dos pacientes que fazem uso de medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos e no diagnóstico dos casos de osteonecroses dos maxilares associadas a medicamentos⁴³.

De acordo com a AAOMS, os pacientes que fazem uso de medicamentos antirreabsortivos ou que apresentam suspeita de osteonecrose sem exposição óssea, mas com sintomas inespecíficos, podem apresentar alguns achados radiográficos importantes como: perda ou reabsorção óssea alveolar não atribuível à doença periodontal crônica, alterações no padrão trabecular, persistência de osso

não remodelado nas cavidades pós exodontias, regiões de osteoesclerose envolvendo o osso alveolar e/ou osso circundante, espessamento do ligamento periodontal e da lâmina dura¹. Entretanto, alguns estudos não conseguiram afirmar a relação direta desses achados radiográficos como previsores da OMAM⁴².

A RP é um exame amplamente utilizado pelos profissionais como uma ferramenta na avaliação inicial e acompanhamento das osteonecroses, uma vez que fornece uma imagem geral envolvendo toda extensão dos ossos maxilares, além de estruturas adjacentes como a fossa nasal e os seios maxilares, apresentando uma dose de exposição à radiação reduzida ao paciente em comparação a exames tridimensionais³⁴. Porém, por se tratar de uma projeção bidimensional, a RP sofre de várias limitações, como ampliação, superposição, deturpação e distorção de estruturas⁴⁴.

Os achados radiográficos encontrados na RP são inespecíficos, sendo mais evidentes quando há um decréscimo de 30-50% na densidade mineral óssea, ou seja, quando o envolvimento ósseo é mais significativo⁴³.

Na OMAM, as RP podem avaliar o aumento da densidade trabecular, com sinais radiopacos compatíveis com osteoesclerose difusa e/ou sinais radiolúcidos compatíveis com osteólise, espessamento da lâmina dura e do canal mandibular, além de região de alvéolo não cicatrizável após extração dentária⁴⁵. Em uma fase mais avançada, áreas de osso com aspeto mosqueado ou sequestro ósseo e formação de osso periosteal, idênticas as presentes na osteomielite, também podem ser identificadas nesse tipo de exame⁴⁴.

Radiografias periapicais também se mostram úteis na avaliação mais detalhada do espessamento da lâmina dura, alargamento do ligamento periodontal e da densidade do trabeculado ósseo, além de fornecer informações acerca de lesões cariosas, doença periodontal ou periapical, que são importantes fatores de risco das osteonecroses^{35,45}.

No entanto, se a informação de diagnóstico é ambígua ou requer uma investigação mais detalhada da saúde dentária e óssea, é necessária uma imagem mais avançada, como a Tomografia Computadorizada⁴⁶.

A TC convencional e sua alta resolução permite observar áreas hiperdensas compatíveis com esclerose óssea, além de regiões hipodensas compatíveis com osteólise, espessamento da lâmina dura, reação do periósteo, sequestro ósseo e fraturas da mandíbula, sendo possível avaliar melhor a extensão da lesão, além de

melhor visualização do trabeculado ósseo e sua densidade, uma vez que o exame fornece uma imagem tridimensional e permite a mensuração dos tons de cinza da imagem através da escala Hounsfield (HU)².

Estudos tanto em animais quanto em humanos tem mostrado que a escala HU pode ser interessante para a avaliação de densidade óssea, evidenciando um aumento significativo da densidade óssea de pacientes que utilizam medicamentos como os bisfosfonatos por longos períodos, podendo servir de guia para a avaliação da condição óssea desses pacientes previamente a procedimentos odontológicos invasivos⁶⁻⁸.

Outro diferencial desta modalidade é a possibilidade de se ter uma representação da janela de tecido mole do paciente, diferente da tomografia computadorizada por feixe cônico, permitindo avaliar possíveis propagações da inflamação com áreas de edema em torno dos maxilares⁴⁷.

A TC e a RMN são considerados exames importantes principalmente na avaliação da extensão das lesões, já as cintilografias ósseas, bem como a ressonância magnética, podem ser úteis na detecção de osteonecrose subclínica, quando o osso não está exposto^{34,48}. Entretanto, a cintilografia não possui especificidade, tendo baixa resolução e a RMN apresenta um custo financeiro elevado para o paciente em comparação a TC^{39,48}.

3 PROPOSIÇÃO

Avaliar a radiodensidade óssea, a partir do exame de tomografia computadorizada helicoidal, de pacientes submetidos a medicamentos antirreabsortivos, em diferentes frequências de uso (mensal, trimestral e semestral), e comparar aos valores de densidade óssea de pacientes controle. E com isso, encontrar informações no exame tomográfico que possam guiar o radiologista e o clínico no acompanhamento dos pacientes submetidos a terapia antirreabsortiva, auxiliando na previsibilidade de possíveis casos de osteonecrose dos maxilares associados à medicamentos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Este estudo é caracterizado por ser do tipo transversal, individual, observacional, descritivo e de caráter retrospectivo. Os dados e as imagens do grupo experimento foram coletados e obtidos a partir de todos os pacientes diagnosticados ou em risco de desenvolver a osteonecrose dos maxilares associado a medicamentos em região de mandíbula e/ou maxila por fazerem uso de medicamentos antirreabsortivos, atendidos no serviço de Estomatologia do Hospital A.C. Camargo Cancer Center (São Paulo - SP, Brasil) no período de janeiro de 2016 até junho de 2019.

4.2 Aspectos éticos

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) sob o parecer nº2.340.492 datado de 20 de outubro de 2017 (Anexo A), e pelo CEP da Fundação Antônio Prudente do A.C. Camargo Cancer Center sob o parecer nº2.472.065 datado de 23 de janeiro de 2018 (Anexo B). O estudo foi aprovado no exame de qualificação, corrido em 29 de agosto de 2018, pela banca examinadora.

4.3 Casuística

Para a coleta dos pacientes do grupo experimento, utilizou-se o no sistema de buscas de prontuários do hospital (Sistema Recruit), no qual foram encontrados cerca de 497 pacientes a partir do termo “CID10 M87”, referente a “Ostenecrose” de acordo com a lista da Classificação Internacional de Doenças e Problemas

Relacionados à Saúde (CID 10) da Organização Mundial da Saúde (OMS). Destes, 144 prontuários se referiam a pacientes com risco ou lesões de osteonecrose na região dos maxilares. Entretanto, verificando o sistema de banco de imagens do hospital (Software Care Stream Vue Pacs) notou-se que destes, 78 casos apresentaram exame de imagem tomográfico realizado no hospital. Após a avaliação de cada exame, aplicando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos no projeto do estudo, 31 destes pacientes foram incluídos na pesquisa.

Para a coleta dos pacientes do grupo controle, utilizaram-se os termos “CID10 C10” e “CID10 C02”, referentes a “Neoplasia maligna da orofaringe, não especificada” e “Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da língua” respectivamente, de acordo com a lista da CID 10 da OMS. Após a avaliação dos pacientes, aplicando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos no projeto do estudo, e da disponibilidade de exames de imagem tomográfica da região de cabeça e pescoço, 37 pacientes controles pareados por sexo e idade com o grupo experimento foram incluídos para a pesquisa.

4.4 Critérios de inclusão

Para a seleção dos pacientes portadores de OMAM, os sujeitos devem satisfazer os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes que utilizaram algum medicamento antirreabsortivo ou antiangiogênicos;
- Pacientes que apresentam exame de imagem tomográfica da região de cabeça e pescoço;

E para a seleção dos indivíduos controles, os sujeitos participantes devem satisfazer os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes que realizaram exame de tomografia computadorizada helicoidal para avaliação em maxila e não possuem lesões ou deformidades ósseas em mandíbula e vértebra;

- Pacientes que não utilizaram ou usam algum medicamento antirreabsortivo ou antiangiogênico.

4.5 Critérios de exclusão

Foram eliminados da seleção de participantes da pesquisa os pacientes que apresentaram um dos critérios de exclusão:

- Pacientes que realizaram tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço;
- Pacientes com evidência ou histórico de tumor remanescente ou recorrência tumoral na região de mandíbula ou vértebras cervicais;
- Pacientes com lesões de osteonecrose próximas as porções da base da mandíbula ou fraturas patológicas na região de mandíbula ou vértebras cervicais;
- Pacientes com informações e dados de prontuário ausentes ou incompletos;
- Pacientes que apresentaram qualquer condição que possa influenciar na sua densidade óssea sistêmica (osteopenia, osteoporose, mieloma múltiplo, etc).

4.6 Análise dos prontuários

Após a seleção dos pacientes, a coleta das informações necessárias para o estudo foi obtida a partir de prontuários eletrônicos presentes no sistema de gestão hospitalar e ambulatorial do hospital AC Camargo Cancer Center (Software PARA - Gerenciamento ambulatorial do sistema MV2000i - Gestão Hospitalar, Porto Alegre - RS, Brasil), seguindo a ficha padronizada e desenvolvida para este trabalho presente no Apêndice A.

Os dados demográficos (idade, data de nascimento, gênero, cor e nacionalidade), a condição sistêmica (doenças sistêmicas, medicamentos em uso e hábitos), a condição oral (higiene oral e histórico de mucosite), o quadro oncológico (tipo de tumor, região do tumor, presença de metástase, classificação do tumor TMN ou EC, data do diagnóstico, antecedentes familiares e situação atual), as informações sobre a medicação antirreabsortiva/antiangiogênica (tipo de medicamento, dose, via de administração e tempo de uso) e os detalhes sobre os casos de osteonecrose dos maxilares associados a medicamentos (região acometida, data do diagnóstico, tempo de evolução, estadiamento, fatores causais, sintomas, fístula, avaliação odontológica prévia, tratamento, resposta ao tratamento e acompanhamento) foram coletados dos prontuários eletrônicos.

Neste estudo, o estadiamento das lesões de OMAM foi definido a partir da classificação proposta pela *Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais - AAOMS (2014)* exposto na tabela 2.1.

4.7 Análise da densidade óssea

Os arquivos DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) para este estudo foram coletados de exames pré-existentes e solicitados pelo profissional médico oncologista durante o atendimento e acompanhamento desses pacientes. A análise de densidade óssea foi realizada a partir das imagens de tomografia computadorizada helicoidal mensuradas através da escala Hounsfield Unit (HU).

As tomografias computadorizadas multislice foram adquiridas pelo serviço de radiologia do hospital, no qual foi utilizado o equipamento Brilliance 64 CT Big Bore Radiology (Philips – Varginha, MG, Brasil). As imagens foram analisadas usando um software de processamento de imagem específico para este tipo de exame (OsiriX MD versão 10.0.1 para MacOS, Pixmeo Sarl, Genebra, Suíça).

Para a análise de densidade foram escolhidas e padronizadas duas áreas em regiões de interesse (ROI – Regions of interest) de tecidos saudáveis, ou seja, que não apresentavam lesões de necrose óssea, um corte na porção inferior da mandíbula e outro corte na vértebra cervical áxis (C2) dos pacientes submetidos ao tratamento medicamentoso antirreabsortivo (grupo experimento).

Para determinar a ROI e a densidade óssea na região da mandíbula foi estabelecido o seguinte protocolo:

- **Passo 01** - Alinhar 3 pontos da base da mandíbula: um ponto único na região anterior da linha média, na altura da sínfise mandibular no corte sagital e axial, e dois pontos simétricos na região posterior bilateral na base da mandíbula na altura do início do trígono retromolar no corte coronal, o plano formado pelos três pontos deve estar paralelo ao solo.

Figura 4.1 - Primeiro passo: alinhar 3 pontos da base da mandíbula paralelos ao solo.

- **Passo 02** - No corte sagital, medir 6 mm verticalmente no sentido superior a partir da borda externa da cortical da base da mandíbula.

Figura 4.2 - Segundo passo: marcação de 6 mm no sentido superior.

- **Passo 03** - Alinhar o corte axial na altura de 6 mm, permanecendo com o corte paralelo ao solo.

Figura 4.3 - Terceiro passo: elevar o plano axial na altura de 6 mm a partir da base da mandíbula.

- **Passo 04** - Delimitar o contorno de toda a mandíbula no corte axial, gerando um valor médio, mediana, valor máximo e mínimo da escala Hounsfield.

Figura 4.4 - Quarto passo: desenhar os limites do osso da mandíbula.

Para determinar a ROI e a densidade óssea na região da vértebra cervical áxis foi estabelecido o seguinte protocolo:

- **Passo 01** - Alinhar 4 pontos da base da vértebra cervical áxis: com a vértebra posicionada na linha média pelo corte axial, alinhar o plano horizontal nos pontos mais inferiores da base do corpo da vértebra através dos cortes coronal e sagital, o plano formado pelos quatro pontos deve estar paralelo ao solo.

Figura 4.5 - Primeiro passo: alinhar os 4 pontos da base do corpo da vértebra paralelos ao solo.

- **Passo 02** - No corte sagital, medir 3 mm verticalmente no sentido superior a partir da borda externa da cortical da base da vértebra cervical áxis.

Figura 4.6 - Segundo passo: marcação de 3 mm no sentido superior.

- **Passo 03** - Subir o corte axial na altura de 3 mm, permanecendo com o corte paralelo ao solo.

Figura 4.7 - Terceiro passo: elevar o plano axial na altura de 3 mm a partir da base do corpo da vértebra.

- **Passo 04** - Delimitar o contorno de todo o corpo da vértebra cervical áxis no corte axial, gerando valores médio, mediana, valor máximo e mínimo da escala Hounsfield.

Figura 4.8 - Quarto passo: desenhar os limites do osso do corpo da vértebra.

Os valores obtidos pela ferramenta ROI foram comparados entre os pacientes do grupo experimento e controle. Devido as alterações ósseas fisiológicas no decorrer do tempo e as diferenças biológicas entre homens e mulheres, os grupos experimento e controle foram pareados por sexo e idade.

Cada volume de imagem do grupo experimento e do grupo controle foi avaliado separadamente por dois profissionais, um radiologista oral e um estomatologista, previamente calibrados quanto aos parâmetros metodológicos utilizados para as análises de densidade óssea da mandíbula e vértebra, a fim de se verificar a reprodutibilidade da metodologia utilizada (avaliação inter-examinador). Após duas semanas, o mesmo processo de análise com os mesmos exames tomográficos foi repetido pelos dois examinadores, a fim de se verificar a repetibilidade do método utilizado (avaliação intra-examinador). Quaisquer desentendimentos durante a análise foram resolvidos em consenso entre os dois avaliadores.

4.8 Análise estatística

A análise descritiva das variáveis qualitativas foi apresentada na sua distribuição de frequência absoluta (n) e relativa (%).

Para verificar a validade de reprodutibilidade e repetibilidade foi utilizado o teste de coeficiente de correlação interclasse (ICC).

Para as análises quantitativas, foram utilizadas as medidas resumo, como a média e mediana, e medidas de dispersão, como o desvio padrão e variância, respectivamente.

Para as análises de densidade óssea foram realizados testes para verificar a normalidade da amostra, definindo quando utilizar testes comparativos para amostras paramétricas (teste T) ou para amostras não-paramétricas (teste de Mann Whitney).

Valores de $p < 0,05$ foram considerados como indicativos de significância estatística. As análises foram realizadas por meio do software IBM SPSS Statistics version 20 (IBM Corporation – Chicago, Estados Unidos).

5 RESULTADOS

Amostras de 68 pacientes foram incluídas neste estudo e distribuídas em dois grupos: 31 pacientes submetidos a terapia medicamentosa antirreabsortiva no grupo experimento e 37 indivíduos que nunca utilizaram essas medicações no grupo controle. Os dados demográficos (idade, gênero, cor e nacionalidade) dos pacientes do grupo experimento incluídos na pesquisa estão apresentados na tabela 5.1.

Tabela 5.1 - Dados demográficos dos pacientes do grupo experimento

N	Idade	Gênero	Cor	Nacionalidade
1	50	F	Branca	Chilena
2	58	F	Branca	Brasileira
3	71	F	Branca	Brasileira
4	52	F	Branca	Brasileira
5	67	F	Branca	Brasileira
6	57	F	Parda	Brasileira
7	54	F	Parda	Brasileira
8	65	F	Parda	Brasileira
9	58	F	Branca	Brasileira
10	63	F	Branca	Brasileira
11	47	F	Branca	Brasileira
12	77	F	Branca	Brasileira
13	67	F	Branca	Brasileira
14	55	F	Branca	Brasileira
15	77	F	Branca	Brasileira
16	51	F	Branca	Brasileira
17	56	F	Parda	Brasileira
18	43	F	Branca	Brasileira
19	75	F	Branca	Brasileira
20	59	F	Branca	Brasileira
21	60	M	Branco	Brasileiro
22	79	M	Branco	Brasileiro
23	64	M	Branco	Brasileiro
24	44	M	Pardo	Brasileiro
25	66	M	Branco	Brasileiro
26	85	M	Branco	Brasileiro
27	66	M	Pardo	Brasileiro
28	40	M	Branco	Brasileiro
29	80	M	Branco	Português
30	69	M	Branco	Brasileiro
31	39	M	Pardo	Brasileiro

Em relação aos parâmetros de sexo e idade, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados, sendo assim os grupos foram considerados pareados por estas características (tabela 5.2). Houve um predomínio do sexo feminino, numa proporção aproximada de 2:1.

Tabela 5.2 – Relação sexo e idade entre os grupos experimento e controle

Características		Experimento (N=31)	Controle (N=37)	Valor-P
Idade	Média	60.6	60.4	0.46*
	Variação	37-84	40-86	
Sexo	Feminino (%)	20 (64%)	23 (62%)	0.42
	Masculino (%)	11 (36%)	14 (38%)	

*Teste estatístico t-Student para amostras independentes

Os dados do quadro oncológico, como o tipo do tumor, metástase, TNM, estadiamento do câncer, data do diagnóstico e antecedentes familiares dos pacientes incluídos na pesquisa das pacientes do sexo masculino do grupo experimento estão apresentados na tabela 5.3.

Tabela 5.3 – Quadro oncológico das pacientes do sexo masculino do grupo experimento

Tumor	Metastase	TNM	EC	Data do Diagnóstico	Antecedentes Familiares
CA de próstata	Ossos e pulmões	-	IV	02/04/2014	Pai (CA pele)
CA de próstata	Osso	T3bN1M1b	IV	01/02/2011	Irmão (CA prostata)
CA de próstata	Ossos e linfonodos	T3bN0M1	III	16/12/2009	Nega
CA de próstata	Ossos, fígado e pulmão	-	-	01/01/2000	Nega
CA de próstata	Osso e linfonodos	T3bN1M1b	IV	07/10/2014	Nega
CA de próstata	Nenhum	T2N0M0	II	01/10/2010	Irmão (CA prostata)
CA de próstata	Osso	-	IV	01/08/2013	Pai (CA Próstata)
CA de células renais	Pulmão e Osso	-	IV	01/06/2016	Nega
CA de próstata	Ossos	T1cN0M1	IV	01/01/2013	Nega
CA de próstata	Osso	T3bNxM1	IV	01/06/2010	Irmã (CA de mama)
CA de próstata	Osso e Fígado	T4N1M1	IV	03/11/2017	Nega

Os dados do quadro oncológico como o tipo do tumor, metástase, TNM, estadiamento do câncer, data do diagnóstico e antecedentes familiares dos pacientes incluídos na pesquisa das pacientes do sexo feminino do grupo experimento estão apresentados na tabela 5.4.

Tabela 5.4 – Quadro oncológico das pacientes do sexo feminino do grupo experimento

Tumor	Metastase	TNM	EC	Data do Diagnóstico	Antecedentes Familiares
CA de mama	Cérebro e Ossos	T2N1M1	IV	18/12/2012	Avó materno (CA Vagina)
CA de mama	Linfonodo e Ossos	cT2cN0M1	IV	16/03/2016	Avô (CA Prostata)
CA de mama	Nenhum	T1bN0Mx	IA	01/02/2015	Tia parterno (CA mama)
CA de mama	Hepático e Ossos	SEM INFO	IV	17/12/2001	Nega
CA de mama	Linfonodo e Ossos	TxNxM1	IV	17/11/2010	Nega
CA de mama	Linfonodo e Ossos	pT2pN1b	-	01/01/2013	Irmã (CA de mama)
CA de mama	Fígado e Ossos	SEM INFO	IV	01/09/2003	Nega
CA de fígado	Ossos	T3N0M1	IV	01/04/2008	Pai (CA de Prostata)
CA de mama	Nenhum	SEM INFO	-	01/01/2004	Nega
CA de mama	Linfonodo, Fígado e Ossos	pT2N3a	IV	01/11/2011	Nega
CA de mama	Ossos	SEM INFO	IV	01/08/2013	Nega
CA de mama	Fígado e Ossos	SEM INFO	II	01/08/2009	Nega
CA de mama	Ossos	T3N1M1	IV	01/06/2006	Nega
CA de mama	Ossos	T2N0M1	IV	01/02/2012	Nega
CA de mama	Ossos	pT1bN0	IV	01/11/2015	Nega
CA de mama	Nenhum	T2N1M1	IV	01/12/2013	Nega
CA de mama	Nenhum	SEM INFO	-	02/10/2016	Nega
CA de mama	Fígado e Ossos	T2N1M1	IV	01/07/2010	Nega
CA de mama	Pele axilar	t1cN0M1	IV	01/08/2015	Tia parterno (CA mama)
CA de mama	Nenhum	T1N1M0	II	31/03/2008	Nega

Os dados de condição sistêmica (doença de base, medicamentos em uso e hábitos) dos pacientes do grupo experimento incluídos na pesquisa estão apresentados na tabela 5.5. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi a doença de base mais comum no grupo experimento (48%), seguidos pela dislipidemia (29%),

diabetes mellitus do tipo II (DMII) (16%), hipotireoidismo (16%), depressão (13%) e artrite reumatoide (3%). Já 29% dos pacientes negaram quaisquer doenças de base no prontuário. Com relação aos hábitos, 35.4% dos pacientes relatou histórico de tabagismo.

Tabela 5.5 – Quadro de condição sistêmica do grupo experimento

N	Doenças	Medicamentos em uso	Hábitos
1	DMII, Dislipidemia	Metformina, Trezol e Tamoxifeno	Nega
2	HAS	Aradois H	Nega
3	Hipotireoidismo e depressão	Adera, Levotiroxin, Sertralina	Nega
4	HAS, DMII, Dislipidemia e Hipotireoidismo	Artovastatina e Levotirosina	Tabagista
5	HAS e Artrite Reumatóide	Losartana, Atenolol e Tamoxifeno	Nega
6	HAS, Dislipidemia e Hipotireoidismo	Atenolol, Aradois	Nega
7	Depressão	Gabapentina	Nega
8	Hipotireoidismo	Levotiroxina	Nega
9	Nega	Nega	Nega
10	HAS e DMII	Metadona	Tabagista
11	Nega	Nega	Nega
12	HAS e Dislipidemia	Previctal e Arcoxia	Nega
13	Nega	Nega	Nega
14	Depressão	Venlafaxina	Tabagista
15	HAS e Hipotireoidismo	Puran T4 e Exemestano	Nega
16	Depressão	Clonazepam	Tabagista
17	HAS	Losartana	Tabagista
18	HAS	Losartana	Nega
19	HAS e DMII	Losartana e Atorvastatina	Nega
20	Nega	Nega	Tabagista
21	HAS, DMII e Dislipidemia	Sinvastatina, AAS, Atenolol, Metformina	Tabagista
22	HAS	Losartana	Nega
23	HAS e Dislipidemia	Losartana, Sinvastatina	Nega
24	Nega	Nega	Nega
25	Nega	Nega	Tabagista
26	HAS e Dislipidemia	Atorvastatina e Losartana	Nega
27	Nega	Nega	Nega
28	Nega	Nega	Tabagista
29	HAS e Dislipidemia	Losartana, Sinvastatina	Tabagista
30	Dislipidemia	Sinvastatina	Nega
31	Nega	Zolpiden	Tabagista

Em relação a condição oral, grande parte dos pacientes do grupo experimento apresentou uma higiene oral satisfatória (80.6%) ao passar nos atendimentos do serviço de estomatologia do hospital (gráfico 5.1). Já o histórico de mucosite oral durante e após o tratamento oncológico foi presente apenas em 2 casos (6%) do grupo experimento.

Gráfico 5.1 – Taxa da condição de higiene do grupo experimento

Todos os pacientes do grupo experimento fizeram uso do mesmo tipo de medicamento antirreabsortivo: Ácido Zoledrônico na dose de 4mg por via de administração intravenosa (IV).

A frequência da aplicação da medicação varia em três protocolos: mensal, trimestral ou semestral. O tempo de aplicações variou de 6 meses a 6 anos de uso contínuo (tabela 5.6).

Tabela 5.6 – Dados da medicação antirreabsortiva utilizada pelo grupo experimento

N	Tipo	Dose	Via	Frequência	Tempo de uso
1	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	2 anos
2	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	1 ano
3	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	6 meses
4	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Trimestral	3 anos e meio
5	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Trimestral	3 anos
6	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Trimestral	5 anos
7	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	2 anos
8	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Trimestral	4 anos
9	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Semestral	1 ano e meio
10	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Trimestral	3 anos
11	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Trimestral	5 anos
12	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Trimestral	3 anos
13	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	6 meses
14	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	1 ano
15	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	1 ano e meio
16	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Semestral	1 ano
17	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	1 ano
18	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Trimestral	3 anos
19	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Semestral	1 ano e meio
20	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	1 ano
21	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	1 ano
22	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	2 anos
23	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	1 ano
24	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	1 ano
25	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	1 ano e meio
26	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Trimestral	6 anos
27	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Trimestral	4 anos
28	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	2 anos
29	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	2 anos
30	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Trimestral	5 anos
31	Ácido Zoledrônico	4 mg	IV	Mensal	2 anos

Dentre os pacientes incluídos nesta pesquisa que foram submetidos a terapia medicamentosa com bifosfonato, 74.2% desenvolveram um quadro de osteonecrose dos maxilares associados a medicamentos. Em relação ao estadiamento da OMAM temos 25.8% dos casos classificados em risco e/ou estágio 0, 29.1% no estágio 1 e 45.1% no estágio 2. Os pacientes que apresentavam estágio 3 foram removidos da pesquisa seguindo os critérios de exclusão (tabela 5.7).

Tabela 5.7 – Dados da osteonecrose dos maxilares associados a medicamentos

N	Região	Estadiamento
1	Maxila posterior esquerda	Estágio 2
2	Mandíbula posterior direita	Estágio 1
3	Mandíbula posterior direita	Estágio 1
4	Palato Duro e Maxila anterior	Estágio 2
5	Maxila anterior	Estágio 2
6	Mandíbula posterior esquerda	Estágio 1
7	Maxila posterior esquerda	Estágio 2
8	Maxila anterior	Estágio 2
9	Maxila posterior esquerda	Estágio 1
10	Mandíbula posterior esquerda	Estágio 2
11	Nenhum	Em risco / Estágio 0
12	Mandíbula anterior	Estágio 2
13	Maxila anterior	Estágio 1
14	Mandíbula posterior esquerda	Estágio 2
15	Mandíbula esquerda	Estágio 2
16	Maxila posterior direita	Estágio 2
17	Nenhum	Em risco / Estágio 0
18	Mandíbula posterior direita	Estágio 1
19	Nenhum	Em risco / Estágio 0
20	Mandíbula anterior	Estágio 2
21	Mandíbula anterior	Estágio 1
22	Mandíbula posterior esquerda	Estágio 2
23	Mandíbula anterior	Estágio 1
24	Nenhum	Em risco / Estágio 0
25	Nenhum	Em risco / Estágio 0
26	Mandíbula anterior	Estágio 2
27	Maxila posterior direita	Estágio 2
28	Nenhum	Em risco / Estágio 0
29	Mandíbula posterior bilateral	Estágio 1
30	Nenhum	Em risco / Estágio 0
31	Nenhum	Em risco / Estágio 0

A taxa de casos de processo fistuloso intra-oral presente no grupo experimento e a taxa de avaliação odontológica prévia em pacientes submetidos ao medicamento antirreabsortivo estão representados nos gráficos 5.2 e 5.3, respectivamente.

Gráfico 5.2 – Taxa de fístula intra-oral

Gráfico 5.3 – Taxa de avaliação odontológica prévia a OMAM

As exodontias foram os maiores fatores que levaram ao início das lesões de necrose óssea, seguido dos traumas causados principalmente por próteses parciais removíveis (PPR) e próteses totais (PT) desadaptadas. Outros fatores como instalação de implante e origem espontânea também foram relatadas (gráfico 5.4).

Gráfico 5.4 – Fatores iniciadores da OMAM

Os sintomas relatados pelos pacientes que desenvolveram osteonecrose dos maxilares na data da consulta de diagnóstico estão representados no gráfico 5.5.

Gráfico 5.5 – Sintomas presentes nos pacientes com OMAM

Em relação ao tratamento proposto para os casos de OMAM, todos os casos foram submetidos a antibióticoterapia com Clindamicina ou Metronidazol e debridamento cirúrgico da região afetada.

Todos os casos responderam positivamente ao tratamento proposto, apresentando reparo da ferida cirúrgica sem sinais de necrose. Apenas um caso apresentou complicação transoperatória de comunicação buco-sinusal, e outro caso apresentou como complicação uma parestesia regional pós operatória.

O tempo de acompanhamento pós operatório destes casos variou de 3 meses a 2 anos, apenas quatro casos tiveram menos de 3 meses de acompanhamento devido ao óbito destes pacientes. E 22.5% dos pacientes foram a óbito até o período final deste estudo.

As datas de diagnóstico dos casos de OMAM e as datas dos exames de TC helicoidais realizados estão mostradas na tabela 5.8.

Tabela 5.8 – Datas do diagnóstico da OMAM e da realização da TC

N	Data do Diagnóstico	Data do exame	N	Data do Diagnóstico	Data do exame
1	12/05/2017	24/11/2018	17	-	15/05/2018
2	01/08/2016	10/07/2017	18	18/04/2017	19/04/2017
3	19/10/2016	28/10/2016	19	-	13/05/2019
4	15/03/2017	15/03/2017	20	28/07/2016	18/09/2016
5	06/02/2015	23/02/2015	21	09/11/2016	15/11/2016
6	01/12/2017	21/09/2018	22	01/10/2013	12/06/2018
7	24/08/2016	30/08/2016	23	13/05/2016	13/05/2016
8	07/06/2016	05/12/2016	24	-	05/10/2017
9	01/05/2017	02/09/2017	25	-	08/08/2019
10	25/10/2016	10/01/2017	26	26/11/2017	11/12/2017
11	-	12/11/2018	27	24/09/2018	10/10/2018
12	27/01/2016	25/08/2016	28	-	20/01/2019
13	20/07/2016	10/03/2017	29	28/10/2016	08/02/2018
14	01/10/2017	26/10/2017	30	01/07/2017	28/07/2017
15	08/01/2016	27/01/2016	31	-	05/08/2018
16	25/07/2016	04/10/2017			

Os valores da média e mediana da escala Hounsfield (HU) adquiridos após a análise da densidade óssea da mandíbula pelos dois profissionais avaliadores no primeiro e no segundo momento (2 semanas depois) do grupo experimento e controle podem ser visualizados na tabela 5.9 e tabela 5.10, respectivamente.

Tabela 5.9 – Valores HU da mandíbula do grupo experimento

N	AV 01 - OBS 01		AV 01 - OBS 02		AV 02 - OBS 01		AV 02 - OBS 02		VALORES MÉDIOS	
	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA
1	906,015	924,750	906,320	926,797	1,024,645	1,104,824	930,929	959,535	941,977	978,977
2	901,004	761,180	893,220	746,852	1,111,905	1,328,215	976,026	978,168	970,539	953,604
3	883,507	816,281	883,395	808,426	876,842	794,680	881,262	816,281	881,252	808,917
4	987,395	843,781	1,004,029	870,363	961,407	778,352	974,733	833,559	981,891	831,514
5	823,107	742,000	824,052	709,000	736,046	550,000	729,945	537,000	778,288	634,500
6	1,158,867	1,234,426	1,155,328	1,230,332	1,147,458	1,209,852	1,155,257	1,232,379	1,154,228	1,226,747
7	1,083,838	1,082,000	1,089,622	1,089,000	1,026,164	979,000	1,081,887	1,068,000	1,070,378	1,054,500
8	965,962	902,656	983,740	943,617	889,970	706,051	918,120	794,113	939,448	836,609
9	749,859	494,668	745,049	484,469	746,772	539,539	678,990	372,289	730,168	472,741
10	851,607	663,000	871,594	681,000	1,007,411	930,000	901,904	724,000	908,129	749,500
11	990,329	962,273	1,002,145	976,602	1,144,668	1,363,492	1,196,746	1,439,230	1,083,472	1,185,399
12	992,369	1,028,805	1,013,061	1,049,258	1,021,027	1,030,852	986,864	1,020,625	1,003,330	1,032,385
13	802,233	734,000	786,592	715,000	928,248	963,000	784,906	706,000	825,495	779,500
14	1,387,074	1,606,000	1,405,307	1,619,000	1,357,265	1,582,000	1,344,061	1,562,000	1,373,427	1,592,250
15	1,004,586	1,007,000	1,017,561	1,023,000	998,863	994,000	976,333	959,000	999,336	995,750
16	760,355	492,750	752,198	484,559	955,908	908,387	765,753	447,703	808,554	583,350
17	954,984	934,000	950,136	934,000	1,103,762	1,212,000	967,893	946,000	994,194	1,006,500
18	695,398	381,410	687,111	375,266	817,800	596,438	813,605	586,199	753,479	484,828
19	1,119,193	1,208,000	1,106,377	1,196,000	1,092,424	1,169,000	1,156,890	1,276,000	1,118,721	1,212,250
20	885,592	707,000	892,459	715,000	889,379	719,000	897,961	731,000	891,348	718,000
21	998,050	1,050,000	1,002,385	1,059,000	992,290	1,002,000	980,863	979,000	993,397	1,022,500
22	1,019,529	1,101,309	1,048,848	1,152,508	1,001,957	1,058,301	994,385	1,060,352	1,016,180	1,093,118
23	971,238	872,000	989,948	919,000	956,439	837,000	1,032,138	1,000,000	987,441	907,000
24	886,467	782,000	961,026	923,000	852,007	701,000	964,287	924,000	915,947	832,500
25	985,892	1,037,820	992,874	1,048,062	1,163,451	1,316,348	948,224	947,711	1,022,610	1,087,485
26	1,149,760	1,286,332	1,169,997	1,304,762	1,223,712	1,360,051	1,263,924	1,407,145	1,201,848	1,339,573
27	804,491	723,000	807,774	722,000	814,104	724,000	822,992	738,000	812,340	726,750
28	920,100	825,324	935,608	878,539	868,441	694,344	871,109	671,828	898,815	767,509
29	355,416	375,000	354,094	375,000	378,155	401,000	388,312	421,000	368,994	393,000
30	1,236,730	1,376,000	1,231,416	1,369,000	1,100,566	1,158,000	1,086,087	1,147,000	1,163,700	1,262,500
31	956,406	830,211	969,355	861,824	965,564	861,824	982,426	891,461	968,438	861,330

Tabela 5.10 – Valores HU da mandíbula do grupo controle

	AV 01 - OBS 01		AV 01 - OBS 02		AV 02 - OBS 01		AV 02 - OBS 02		VALORES MÉDIOS	
N	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA
1	822,814	600,176	926,340	608,363	774,584	503,984	784,227	524,449	826,991	559,243
2	929,533	769,156	921,548	763,016	913,912	742,539	937,512	787,586	925,626	765,574
3	987,891	865,000	983,991	860,000	680,399	319,000	985,298	862,000	909,395	726,500
4	971,142	863,836	971,826	891,789	949,192	834,484	970,659	889,742	965,705	869,963
5	724,688	454,000	731,352	466,000	680,399	319,000	730,867	474,000	716,827	428,250
6	969,615	844,000	975,380	849,000	926,304	762,000	977,805	855,000	962,276	827,500
7	766,902	472,000	771,654	481,000	787,402	514,000	791,222	520,000	779,295	496,750
8	669,634	319,000	679,148	326,000	766,135	499,000	683,786	342,000	699,676	371,500
9	802,716	514,445	784,269	446,867	942,897	905,570	799,193	473,488	832,269	585,093
10	751,878	521,734	753,120	529,926	1,021,445	1,164,797	753,572	531,973	820,004	687,108
11	741,938	584,000	740,737	591,000	729,578	605,000	753,806	665,000	741,515	611,250
12	1,160,640	1,324,000	1,140,212	1,299,000	1,590,554	1,310,000	1,156,668	1,323,000	1,262,019	1,314,000
13	939,612	962,000	915,411	939,000	1,072,174	1,184,000	796,235	718,000	930,858	950,750
14	850,114	684,000	851,931	694,000	834,952	658,000	857,657	707,000	848,664	685,750
15	1,046,792	1,082,648	1,044,565	1,084,695	1,051,634	1,103,125	1,054,196	1,092,887	1,049,297	1,090,839
16	788,635	760,000	782,249	742,000	944,526	984,000	789,846	766,000	826,314	813,000
17	1,003,428	901,000	1,001,151	889,000	1,021,637	981,000	1,004,418	907,000	1,007,659	919,500
18	734,233	414,449	734,425	418,547	718,004	398,070	722,432	402,164	727,274	408,308
19	1,026,438	1,026,000	1,023,643	1,022,000	922,239	902,000	827,664	720,000	949,996	917,500
20	761,758	649,109	747,506	612,246	830,978	782,215	747,887	618,391	772,032	665,490
21	885,534	584,570	878,279	572,359	1,000,934	912,293	872,773	570,324	909,380	659,887
22	684,462	303,000	678,751	301,000	765,793	465,000	676,750	304,000	701,439	343,250
23	638,377	330,988	636,628	328,941	614,797	298,230	640,183	339,180	632,496	324,335
24	1,076,414	1,158,531	1,076,877	1,162,625	1,156,948	1,277,305	1,075,649	1,152,387	1,096,472	1,187,712
25	1,098,755	1,155,035	1,110,419	1,167,324	1,060,819	1,062,879	1,091,536	1,120,219	1,090,382	1,126,364
26	623,887	257,498	633,107	265,652	653,673	286,037	638,198	257,498	637,216	266,671
27	915,530	885,324	914,017	881,234	898,098	852,586	876,115	789,156	900,940	852,075
28	1,061,380	1,223,000	1,057,613	1,218,000	1,006,430	1,149,000	1,110,596	1,286,000	1,059,005	1,219,000
29	697,153	524,000	692,784	516,000	703,228	526,000	688,891	503,000	695,514	517,250
30	896,924	713,000	894,989	706,000	1,002,857	950,000	855,149	647,000	912,480	754,000
31	1,197,816	1,348,371	1,217,064	1,368,848	1,101,906	1,170,219	1,124,987	1,174,312	1,160,443	1,265,438
32	1,222,273	1,379,090	1,001,258	933,500	1,028,701	1,029,469	995,966	926,562	1,062,050	1,067,155
33	919,997	874,000	903,787	850,000	876,400	781,000	890,245	784,000	897,607	822,250
34	717,998	391,969	712,865	379,695	939,823	827,770	718,339	391,969	772,256	497,851
35	846,010	657,121	749,923	492,633	892,586	777,930	827,489	630,504	829,002	639,547
36	749,923	492,633	750,911	496,727	729,698	463,984	731,347	459,891	740,470	478,309
37	1,065,905	1,142,809	1,071,873	1,138,719	1,022,160	970,992	987,823	907,586	1,036,940	1,040,027

Os valores da média e mediana da escala Hounsfield (HU) adquiridos após a análise da densidade óssea da vértebra áxis pelos dois profissionais avaliadores no primeiro e no segundo momento (2 semanas depois) do grupo experimento e controle podem ser visualizados na tabela 5.11 e tabela 5.12, respectivamente.

Tabela 5.11 – Valores HU da vértebra do grupo experimento

	AV 01 - OBS 01		AV 01 - OBS 02		AV 02 - OBS 01		AV 02 - OBS 02		VALORES MÉDIOS	
N	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA
1	513,427	473,000	531,194	480,699	452,449	429,543	464,406	437,727	490,369	455,242
2	485,267	466,402	482,909	466,402	481,712	464,355	483,687	466,402	483,394	465,890
3	390,759	337,117	386,492	335,154	367,369	337,117	370,887	341,045	378,877	337,608
4	508,670	459,387	522,797	471,656	560,261	545,262	553,496	539,129	536,306	503,859
5	456,594	394,000	417,013	376,000	426,457	382,000	426,263	382,000	431,582	383,500
6	1,337,697	1,418,746	1,395,417	1,404,502	1,312,468	1,412,602	1,295,419	1,408,504	1,335,250	1,411,089
7	783,130	786,000	437,016	401,676	769,429	779,000	771,010	779,000	690,146	686,419
8	429,322	413,191	429,322	413,191	424,937	413,191	429,667	417,289	428,312	414,216
9	272,364	194,844	275,500	198,922	376,396	388,605	377,639	388,605	325,475	292,744
10	465,430	418,000	478,434	427,000	577,301	564,000	564,504	555,000	521,417	491,000
11	570,674	481,223	573,542	489,410	514,614	501,691	516,846	501,691	543,919	493,504
12	321,225	294,559	325,886	294,559	358,093	364,098	359,714	364,098	341,230	329,329
13	283,982	458,000	467,238	447,000	475,864	453,000	472,665	452,000	424,937	452,500
14	803,613	777,000	806,863	775,000	787,075	743,000	783,198	738,000	795,187	758,250
15	391,307	366,000	398,337	374,000	406,247	369,000	402,755	368,000	399,662	369,250
16	431,649	433,371	424,368	427,230	447,475	443,609	452,840	447,703	439,083	437,978
17	489,783	451,000	487,511	449,000	471,647	466,000	471,057	466,000	480,000	458,000
18	510,781	410,078	519,873	420,320	487,782	455,133	483,538	453,086	500,494	434,654
19	510,937	462,000	504,284	458,000	470,235	440,000	470,533	439,000	488,997	449,750
20	386,365	336,000	391,956	340,000	382,539	344,000	372,699	337,000	383,390	339,250
21	959,207	978,000	955,356	975,000	862,786	861,695	869,128	863,746	911,619	919,610
22	825,598	759,297	840,037	777,730	434,078	386,000	429,760	383,000	632,368	576,507
23	481,675	413,000	478,656	416,000	542,377	512,000	542,787	513,000	511,374	463,500
24	511,612	434,000	510,613	435,000	447,746	411,145	444,157	409,094	478,532	422,310
25	427,834	388,617	436,143	394,762	562,355	506,176	567,857	510,273	498,547	449,957
26	550,551	489,797	540,094	479,559	1,000,491	1,080,000	1,001,831	1,081,000	773,242	782,589
27	1,013,947	1,063,000	1,298,148	1,414,648	466,711	444,652	471,114	446,699	812,480	842,250
28	433,985	401,676	511,023	412,022	500,605	454,000	501,419	454,000	486,758	430,425
29	490,526	450,000	778,338	782,000	869,355	905,000	877,788	913,000	754,002	762,500
30	887,889	891,000	891,058	894,000	637,934	638,557	638,056	638,557	763,734	765,529
31	600,979	577,307	601,005	573,355	950,625	1,001,000	954,412	1,003,000	776,755	788,666

Tabela 5.12 – Valores HU da vértebra do grupo controle

	AV 01 - OBS 01		AV 01 - OBS 02		AV 02 - OBS 01		AV 02 - OBS 02		VALORES MÉDIOS	
N	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA	MÉDIA	MEDIANA
1	440,060	397,559	423,317	387,328	416,739	391,422	421,458	393,469	425,394	392,445
2	706,116	623,785	704,330	623,785	666,439	627,883	669,717	627,883	686,651	625,834
3	417,291	361,000	415,274	362,000	425,006	396,000	425,889	396,000	420,865	378,750
4	510,444	457,918	507,708	451,777	517,164	472,242	507,619	464,055	510,734	461,498
5	319,305	263,000	321,638	265,000	335,128	319,000	332,316	318,000	327,097	291,250
6	318,125	265,000	328,134	274,000	321,653	277,000	323,871	280,000	322,946	274,000
7	474,106	367,000	473,125	367,000	392,362	316,000	391,438	315,000	432,758	341,250
8	389,723	320,000	390,324	320,000	360,014	333,000	362,935	334,000	375,749	326,750
9	479,051	397,723	488,730	403,863	518,310	467,348	524,677	471,441	502,692	435,094
10	468,563	423,430	471,807	427,527	451,973	423,430	454,937	425,480	461,820	424,967
11	304,351	269,000	313,519	277,000	310,703	295,000	311,056	295,000	309,907	284,000
12	460,475	374,000	469,223	379,000	431,473	350,000	430,734	348,000	447,976	362,750
13	288,206	213,000	290,558	225,000	245,428	301,000	353,335	307,000	294,382	261,500
14	376,999	315,000	384,075	319,000	414,141	366,000	416,698	368,000	397,978	342,000
15	413,532	363,898	419,981	367,996	478,689	449,902	485,884	458,094	449,522	409,973
16	339,949	331,000	340,973	334,000	350,319	349,000	348,603	346,000	344,961	340,000
17	567,076	449,000	549,593	443,000	536,021	467,000	543,382	469,000	549,018	457,000
18	600,364	596,680	604,074	596,680	639,761	670,387	646,927	674,484	622,782	634,558
19	343,476	245,000	350,261	249,000	469,222	457,000	472,616	459,000	408,894	352,500
20	394,895	354,223	396,531	354,223	458,061	454,566	453,253	452,520	425,685	403,883
21	387,579	332,166	384,226	330,129	429,675	419,691	427,729	417,656	407,302	374,911
22	311,396	255,000	315,018	256,000	348,283	324,000	350,902	325,000	331,400	290,000
23	314,359	255,234	315,439	255,234	323,852	318,703	307,194	295,184	315,211	281,089
24	581,704	550,320	578,626	544,176	695,362	648,617	693,564	642,473	637,314	596,397
25	619,263	604,141	619,725	604,141	770,155	786,406	771,160	788,453	695,076	695,785
26	411,244	345,152	412,927	345,152	461,410	424,652	452,745	416,500	434,582	382,864
27	576,637	508,840	570,388	304,746	538,455	504,746	552,175	512,930	559,414	457,816
28	395,224	320,000	391,591	317,000	392,049	339,000	392,943	340,000	392,952	329,000
29	366,611	328,000	372,535	332,000	366,425	333,000	364,006	332,000	367,394	331,250
30	367,328	304,000	360,035	298,000	430,623	413,000	458,250	452,000	404,059	366,750
31	596,450	533,367	586,911	525,176	511,510	429,375	502,334	447,875	549,301	483,948
32	508,016	384,281	516,742	386,594	700,982	654,184	695,676	641,898	605,354	516,739
33	432,290	376,000	425,784	372,000	470,399	430,000	470,337	430,000	449,703	402,000
34	506,421	475,855	337,678	251,707	521,553	518,820	531,078	534,961	474,183	445,336
35	347,502	257,848	489,705	463,578	354,972	294,703	354,666	294,703	386,711	327,708
36	305,873	245,016	312,770	251,156	307,622	269,574	306,076	269,574	308,085	258,830
37	518,628	410,543	518,688	412,590	566,896	494,406	566,669	494,406	542,720	452,986

Os valores mensurados pelos observadores foram comparados quanto a sua reprodutibilidade e repetibilidade através do coeficiente de correlação interclasse (ICC). Sendo considerados os valores menores de 0.4 como uma correlação pobre, de 0.4 a 0.6 considerado razoável, de 0.6 a 0.75 considerado bom e de 0.75 a 1.0 excelente⁴⁹. Portanto, os observadores foram considerados excelentes em todas as análises inter e intra-avaliador, como demonstrado na tabela 5.13.

Com isso, para as futuras análises foi realizada a média dos valores obtidos pelos dois observadores nos dois momentos.

Tabela 5.13 – Coeficiente de correlação interclasse

	Análise	ICC
Mandíbula	Interavaliador	0.88
	Intra-avaliador Observador 01	0.91
	Intra-avaliador Observador 02	0.96
Vértebra	Interavaliador	0.85
	Intra-avaliador Observador 01	0.82
	Intra-avaliador Observador 02	0.92

O teste de normalidade das amostras foi demonstrado a partir do teste Shapiro-Wilk, no qual notou-se uma distribuição não-paramétrica dos valores encontrados tanto no grupo experimento quanto no grupo controle na mandíbula e na vértebra ($p < 0.05$).

Tabela 5.14 – Teste de normalidade das amostras

	Grupos	Média	Desvio Padrão	Valor-P
Mandíbula	Experimento	953.463	176.519	0.008
	Controle	883.453	152.119	0.009
Vértebra	Experimento	574.756	195.317	0.016
	Controle	448.069	107.037	0.009

Os valores médios da escala HU encontrados na mandíbula e na vértebra se apresentaram distribuídos de forma diretamente proporcional. Com isso, quanto maiores os valores da densidade no osso da mandíbula, maiores foram os valores da densidade no osso da vértebra, sendo a vértebra com menor variação em sua distribuição (gráfico 5.6).

Gráfico 5.6 – Distribuição dos valores médios da vértebra e da mandíbula

Para a comparação entre os valores da escala HU encontrados nos três tipos de frequência de administração do ácido zoledrônico (mensal, trimestral e semestral – tabela 5.6, tabela 5.9 e tabela 5.11) foi utilizado o teste ANOVA, no qual não rejeitamos a hipótese nula ($F < F$ crítico, $p > 0.05$). Portanto, não existem diferenças na densidade óssea encontrados entre as três frequências de uso da medicação, tanto no osso da mandíbula quanto na vértebra (tabela 5.14 e 5.15).

Tabela 5.15 – Teste ANOVA para comparação entre as frequências de administração na mandíbula

Grupo	Contagem	Soma	Média	F	Valor-P	F crítico
MENSAL	17	15,852,439	932,496	0.58	0.56	3.34
TRIMESTRAL	11	10,310,305	937,300			
SEMESTRAL	3	2,268,341	756,113			

Tabela 5.16 – Teste ANOVA para comparação entre as frequências de administração na vértebra

Grupo	Contagem	Soma	Média	F	Valor-P	F crítico
MENSAL	17	9,135,884	537,405	1.25	0.30	3.34
TRIMESTRAL	11	6,851,516	622,865			
SEMESTRAL	3	1,180,472	393,491			

Para as análises de comparação das densidades ósseas entre os grupos, utilizou-se o teste não-paramétrico para duas amostras independentes de Mann Whitney.

Na análise comparativa entre as densidades do osso da mandíbula, encontrou-se valores da escala HU maiores no grupo submetido a medicação antirreabsortiva em comparação ao grupo controle, e essa diferença foi estatisticamente diferente como mostrado na tabela 5.17. O mesmo pode ser observado quando comparamos apenas os pacientes que fizeram uso da medicação na frequência mensal pelo tempo de 6 meses a 2 anos, como mostrado na tabela 5.18. Comparando os pacientes que fizeram uso da medicação de forma trimestral pelo tempo de 3 a 6 anos, também se notou um aumento nos valores de densidade se comparados ao grupo que não fez uso da medicação, entretanto essa diferença não foi estatisticamente significativa, como mostrado na tabela 5.19.

Tabela 5.17 – Comparação da densidade óssea da mandíbula entre grupo experimento e controle

Mandíbula	Amostra	Mediana	Valor-P
Experimento	31	919.953	0.021*
Controle	37	750.134	

Tabela 5.18 – Comparação da densidade óssea da mandíbula entre subgrupo mensal e controle

Mandíbula	Amostra	Mediana	Valor-P
Mensal	17	903.521	0.025*
Controle	37	750.134	

Tabela 5.19 – Comparação da densidade óssea da mandíbula entre subgrupo trimestral e controle

Mandíbula	Amostra	Mediana	Valor-P
Trimestral	11	887.508	0.079
Controle	37	750.134	

Na análise comparativa entre as densidades do osso da mandíbula, encontrou-se valores da escala HU maiores no grupo submetido a medicação antirreabsortiva em comparação ao grupo controle, e essa diferença foi estatisticamente diferente como mostrado na tabela 5.17. Essa diferença também foi observada quando comparamos apenas os pacientes que fizeram uso mensal e apenas aos pacientes que fizeram uso trimestral da medicação em relação ao grupo controle, como mostrado nas tabelas 5.21 e 5.22.

Tabela 5.20 – Comparação da densidade óssea da vértebra entre grupo experimento e controle

Vértebra	Amostra	Mediana	Valor-P
Experimento	31	553.802	0.000*
Controle	37	400.167	

Tabela 5.21 – Comparação da densidade óssea da mandíbula entre subgrupo mensal e controle

Vértebra	Amostra	Mediana	Valor-P
Mensal	17	558.799	0.002*
Controle	37	400.167	

Tabela 5.22 – Comparação da densidade óssea da mandíbula entre subgrupo trimestral e controle

Vértebra	Amostra	Mediana	Valor-P
Trimestral	11	520.730	0.003*
Controle	37	400.167	

Comparando os valores de HU entre os pacientes do grupo experimento considerados “Em risco” com os pacientes que desenvolveram as lesões de OMAM, não foram encontradas diferenças estatística significantes nas suas densidades ósseas como observado na tabela 5.23, tanto no osso da mandíbula quanto na C2.

Tabela 5.23 – Comparação da densidade óssea entre pacientes em risco e os pacientes com OMAM

	Grupos	Número	Mediana	Valor-P
Mandíbula	Em risco	8	20.38	0.11
	OMAM	23	14.48	
Vértebra	Em risco	8	16.50	0.85
	OMAM	23	15.83	

6 DISCUSSÃO

A patofisiologia da OMAM permanece desconhecida, porém muitos autores levantam a hipótese de que a diminuição na vascularização e alterações na remodelação do tecido ósseo causadas pelo uso dos medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos possam estar relacionados com o favorecimento das condições para o surgimento das lesões de necrose óssea²⁶.

Portanto, o desenvolvimento da OMAM parece estar relacionado tanto a condição sistêmica, como o nível de perfusão sanguínea e de densidade óssea do paciente, quanto a fatores locais, como intervenções cirúrgicas ou doenças e inflamações orais (doença periodontal, lesões periapicais, entre outras)^{6,7}. Podendo então acometer indivíduos de qualquer idade, sexo ou grupo étnico submetido a medicação e a fatores locais⁵⁰. Devido aos pacientes do estudo terem iniciado a terapêutica medicamentosa com o bisfosfonato para controle e tratamento de lesões metastáticas, a idade estava relacionada a doença oncológica de base. De acordo com Oliveira et al. (2015)⁵¹, a idade média de pacientes diagnosticados com câncer de próstata no Brasil foi de 65 anos e a idade média dos homens do estudo foi de 63 anos. Já nos casos de câncer de mama, a idade média é de 49 anos e a idade média das mulheres do estudo foi de 60 anos.

Os medicamentos antirreabsortivos, como os bisfosfonatos, apresentam efeitos terapêuticos benéficos no tratamento da hipercalcemia induzida por tumores malignos ou no controle da perda óssea resultante de lesões esqueléticas metastáticas. E para estes casos, é frequentemente utilizado o bisfosfonato por via de administração injetável, devido a maior necessidade de concentração e potência da medicação⁵². Tendo em vista que os pacientes da pesquisa apresentavam como doença de base algum tipo de tumor maligno, todos foram submetidos a tratamento com o ácido zoledrônico 4 mg, um medicamento do grupo dos bisfosfonatos aplicado por via intravenosa.

Algumas doenças de base podem aumentar o risco de OMAM. Muitos estudos demonstraram que o diabetes pode ser um fator de risco para a osteonecrose medicamentosa, pois pode auxiliar na atrofia óssea, diminuir o crescimento do tecido endotelial e reduzir o metabolismo ósseo¹. Em nosso estudo, 16% dos pacientes apresentaram histórico de diabetes mellitus.

Não existem estudos mostrando a relação direta consistente do tabagismo com a OMAM, mas as recomendações ainda são a de desestimular este hábito dos pacientes²⁶. Apenas 35% dos pacientes do estudo eram fumantes atuais ou ex-fumantes.

A boa condição de higiene oral do usuário de bisfosfonatos, principalmente em doses injetáveis, é fundamental para a prevenção quanto manutenção de quadros de OMAM. Por isso os trabalhos são unânimes em recomendar avaliações odontológicas previamente e durante o uso da medicação, realizando profilaxia, raspagem periodontal, tratamento endodôntico e exodontias, eliminando possíveis focos de inflamação e infecção oral^{20,34}. No presente estudo, 61% dos pacientes que desenvolveram lesões de osteonecrose relataram não ter passado em avaliação odontológica antes de iniciar a medicação.

A extração dentária e a instalação de implantes parecem ser os fatores causais iniciadores da osteonecrose mais comumente relatado, embora os estudos mais recentes mostrem uma maior conscientização por parte dos profissionais da saúde ao atender pacientes submetidos a antitumorais⁵³. Quase metade dos pacientes deste trabalho realizaram exodontias (47%) como fator iniciador das lesões de OMAM.

A literatura associa a presença de sintomatologia dolorosa com os estágios da OMAM, em que no estágio 1 é definido como presença de osso necrótico exposto sem sinais de infecção e dor, já os estágios mais avançados são marcados pela presença de infecção, com ou sem processo fistuloso, e sintomatologia dolorosa⁵⁴. Na pesquisa dos prontuários 44% dos pacientes relataram estar assintomáticos ou apenas com leve desconforto na região da necrose, assim como 40% dos pacientes com OMAM foram classificados em estágio 1.

Com relação ao tratamento, os estudos mostram uma alta taxa de sucesso no tratamento cirúrgico das lesões de OMAM sem progressão, obtendo resultados superiores aos tratamentos medicamentosos ou mais conservadores como a aplicação de clorexidina tópica, sessões de laserterapia de baixa potência e câmara hiperbárica^{40,55}. Neste estudo todos os pacientes que apresentaram estágio 1 e 2 foram submetidos a antibioticoterapia associada ao debridamento cirúrgico da região necrosada com bons resultados nos acompanhamentos pós-operatórios, evoluindo para o reparo da ferida cirúrgica sem sinais de necrose.

O exame de telopeptídeo C-terminal (CTX), marcador sérico de reabsorção óssea, era utilizado como indicador da OMAM, sendo solicitado previamente a qualquer intervenção odontológica invasiva, no entanto trabalhos recentes têm revelado ser um exame pouco confiável na previsão dos riscos das lesões de osteonecrose⁵. Por este motivo, esse exame não foi constado por boa parte dos pacientes do estudo.

Dois experimentos realizados em laboratório com animais demonstraram uma associação positiva entre a aplicação de ácido zoledrônico injetável e o aumento da densidade óssea de ratos, apresentando menores espaços no trabeculado do osso medular da mandíbula, observados tanto em exame de micro tomografia computadorizada de alta resolução (Micro TC) quanto em análise de cortes histológicos, gerando uma estrutura com menor vascularização em comparação com o grupo controle, que não fazia o uso da medicação^{6,56}.

Entretanto, outro grupo de pesquisadores não encontraram essa diferença nos valores de escala de cinza usando tomografia computadorizada por feixe cônico (TCFC) para avaliar a densidade em mandíbula e tíbia de ratos submetidos ao ácido zoledrônico injetável⁵⁷.

A TCFC é comumente usada para verificar a presença de volume ósseo e avaliar a densidade dos ossos nos casos de planejamento e avaliação de implantes durante a reabilitação odontológica, entretanto estudos mostram que essa modalidade de imagem não é válida para medir a densidade óssea de forma isolada⁵⁸.

Além disso, um estudo observou que os valores gerados pela escala de cinza na TCFC parecem ser pouco confiáveis, uma vez que foram muito maiores do que os valores obtidos através da escala Hounsfield (HU) na tomografia computadorizada multislice (TC)⁵⁹.

A análise de densidade óssea através da escala HU obtida a partir do exame de TC convencional demonstrou resultados correlacionados semelhantes aos escores encontrados no exame de densitometria óssea por dupla emissão de raio X em pacientes com osteoporose, considerado o exame padrão ouro para investigação da densidade óssea corpórea. Logo, a escala HU parece ser um exame confiável para a análise da densidade óssea⁶⁰. Com base nessa relação, foram considerados os valores de HU para mensuração da densidade mineral óssea deste estudo.

Uma pesquisa quantificou a partir da escala HU a densidade óssea em dois pontos específicos da mandíbula em corte axial, um na região próxima ao forame mental e outro na região retro-molar. Os resultados apontaram para uma alteração na microarquitetura óssea em pacientes submetidos ao tratamento com bisfosfonatos em relação aos controles. Além disso, esse aumento da densidade óssea foi maior no grupo que fez uso de bisfosfonatos do que em comparação ao grupo que utilizou denosumab⁶¹.

Outro estudo comparando o diâmetro de forames e canais neurovasculares dos ossos maxilares em humanos, tais como o canal nasopalatino, canal mandibular e forame mental de pacientes submetidos ao uso de bisfosfonatos encontrou uma diminuição no diâmetro dessas estruturas quando comparados com pacientes controles por meio da análise com exame de TCFC⁶².

A cortical do osso da mandíbula também parece sofrer alterações importantes com o uso da medicação antirreabsortiva. Um estudo mostrou um aumento significativo do espessamento na região da porção cortical da base da mandíbula através de exames de TCFC em pacientes com OMAB comparados com pacientes controle⁶³.

Um outro estudo utilizando TC multislice também encontrou um aumento da espessura da cortical óssea, a partir da média dos valores encontrados na cortical da base e das paredes vestibular e lingual da mandíbula. A espessura média encontrada nos pacientes que utilizavam bisfosfonatos e desenvolveram OMAM foi de 3.81mm, uma diferença estatisticamente significativa comparados a média de 3.23mm de espessura cortical encontrada nos pacientes do grupo controle⁶⁴. No nosso estudo foi utilizado o plano axial paralelo ao solo com a distância de 6 mm acima da base da mandíbula, com isso foi evitado que a densidade mensurada fosse alterada pela espessura da cortical da base mandibular.

Da mesma forma, outros estudos observaram essas mudanças de densidade óssea também na porção medular do osso da mandíbula, encontrando altos valores de densidade óssea, mesmo em pacientes em estágios iniciais da doença, utilizando diferentes métodos de análise e variadas regiões de interesse (ROI) na mandíbula a partir de exames de TC helicoidal^{7,8}. Em nossas análises foram considerados os valores totais da região da cortical somados aos valores de densidade da região de osso medular, no qual também encontramos diferenças estatisticamente significantes entre as densidades ósseas do osso da mandíbula.

Em contrapartida Jain et al. (2019)⁵⁸ avaliou de forma prospectiva, através da escala HU em exames de TC de 57 pacientes que fizeram aplicação de 6 doses mensais de ácido zoledrônico 4 mg e comparou a densidade óssea presente em 24 ROI de cortes parassagitais localizados na mandíbula e na maxila em 3 momentos: antes da aplicação, 6 meses e 12 meses após a medicação. O resultado apontou um aumento pequeno em todas as análises, porém não houve diferenças estatísticas significantes entre as densidades ósseas médias nos cortes analisados no período de um ano. No entanto, um aumento significativo na densidade óssea foi observado entre o período de 6 meses a 1 ano no osso esponjoso na região anterior da mandíbula⁵⁸. Em nosso estudo não utilizamos os cortes parassagitais por apresentarem alto grau de dificuldade na reprodutibilidade e repetibilidade das ROIs nesse corte.

Os estudos realizados por Hamada et al. (2014)⁷ e Taniguchi et al. (2016)⁸ não encontraram diferenças estatísticas nas densidades ósseas entre os pacientes que fizeram uso da medicação por via de administração oral e pacientes que foram submetidos a medicação por via intravenosa. Os mesmos estudos também não encontraram diferenças na densidade do osso cortical e medular da mandíbula entre os pacientes em diferentes tempos de uso de medicação, notando resultados iguais tanto em indivíduos que fizeram uso do ácido zoledrônico por um período menor de 3 anos quanto por períodos de 3 anos ou mais^{7,8}. Devido ao número de participantes da pesquisa não foi realizado a análise dos pacientes em diferentes tempos e frequências de uso da medicação.

Alguns estudos avaliaram outras regiões ósseas nos pacientes que utilizavam medicamentos antirreabsortivos injetáveis, e encontraram resultados semelhantes aos realizados dos estudos realizados nos ossos da maxila e mandíbula, observando um aumento na densidade também nessas regiões.

Bransford et al. (2007)⁶⁵ realizou a análise de densidade em vértebras lombares L6 e L7 de ratos através da escala HU em TC, revelando um aumento do conteúdo mineral ósseo dessas regiões.

Quattrocchi et al (2007)⁶⁶ avaliou valores HU em cortes axiais de exames de TC, tanto do osso ilíaco quanto do osso sacro, em pacientes submetidos a ácido zoledrônico 4 mg injetável para tratamento de metástases ósseas de tumores

malignos de próstata, encontrando um aumento da densidade óssea nessas regiões geradas pela medicação.

Assim como nestes estudos citados anteriormente^{65,66}, notamos em nosso experimento o aumento da densidade óssea de forma proporcional entre a mandíbula e a vértebra cervical áxis. Uma vez que a C2 sempre estará presente nos exames de TC na região de cabeça e pescoço, e não está tão susceptível aos fatores iniciadores da OMAM, parece ser uma região interessante e com menos interferências anatômicas e terapêuticas para realizar a análise da densidade mineral óssea dos pacientes que utilizam medicações antirreabsortivas. A fim de criar um parâmetro de possível predisposição do paciente desenvolver ou não lesões futuras de OMAM na cavidade oral.

Além disso, a vértebra apresentou valores aumentados de forma estatisticamente significativa em todos os quadros de frequência de uso da medicação, já a mandíbula não apresentou o mesmo resultado quando comparamos pacientes que utilizavam a medicação de forma trimestral.

Outro achado interessante foi que os pacientes classificados como “em risco”, ou seja, que fizeram uso da medicação, mas não desenvolveram lesões de OMAM, obtiveram valores de densidade iguais aos dos pacientes em estágios mais avançados da doença. Esses pacientes não foram submetidos aos fatores causais iniciadores da OMAM, mas podem estar com risco de desenvolver a lesão devido as alterações em sua densidade mineral óssea comparados ao grupo controle.

Dentre as limitações do estudo está o fato de se tratar de uma análise retrospectiva, ficando restrito aos dados fornecidos nos prontuários eletrônicos do hospital. Além disso, por se tratar de um trabalho transversal, só foram obtidos os dados de um único momento da condição óssea do mesmo paciente. Adicionalmente, houve uma dificuldade de incluir pacientes na pesquisa devido aos critérios de exclusão do estudo, e também por se tratar de uma doença gerada por um efeito adverso incomum da medicação antirreabsortiva. Com isso, a análise estatística não apresentou subgrupos com números significantes para acrescentar mais variantes, como o estágio da doença e tempo de uso da medicação.

7 CONCLUSÃO

Nos pacientes submetidos a medicação antirreabsortiva, a densidade óssea no osso da mandíbula e na vértebra cervical áxis foi afetada em função das alterações provocadas na remodelação óssea neste estudo. Com isso, a análise pela HU através do exame de TC parece ser um método potencialmente útil para a detecção de alterações precoces associadas à terapia com bifosfonatos e para prever os casos onde a necrose pode ocorrer após uma intervenção odontológica mais invasiva.

REFERÊNCIAS

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-1956. doi:10.1016/j.joms.2014.04.031
2. Vassiliou V, Tselis N, Kardamakis D. Osteonecrosis of the jaws: Clinicopathologic and radiologic characteristics, preventive and therapeutic strategies. *Strahlentherapie und Onkol.* 2010;186(7):367-373. doi:10.1007/s00066-010-2066-9
3. Baba A, Ojiri H, Goto TK, et al. Symposium: Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (4), CT and MR imaging findings of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws/medication-related osteonecrosis of the jaw (secondary publication). *Jpn Dent Sci Rev.* 2019;55(1):58-64. doi:10.1016/j.jdsr.2018.11.001
4. Annemiksad R, Lai K-C, Dodson TB, et al. Quality of Life Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *Oncologist.* 2011;16:121-132. doi:10.1634/theoncologist.2010-0183
5. Dal Prá KJ, Lemos CAA, Okamoto R, Soubhia AMP, Pellizzer EP. Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(2):151-156. doi:10.1016/j.ijom.2016.10.009
6. Soares MQS, Van Dessel J, Jacobs R, et al. Zoledronic Acid Induces Site-Specific Structural Changes and Decreases Vascular Area in the Alveolar Bone. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018:1-8. doi:10.1016/j.joms.2018.03.007
7. Hamada H, Matsuo A, Koizumi T, Satomi T, Chikazu D. A simple evaluation method for early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible using computed tomography. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2014;42(6):924-929. doi:10.1016/j.jcms.2014.01.012
8. Taniguchi T, Ariji Y, Nozawa M, et al. Computed tomographic assessment of early changes of the mandible in bisphosphonate-treated patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(3):362-372. doi:10.1016/j.oooo.2016.06.002

9. Fondi C, Franchi A. Definition of bone necrosis by the pathologist. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2007;4(1):21-26.
10. Khan N, Memon W, Idris M, Ahmed M, Taufiq M. Post-traumatic near-complete aseptic necrosis of the maxilla: A case report and review of the literature. *Dentomaxillofac Radiol.* 2012;41(5):429-431. doi:10.1259/dmfr/12765535
11. Almazrooa S, Woo S-B. Bisphosphonate and Nonbisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *J Am Dent Assoc.* 2009;140(7):864-875. doi:10.14219/jada.archive.2009.0280
12. Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(1):54-69. doi:10.1016/j.tripleo.2011.07.042
13. Magremanne M, Picheca S, Reychler H. Etiologic diagnosis of jaw osteonecrosis, other than bisphosphonate and radiotherapy related osteonecrosis. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale.* 2014;115(1):45-50. doi:10.1016/j.revsto.2013.12.012
14. Shim K, MacKenzie MJ, Winquist E. Chemotherapy-associated osteonecrosis in cancer patients with solid tumours: A systematic review. *Drug Saf.* 2008;31(5):359-371. doi:10.2165/00002018-200831050-00001
15. Aghaloo TL, Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in the Absence of Antiresorptive or Antiangiogenic Exposure: A Series of 6 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(1):129-142. doi:10.1016/j.joms.2016.07.019
16. Moon JG, Shetty GM, Biswal S, Shyam AK, Shon WY. Alcohol-induced multifocal osteonecrosis: A case report with 14-year follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008;128(10):1149-1152. doi:10.1007/s00402-007-0563-9
17. Walter C, Sagheb K, Bitzer J, Rahimi-Nedjat R, Taylor KJ. Analysis of reasons for osteonecrosis of the jaws. *Clin Oral Investig.* 2014;18(9):2221-2226. doi:10.1007/s00784-014-1205-6
18. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-1117. doi:10.1016/S0278-2391(03)00720-1
19. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1032-1045. doi:10.4065/83.9.1032

20. Pittman K, Antill YC, Goldrick A, Goh J, de Boer RH. Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016. doi:10.1111/ajco.12517
21. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2008;26(24):4037-4038. doi:10.1200/JCO.2007.15.5424
22. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(3):e1-e3. doi:10.1016/j.tripleo.2011.06.023
23. Garuti F, Camelli V, Spinardi L, Bucci L, Trevisani F. Osteonecrosis of the jaw during sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma. *Tumori*. 2016;102(2):S69-S70. doi:10.5301/tj.5000504
24. Viviano M, Rossi M, Cocca S, Cocca S. A rare case of osteonecrosis of the jaw related to imatinib. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2017;43(2):120-124. doi:https://doi.org/10.5125/jkaoms.2017.43.2.120
25. Mawardi H, Enzinger P, McCleary N, et al. Osteonecrosis of the jaw associated with ziv-aflibercept. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(6):E81-E87. doi:10.21037/jgo.2016.05.07
26. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, K?hnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of Anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of Medication-Related Osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in Osteoporosis Patients: A Systematic Review. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2017. doi:10.1016/j.jcms.2017.05.028
27. Loyson T, Van Cann T, Schöffski P, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg*. 2017;3286(July):1-10. doi:10.1080/17843286.2017.1348001
28. Metwally T, Burke A, Tsai JY, Collins MT, Boyce AM. Fibrous Dysplasia and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(10):1983-1999. doi:10.1016/j.joms.2016.04.001
29. Man Wat WZ. Current perspectives on bisphosphonate treatment in paget's disease of bone. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:977-983. doi:10.2147/TCRM.S58367

30. Henedige AA, Jayasinghe J, Khajeh J, Macfarlane T V. Systematic Review on the Incidence of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw in Children Diagnosed with Osteogenesis Imperfecta. *J Oral Maxillofac Res J Oral Maxillofac Res J Oral Maxillofac Res*. 2013;4(42):1-1. doi:10.5037/jomr.2013.4401
31. Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015;27(4):479-487. doi:10.1016/j.coms.2015.06.008
32. Beth-tasdogan, Mayer BN, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Libr*. 2017;CD012432(10):1-56. doi:10.1002/14651858.CD012432.pub2.www.cochranelibrary.com
33. Kim KM, Rhee Y, Kwon Y, et al. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab*. 2015;22:151-165. doi:10.11005/jbm.2015.22.4.151
34. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. 2017;20(1):8-24. doi:10.1016/j.jocd.2016.09.005
35. Barragan-Adjemian C, Lausten L, Ang DB, Johnson M, Katz J, Bonewald LF. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Model and diagnosis with cone beam computerized tomography. *Cells Tissues Organs*. 2008;189(1-4):284-288. doi:10.1159/000151451
36. Pichardo SEC, Van Merkesteyn JPR. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: Spontaneous or dental origin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(3):287-292. doi:10.1016/j.oooo.2013.05.005
37. Wasserzug O, Kaffe I, Lazarovici TS, et al. Involvement of the maxillary sinus in bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaw: Radiologic aspects. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(1):36-39. doi:10.2500/ajra.2017.31.4395

38. Marx RE, Tursun R. bisphosphonate induced osteoradionecrosis : a blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(3):289-295. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.12.016>
39. Voss PJ, Poxleitner P, Schmelzeisen R, Stricker A, Semper-Hogg W. Update MRONJ and perspectives of its treatment. *J Stomatol oral Maxillofac Surg.* 2017;64-67. doi:10.1016/j.jormas.2017.06.012
40. El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc.* 2017;148(8):584-594.e2. doi:10.1016/j.adaj.2017.04.002
41. Steel BJ. Management of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) risk in patients due to commence anti-resorptive/anti-angiogenic drugs - how should pre-drug-treatment dental preventive care be organised? *Community Dent Health.* 2019;36(4):244-254. doi:10.1922/CDH_4582Steel11
42. Devlin H, Greenwall-Cohen J, Benton J, Goodwin TL, Littlewood A, Horner K. Detecting the earliest radiological signs of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Br Dent J.* 2018;224(1). doi:10.1038/sj.bdj.2017.1001
43. Grisar K, Schol M, Schoenaers J, et al. Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(12):1592-1599. doi:10.1016/j.ijom.2016.06.016
44. Obinata K, Shirai S, Ito H, et al. Image findings of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws comparing with osteoradionecrosis. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2017. doi:<https://doi.org/10.1259/dmfr.20160281>
45. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23. doi:10.1002/jbmr.2405
46. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2007;104(2):249-258. doi:10.1016/j.tripleo.2007.01.040
47. Wilde F, Heufelder M, Lorenz K, et al. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(6):804-811. doi:10.1016/j.oooo.2012.08.458

48. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 SUPPL.):75-84. doi:10.1016/j.joms.2008.12.002
49. Cicchetti D V. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychol Assess.* 1994;6(4):284-290. doi:10.1037/1040-3590.6.4.284
50. Duarte NT, Rech B de O, Martins IG, Franco JB, Ortega KL. Can children be affected by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(2):183-191. doi:10.1016/j.ijom.2019.08.004
51. De Oliveira MM, Malta DC, Guauche H, de Moura L, Azevedo e Silva G. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: Dados da pesquisa nacional de saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol.* 2015;18:146-157. doi:10.1590/1980-5497201500060013
52. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsem PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* 2005;136(12):1658-1668. doi:10.14219/jada.archive.2005.0108
53. Franchi S, Brucoli M, Boffano P, Dosio C, Benecch A. Medical students' knowledge of medication related osteonecrosis of the jaw. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2019;3-5. doi:10.1016/j.jormas.2019.10.005
54. Vassiliou V, Tselis N, Kardamakis D. Osteonecrosis of the Jaws. *Strahlentherapie und Onkol.* 2010;186(7):367-373. doi:10.1007/s00066-010-2066-9
55. Lopes RN, Rabelo GD, Rocha AC, Carvalho PAG, Alves FA. Surgical Therapy for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Six-Year Experience of a Single Institution. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(7):1288-1295. doi:10.1016/j.joms.2015.01.008
56. Kün-Darbois JD, Libouban H, Mabillean G, Pascaretti-Grizon F, Chappard D. Bone mineralization and vascularization in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an experimental study in the rat. *Clin Oral Investig.* 2018;22(9):2997-3006. doi:10.1007/s00784-018-2385-2

57. Joana S, Martelli R, Damian MF, et al. Imaging and histomorphometric evaluation of mandible and tibia of rats treated with bisphosphonates of the jaw. 2019:473-479.
58. Jain V, Seith A, Manchanda S, Pillai R, Sharma D, Mathur V. Effect of intravenous administration of zoledronic acid on jaw bone density in cases having skeletal metastasis: A prospective clinical study. *J Indian Prosthodont Soc.* 2019;19(3):203. doi:10.4103/jips.jips_368_18
59. Silva IM de CC, Freitas DQ, Ambrosano GMB, Bóscolo FN, Almeida SM. Bone density: comparative evaluation of Hounsfield units in multislice and cone-beam computed tomography. *Braz Oral Res.* 2012;26(6):550-556.
60. Schreiber JJ, Anderson PA, Rosas HG, Buchholz AL, Au AG. Hounsfield Units for Assessing Bone Mineral Density and Strength: A Tool for Osteoporosis Management. *J Bone Jt Surgery-American Vol.* 2011;93(11):1057-1063. doi:10.2106/JBJS.J.00160
61. Heim N, Götz W, Kramer F, Faron A. Antiresorptive drug-related changes of the mandibular bone density in medication-related osteonecrosis of the jaw patients. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2019;48(8):20190132. doi:10.1259/dmfr.20190132
62. Goller-Bulut D, Ozcan G, Avci F. Changes in dimension of neurovascular canals in the mandible and maxilla: A radiographic finding in patients diagnosed with MRONJ. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2018;23(3):0-0. doi:10.4317/medoral.22274
63. Torres SR, Chen CSK, Leroux BG, et al. Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography images of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(5):695-703. doi:10.1016/j.oooo.2011.11.011
64. Koo C-H, Lee J-H. Evaluation of mandibular cortical bone ratio on computed tomography images in patients taking bisphosphonates. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2018;40(1). doi:10.1186/s40902-018-0153-5
65. Bransford R, Goergens E, Briody J, Amanat N, Cree A, Little D. Effect of zoledronic acid in an L6-L7 rabbit spine fusion model. *Eur Spine J.* 2007;16(4):557-562. doi:10.1007/s00586-006-0212-y

66. Quattrocchi CC, Santini D, Dell'Aia P, et al. A prospective analysis of CT density measurements of bone metastases after treatment with zoledronic acid. *Skeletal Radiol.* 2007;36(12):1121-1127. doi:10.1007/s00256-007-0388-1

APÊNDICE A - Ficha de coleta de dados dos pacientes

Dados Demográficos								
N	Identificação		Registro Hospitalar	Data de Nascimento	Idade	Gênero	Cor	Nacionalidade

Condição Sistêmica			Condição Oral		
Doenças	Medicamentos em uso	Hábitos	Higiene	Mucosite	

Quadro oncológico				
Tumor	Região	Metástase	TNM	EC
Data do Diagnóstico				Situação atual
				Status

Antirreabsortivos / Antiangiogênicos				
Tipo	Dose	Via	Tempo de uso	

Osteonecrose dos Maxilares Associado à Medicamentos			
Região	Data do Diagnóstico	Tempo de evolução	Estadiamento

Osteonecrose dos Maxilares Associado à Medicamentos			
Fatores causais	Sintomas	Exposição óssea	Fístula

Osteonecrose dos Maxilares Associado à Medicamentos		
Avaliação Odontol. prévio	Tratamento	Acompanhamento

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

FACULDADE DE ODONTOLOGIA USP - SÃO PAULO
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP														
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA														
Título da Pesquisa: Estudo imaginológico e comparativo da Osteonecrose dos Maxilares Associado ao uso de Medicamentos e da Osteorradionecrose														
Pesquisador: Wellington Hideaki Yanaguizawa														
Área Temática:														
Versão: 1														
CAAE: 77110117.5.0000.0075														
Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo														
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio														
DADOS DO PARECER														
Número do Parecer: 2.340.492														
Apresentação do Projeto:														
<p>Casuística e desenho do estudo - O estudo é do tipo caso controle, delineado com as seguintes características: individual, observacional e longitudinal, de caráter prospectivo. Os dados e as imagens do estudo serão coletados e obtidos a partir de pacientes diagnosticados com ORN e OMAM em região de mandíbula e maxila atendidos no serviço de Estomatologia do Hospital A.C. Camargo Cancer Center (São Paulo - SP, Brasil) no período de 2015 até junho de 2019. O presente estudo tem como objetivo analisar e comparar os aspectos radiográficos da OMAM e da ORN em diferentes estágios e modalidades de imagem (radiografias intra-orais, radiografia panorâmica e tomografia computadorizada) e relacionar com os dados clínicos dos pacientes, visando encontrar informações que possam auxiliar o radiologista e o clínico no diagnóstico, plano de tratamento e acompanhamento dessas doenças.</p>														
Objetivo da Pesquisa:														
<p>O presente trabalho tem como objetivo realizar uma série de análises objetivas e comparativas de aspectos radiográficos e a detectabilidade das características da osteonecrose dos maxilares associado à medicamento e da osteorradionecrose em diferentes estágios e modalidades de imagem,</p>														
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227</td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> <tr> <td>Bairro: Cidade Universitária</td> <td>CEP: 05.508-900</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: SÃO PAULO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (11)3091-7960</td> <td>Fax: (11)3091-7814</td> <td>E-mail: cepfo@usp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227			Bairro: Cidade Universitária	CEP: 05.508-900		UF: SP	Município: SÃO PAULO		Telefone: (11)3091-7960	Fax: (11)3091-7814	E-mail: cepfo@usp.br
Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227														
Bairro: Cidade Universitária	CEP: 05.508-900													
UF: SP	Município: SÃO PAULO													
Telefone: (11)3091-7960	Fax: (11)3091-7814	E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA USP - SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 2.340.492

e relacionar com os dados clínicos desses pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequadamente descritos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa adequada sobre o ponto de vista ético.

Considerações sobre os Temos de apresentação obrigatória:

Apresentados Informações básicas, Projeto detalhado, folha de rosto, declaração de autorização do Hospital A C Camargo (dois arquivos), cronograma.

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_991705.pdf	19/09/2017 09:07:29		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_AC_Camargo_Fabio.pdf	19/09/2017 09:06:43	Wellington Hideaki Yanaguizawa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_AC_Camargo_Rubens.pdf	19/09/2017 09:06:30	Wellington Hideaki Yanaguizawa	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	18/09/2017 14:33:07	Wellington Hideaki Yanaguizawa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	05/09/2017 13:15:58	Wellington Hideaki Yanaguizawa	Aceito

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

**FACULDADE DE
ODONTOLOGIA USP - SÃO
PAULO**

Continuação do Parecer: 2.340.492

Cronograma	Cronograma.pdf	05/09/2017 13:14:54	Wellington Hideaki Yanaguizawa	Aceito
------------	----------------	------------------------	-----------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 20 de Outubro de 2017

Assinado por:
Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente do Hospital AC Camargo Cancer Center

A.C. Camargo Cancer Center	HOSPITAL A.C. CAMARGO CANCER CENTER
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP														
Elaborado pela Instituição Coparticipante														
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA														
Título da Pesquisa: Estudo imaginológico e comparativo da Osteonecrose dos Maxilares Associado ao uso de Medicamentos e da Osteorradionecrose														
Pesquisador: Wellington Hideaki Yanaguizawa														
Área Temática:														
Versão: 1														
CAAE: 77110117.5.3002.5432														
Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE														
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio														
DADOS DO PARECER														
Número do Parecer: 2.472.065														
Apresentação do Projeto:														
Trata-se de projeto retrospectivo que pretende avaliar as características das imagens diagnósticas de pacientes com osteonecrose dos maxilares, associada ao uso de medicações e associada ao uso de radioterapia.														
Projeto já aprovado pelo CEP da Faculdade de Odontologia da USP														
Objetivo da Pesquisa:														
Analisar padrões de imagens das radiografias panorâmicas dos dentes, da Tomografia computadorizada e RNM, presentes nestes casos e compara-los a evolução clínica presente nos prontuários médicos do AC Camargo, determinado-se assim padrões de correlação e entendimento dos achados nas osteonecroses de mandíbula.														
Avaliação dos Riscos e Benefícios:														
Risco potencial de confidencialidade, porém evitado pela metodologia.														
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:														
Adequada, de tema atual e significativa para a oncologia.														
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:														
Adequados.														
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211</td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> <tr> <td>Bairro: Liberdade</td> <td>CEP: 01.509-900</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: SAO PAULO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (11)2189-5020</td> <td>Fax: (11)2189-5020</td> <td>E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211			Bairro: Liberdade	CEP: 01.509-900		UF: SP	Município: SAO PAULO		Telefone: (11)2189-5020	Fax: (11)2189-5020	E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br
Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211														
Bairro: Liberdade	CEP: 01.509-900													
UF: SP	Município: SAO PAULO													
Telefone: (11)2189-5020	Fax: (11)2189-5020	E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br

**HOSPITAL A.C. CAMARGO
CANCER CENTER**

Continuação do Parecer: 2.472.065

Recomendações:

Este Comitê recomenda pela aprovação do presente projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Este Comitê não identifica objeção ética ou pendências/inadequações envolvendo o projeto proposto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Nota: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses a partir desta data em relatório (modelo CEP).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	05/09/2017 13:15:58	Wellington Hideaki Yanaguizawa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 23 de Janeiro de 2018

Assinado por:
Sandra Caires Serrano
(Coordenador)

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_hcancer@accamargo.org.br