UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

ROGÉRIO JARDIM CALDAS

**Osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos:
avaliação genética em pacientes oncológicos**

BAURU
2018

ROGÉRIO JARDIM CALDAS

**Osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos:
avaliação genética em pacientes oncológicos**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Estomatologia e Biologia Oral.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

Coorientador: Prof. Dr. Héilton Spíndola Antunes

Versão corrigida

BAURU
2018

Caldas, Rogério Jardim
Osteonecrose dos maxilares associada a
bisfosfonatos:
avaliação genética em pacientes oncológicos /
Rogério Jardim Caldas. – Bauru, 2018.
145 p. : il. ; 31cm.

Tese (Doutorado) – Faculdade de
Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva
Santos

Coorientador: Prof. Dr. Héilton Spíndola
Antunes

Nota: A versão original desta dissertação/tese encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a
reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos
fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº: 1.198.879
Data: 25/08/2015

ERRATA

Página	Linha	Onde se lê	Leia-se
--------	-------	------------	---------

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às pessoas mais valiosas em minha vida: aos meus pais Allen Ferreira Caldas e Maria Dolores Jardim Caldas, à minha tia Maria da Glória Jardim Sampaio e ao meu irmão André Luís Jardim Caldas. Dedico, também, àqueles que sempre me incentivaram e contribuíram na minha jornada acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, ao Prof. Dr. Héilton Spíndola Antunes que acreditou no meu projeto, incentivou-me a levar o projeto para um programa de doutorado e, ainda, apresentou-me aquele que, mais tarde, tornar-se-ia meu orientador.

Ao Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos, que, prontamente, aceitou ser meu orientador, mesmo pouco me conhecendo de esporádicos encontros em congressos e sabendo de meus compromissos de trabalho no Rio de Janeiro. Ao me aceitar como seu aluno, abraçou também o desafio de embarcar em uma pesquisa clínica. Atitude essa que revela a audácia presente nos desbravadores de caminhos ainda ignorados. Não à toa hoje é reconhecido seu pioneirismo na área da “odontologia hospitalar”. Mais que isso, pode em pouco tempo levar a Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo a sair de seus muros e estabelecer convênios e vínculos com outras instituições, ampliando cenários de ensino-aprendizagem, pesquisa e ciência antes inesperados. Além da audácia, firmeza e organização, a generosidade e o cuidado com os de sua equipe marcam a sua liderança. É um professor nato, sabendo motivar, estimular e cobrar seus alunos assim como simplificar a complexidade que o conhecimento científico pode atingir. Agradeço a confiança e o crédito por me abrir portas e me enviar em empreitadas por vezes bem difíceis. Agradeço a intensa convivência desses 4 anos, que me fazem tê-lo como um grande exemplo e modelo não só para minha carreira docente. Acima de tudo, é uma pessoa de caráter e valores consistentes que não se esvaem com os abalos e os obstáculos do caminho. Ao contrário, a resiliência e o contínuo repensar seu modo de fazer as coisas são inspirações para o cotidiano da vida.

À Profa. Dra. Camila de Oliveira Rodini Pegoraro, que participou de minha banca de qualificação e decidiu colaborar financeiramente com o projeto, permitindo que o trabalho prosseguisse com seu escopo original. Agradeço a imensa generosidade e a confiança depositada em meu trabalho!

À Profa. Dra. Ana Lúcia Capelozza, pela sua alegria contagiante e sua preocupação de mãe! Espontaneamente, marcou e me levou à consulta com seu osteopata quando cheguei em Bauru completamente travado da coluna. Acudiu-me, também, com suas sugestões ao meu projeto de pesquisa no momento em que os revezes, a correria e a ansiedade me tiravam a clareza da visão.

À Profa. Dra. Izabel Regina Fischer Rubira-Bullen, que, em todos os momentos, se preocupava com o meu bem-estar em Bauru. Agradeço a ajuda em todas as etapas do meu caminho na pós-graduação, tornando meu caminhar mais leve e suave. Não posso deixar de agradecer, de coração, ao me receber em sua casa em uma das vezes em que fiquei sem hospedagem em Bauru.

À Profa. Dra. Cássia Maria Fischer Rubira, pelo grande apoio quando eu cheguei à Bélgica para o período sanduíche. Sempre vou me lembrar de seu constante esforço para que eu conseguisse uma moradia e pudesse me estabelecer adequadamente.

Ao Prof. Dr. José Humberto Damante, com quem tive a oportunidade de estabelecer conversas e diálogos muito frutuosos. Apesar da seriedade em seu ofício, seu humor também contagiava e alegrava o ambiente.

Agradeço, imensamente, aos professores da disciplina de Radiologia e Estomatologia toda a acolhida. Pela primeira vez, via, em um ambiente acadêmico, as relações perpassadas pelo cunho do carinho e respeito mútuos. Sentia-me em uma família! Jamais me esquecerei de todos os gestos de generosidade!

Aos demais professores do Departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia, em particular da disciplina de Cirurgia, pela convivência e os ensinamentos transmitidos.

Às secretárias do Departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia, Maria Cristina Rabelo do Nascimento e Luciana Zanon Fontes Lozano, e funcionários pelo carinho e disponibilidade para ajudar sempre. Sem a contribuição de vocês, tudo seria mais penoso!

Ao Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos por permitir o uso do Laboratório de Farmacologia do Departamento de Ciências Biológicas da FOB-USP.

Ao técnico do Laboratório de Farmacologia, Thiago José Dionísio, pelo auxílio e troca de experiência de bancada.

A todos os colegas de pós-graduação, em particular, Ingrid Araújo de Oliveira Souza (Amizade de ouro que recebi de presente! Admiro demais você!), Mariana Quirino Silveira Soares (Uma irmã que eu ganhei!), Aloizio Premoli Maciel (Gente boa toda vida!), Vitor Tieghi (Generosidade é o seu nome!) e Rosana Adami Tucunduva (Quanta acolhida recebi de sua família também!) pela convivência e acolhida, tornando os dias corridos em Bauru muito mais leves.

À direção do Hospital Mario Kroeff que, há quase dez anos, acreditou no meu trabalho e me contratou para iniciar o Serviço de Odontologia do hospital focado nos pacientes oncológicos. Agradeço por autorizar a realização, na instituição, deste meu projeto de pesquisa e ainda possibilitar flexibilidade para que eu pudesse desenvolvê-lo plenamente.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos e bolsa de estágio no exterior (processo nº 88881.132345/2016-01).

To my promoter at KU Leuven, Prof. Dr. Reinhilde Jacobs: thank you for promptly accepting me as a doctoral mentee in your research group. It was a great honor to have this opportunity of being under the guidance of such renowned professor as you are!

To all my colleges and friends in Leuven, for the nice time we spent together.

À minha família e amigos pela paciência, pelo estímulo e apoio para prosseguir em todos os momentos!

Agradeço a Deus, que acredito me permitiu chegar até aqui! Sei que, ainda, é um grande privilégio em nosso país alcançar esse mais alto grau de instrução educacional.

Devo, por fim, dizer que todos aqui citados sejam por seu nome ou de maneira coletiva foram marcantes de alguma forma e juntos construímos um vínculo que jamais será esquecido apesar da distância física que pode se impor. Traduzindo meu sentimento, recorro a palavras de Mário Quintana: “Amigos não consultem os relógios quando um dia me for de vossas vidas... Porque o tempo é uma invenção da morte: não o conhece a vida - a verdadeira - em que basta um momento de poesia para nos dar a eternidade inteira”.

“Não é o trabalho, mas o saber trabalhar, que é o segredo do êxito no trabalho. Saber trabalhar quer dizer: não fazer um esforço inútil, persistir no esforço até ao fim, e saber reconstruir uma orientação quando se verificou que ela era, ou se tornou, errada.”

Fernando Pessoa

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos (OMAB) é reconhecidamente uma complicação tardia dos bisfosfonatos, que são empregados para tratar distúrbios esqueléticos marcados pela perda de massa óssea. Hoje, o reconhecimento da variante clínica sem exposição óssea e de outras classes de drogas associadas à osteonecrose dos maxilares (inibidores de RANK-L, VEGF, m-TOR e TNF- α) integram um novo aspecto do conceito dessa entidade patológica. Vários fatores de risco para o desenvolvimento de OMAB foram identificados, incluindo procedimentos odontológicos invasivos, má higiene oral, o uso de bisfosfonatos (particularmente, os bisfosfonatos nitrogenados como o pamidronato e o zoledronato), infusões frequentes e tempo prolongado de exposição aos bisfosfonatos. A saúde bucal é um fator significativo que afeta o risco de OMAB e, juntamente com a predisposição genética, pode explicar algumas das diferenças de incidência encontrada na literatura. Fatores genéticos parecem influenciar o risco de desenvolvimento da OMAB. Os polimorfismos de nucleotídeo único dos genes CYP2C8 e RBMS3 foram significativamente associados com um risco mais elevado. Enquanto o gene CYP2C8 está envolvido na inibição dos osteoclastos, diferenciação dos osteoblastos e regulação do tônus vascular, RBMS3 é um gene envolvido no metabolismo ósseo e foi associado à massa óssea reduzida e a fraturas osteoporóticas. Contudo, houve limitações metodológicas nesses estudos, dos quais apenas um abordou a diferença da frequência de polimorfismos associados à OMAB em grupos étnicos distintos. Até o momento faltam estudos genéticos sobre polimorfismos associados com OMAB que tenham sido replicados e validados com evidências convincentes, particularmente, envolvendo populações não caucasianas. Ainda hoje permanece um grande desafio: estratificar o risco para desenvolvimento da OMAB no contexto clínico. Assim, o objetivo do presente estudo é investigar a associação de fatores clínicos (saúde bucal) e genéticos com a ocorrência da OMAB. Realizou-se um estudo transversal com pacientes oncológicos expostos ao zoledronato e/ou pamidronato por pelo menos 7 meses, com ou sem OMAB. Submeteram-se os participantes à avaliação odontológica. Avaliou-se a condição de cárie dentária e doença periodontal através do índice de dentes cariados perdidos e

obturados (CPOD) e índice periodontal comunitário. O índice gengival e o índice de higiene oral simplificado (IHOS) também constaram nessa avaliação. Para a discriminação dos genótipos dos genes CYP2C8 e RBMS3, 2 ml de saliva foram coletados e processados para a técnica de PCR quantitativa. A amostra consistiu de 80 pacientes (69 mulheres e 11 homens). O índice geral de OMAB foi 11,2% (câncer de mama: 11,3%; câncer de próstata: 22,2%). Houve forte correlação positiva entre o estadiamento clínico da OMAB e CPOD ($\rho=0.9189$, $p=0.001$). Inflamação gengival moderada e cálculo dentário alcançaram, respectivamente, 72% e 50% dos indivíduos com OMAB. Bolsa periodontal de 4 mm ou mais envolveu 37,5% desse grupo. IHOS revelou aproximadamente 25% dos indivíduos desse grupo com higiene oral regular. O polimorfismo do gene CYP2C8 estava presente em 50% dos pacientes com OMAB, enquanto 12% apresentou mutação para o gene RBMS3. Em conclusão, a saúde bucal da população oncológica foi bastante precária e o polimorfismo do gene CYP2C8 pareceu se associar à OMAB em população oncológica.

Palavras-chave: Osteonecrose Associada a Bifosfonatos. Polimorfismo Genético. Saúde Bucal. Índice CPOD. Índice Periodontal. Índice de Higiene Oral.

ABSTRACT

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: genetic evaluation in cancer patients

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is recognized as a late complication of bisphosphonates, which are used to treat skeletal disorders characterized by loss of bone mass. The recognition of clinical variation without bone exposure and other classes of drugs associated with osteonecrosis of the jaws (RANK-L, VEGF, m-TOR and TNF-inhibitors) are part of a new aspect of the pathological concept. Several risk factors for the development of BRONJ have been identified, including invasive dental procedures, poor oral hygiene, use of bisphosphonate (particularly, nitrogen-containing bisphosphonate such as pamidronate and zoledronate), frequent infusions and prolonged exposure to bisphosphonate. Oral health is a significant factor that affects the risk of BRONJ and, along with a genetic predisposition, it might explain epidemiological differences found in literature. Genetic factors seem to impact the risk of developing BRONJ. Single nucleotide polymorphisms of the CYP2C8 and RBMS3 genes were significantly associated with a higher risk. While the CYP2C8 gene is involved in osteoclast inhibition, osteoblast differentiation and regulation of vascular tone, RBMS3 is a gene involved in bone metabolism and has been associated with reduced bone mass and osteoporotic fractures. However, methodological limitations are present in these studies, of which only one addressed the difference in the frequency of polymorphisms associated with BRONJ in different ethnic groups. So far genetic studies have been lacking on polymorphisms associated with BRONJ that have been replicated and validated with convincing evidence, particularly involving non-Caucasian populations. In clinical context, a great challenge remains: classify patients in high risk for the development of BRONJ. Thus, the present study aims to investigate an association of clinical (oral health) and genetic factors with the occurrence of BRONJ. A cross-sectional study was performed with oncologic patients exposed to zoledronate and/or pamidronate for at least 7 months, with or without BRONJ. Participants were submitted to dental evaluation. Dental caries and periodontal disease were evaluated through the index of missing and filled teeth

(DMFT) and community periodontal index. The gingival index and the simplified oral hygiene index (SOHI) were also included in this evaluation. For the discrimination of genotypes of the CYP2C8 and RBMS3 genes, 2 ml of saliva were collected and processed for the quantitative PCR technique. The sample consisted of 80 patients (69 women and 11 men). The overall BRONJ index was 11.2% (breast cancer: 11.3%, prostate cancer 22.2%). There was a strong positive correlation between the clinical staging of BRONJ and DMFT ($\rho=0.9189$, $p=0.001$). Moderate gingival inflammation and dental calculus comprised, respectively, 72% and 50% of individuals with OMAB. Periodontal pocket of 4 mm or more involved 37.5% of this group. SOHI revealed approximately 25% of individuals in this group with regular oral hygiene. The polymorphism of the CYP2C8 gene was present in 50% of patients with BRONJ, while 12% had a mutation for the RBMS3 gene. In conclusion, the oral health of the cancer population was very precarious and CYP2C8 gene polymorphism is apparently associated with BRONJ in cancer population.

Key words: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. Genetic Polymorphism. Oral Health. DMFT Index. Periodontal Index. Oral Hygiene Index.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Sonda OMS para índice periodontal comunitário recomendada para exame clínico.....	52
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Área e indicação do uso clínico dos BF.....	29
Quadro 2 - Estadiamento da OMAB segundo atualização mais recente da AAOMS.....	37
Quadro 3 - Estadiamento da OMAB segundo Bedogni e colaboradores.....	38
Quadro 4 - Escores e critérios para os índices mensurados no estudo.....	54
Quadro 5 - Composição de uma reação de discriminação alélica.....	57
Quadro 6 - Caracterização geral dos pacientes com OMAB.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resumo dos GWAS.....	40
Tabela 2 - Frequência do alelo menor (MAF – Minor allele frequency) dos polimorfismos investigados.....	58
Tabela 3 - Número de pacientes incluídos em cada grupo da pesquisa por instituição participante.....	61
Tabela 4 - Número de pacientes em cada grupo da pesquisa por gênero e presença de comorbidade.....	62
Tabela 5 - Índices de condição de saúde dentária e periodontal por grupo.....	63
Tabela 6 - Condição de saúde bucal dos pacientes com OMAB.....	64
Tabela 7 - Frequência dos polimorfismos genéticos em cada grupo da pesquisa.....	65
Tabela 8 - Estudos que avaliaram a incidência de OMAB em pacientes oncológicos.....	70
Tabela 9 - Resumo dos estudos de replicação do gene candidato CYP2C8.....	75

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

A	Base Nitrogenada Adenina
AAOMS	<i>American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i> [Associação Americana de Cirurgiões Buco-maxilo-faciais]
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
bFGF	Fator Básico de Crescimento de Fibroblastos
C	Base Nitrogenada Citosina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CM	Câncer de Mama
CP	Câncer de Próstata
CPC	Centro de Pesquisa Clínica
CPOD	Índice de Dentes Cariados Perdidos e Obturados
CR	Câncer de Rim
CTX	<i>C-terminal telopeptide of collagen I</i> [telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno I]
CU	Câncer de Útero
DM	Diabetes Melito
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FOB-USP	Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> [agência americana regulamentadora de medicamentos e produtos alimentícios]
G	Base Nitrogenada Guanina
GC	Grupo Controle
GE	Grupo de Estudo
GWAS	<i>Genome-Wide Association Studies</i> [estudos de associação genômica ampla]
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HMK	Hospital Mário Kroeff
IBAN	Ibandronato
IC	Índice de Cálculo
IG	Índice Gengival

IGB 4-5mm	Índice Geral de Bolsa de 4 a 5 mm
IGB 6+	Índice Geral de Bolsa de 6 mm ou mais
IGC	Índice Geral de Cálculo
IGF-II	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina II
IGS	Índice Geral de Sangramento
IHOS	Índice de Higiene Oral Simplificado
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IP	Índice de Placa
IPC	Índice Periodontal Comunitário
m-TOR	<i>mammalian Target Of Rapamycin</i> [Proteína Alvo da Rapamicina em mamíferos]
MAF	<i>Minor allele frequency</i> [Frequência do Alelo Menor]
MM	Mieloma múltiplo
MMP	Metaloproteinases da Matriz
OMAB	Osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos
OMS	Organização Mundial da Saúde
OP	Osteoporose
OR	<i>Odds Ratio</i> [Razão de Chances]
PAM	Pamidronato
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RANK-L	<i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand</i> [Ligante do Receptor Ativador do Fator Nuclear kappa B]
RNA	Ácido Ribonucleico
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> [Polimorfismo de nucleotídeo único ou simples]
T	Base Nitrogenada Timina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> [Fator de Necrose Tumoral alfa]
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> [Fator de Crescimento do Endotélio Vascular]
ZOL	Zoledronato

LISTA DE SÍMBOLOS

® Símbolo de marca registrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	21
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	27
2.1	BISFOSFONATOS.....	29
2.1.1	Uso clínico.....	29
2.1.2	Mecanismo de ação.....	30
2.2	OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AOS BISFOSFONATOS.....	33
2.2.1	Farmacogenética da OMAB.....	39
3	PROPOSIÇÃO.....	45
3.1	OBJETIVO GERAL.....	47
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	49
4.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	51
4.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	51
4.3	AVALIAÇÃO ODONTOLÓGICA.....	52
4.3.1	Avaliação da incidência de cárie dentária e doença periodontal.....	53
4.4	AMOSTRAS BIOLÓGICAS.....	55
4.4.1	Coleta e transporte das amostras.....	55
4.4.2	Processamento das amostras e análise dos polimorfismos.....	55
4.5	TRATAMENTO ESTATÍSTICO.....	57
5	RESULTADOS.....	59
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA.....	61
5.2	ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS.....	62
5.3	CONDIÇÃO DE SAÚDE BUCAL.....	63
5.4	AVALIAÇÃO GENÉTICA.....	65

6	DISCUSSÃO.....	67
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	79
	REFERÊNCIAS.....	83
	APÊNDICES.....	103
	APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS CLÍNICOS.....	105
	APÊNDICE B - TRABALHOS PUBLICADOS EM REVISTAS INDEXADAS DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO.....	108
	ANEXOS.....	119
	ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP do INCA.....	121
	ANEXO B – Parecer consubstanciado do CEP da FOB-USP.....	141

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A necrose óssea em maxila e mandíbula associada à terapia com bisfosfonatos (BF) foi primeiramente relatada na literatura científica em 2003 (MARX, 2003; MIGLIORATI, 2003). Atualmente, a osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos (OMAB) é reconhecidamente uma complicação tardia dessa classe de medicamentos empregados para tratar desordens esqueléticas marcadas pela perda de massa óssea (RUGGIERO et al., 2014). Esse grupo de medicamentos é amplamente prescrito no tratamento de osteoporose, dos sintomas da doença óssea de Paget e de outras doenças ósseas (GLORIEUX et al., 1998; DRAKE; KENDLER; KOS et al., 2004; DELMAS, 2005; REID et al., 2005; LANDESBURG et al., 2009; ZHANG et al., 2012). São, também, utilizados no controle dos eventos esqueléticos (tais como fraturas) associados ao mieloma múltiplo e a tumores sólidos metastáticos (tais como câncer de mama, pulmão e próstata) (LACY et al., 2006; COLEMAN, 2011; EID; ATLAS, 2014; HAGIWARA et al., 2014).

A OMAB foi inicialmente definida como o desenvolvimento de osso necrótico, persistente por mais de 8 semanas, na região bucomaxilofacial de um indivíduo com história de tratamento com BF, sem radioterapia prévia em região de cabeça e pescoço e sem evidência de metástase nos maxilares (AAOMS, 2007; RUGGIERO et al., 2009; TUBIANA-HULIN, et al., 2009). Hoje, o reconhecimento da variante clínica sem exposição óssea e de outras classes de drogas associadas à osteonecrose dos maxilares (inibidores de RANK-L, VEGF, m-TOR e TNF- α) integram um novo aspecto do conceito dessa entidade patológica (FEDELE, et al., 2010; BEDOGNI et al., 2012; RUGGIERO et al., 2014; FEDELE, et al., 2015; CASSONI et al., 2016). Além da exposição óssea, as manifestações clínicas da OMAB incluem edema e ulcerações da mucosa oral frequentemente infectada, dor, mobilidade dentária, parestesia, sinusite crônica, fístula intra e extraoral, podendo culminar em fratura patológica do osso e/ou comunicação buco-sinusal e buco-nasal. (FICARRA et al., 2005; HOEFERT; EUFINGER, 2005; PURCELL; BOYD, 2005; FARRUGIA et al., 2006; AAOMS, 2007; AAOMS, 2009; BAGAN et al., 2009; TUBIANA-HULIN, et al., 2009; BEDOGNI et al., 2012; RUGGIERO et al., 2014). As lesões orais associadas aos BF são bastante semelhantes às da osteorradioneecrose e constituem um problema clínico relevante no manejo de indivíduos com câncer associado à doença óssea (MIKSAD et al., 2011). Vários fatores de risco para o

desenvolvimento de OMAB foram identificados, incluindo procedimentos odontológicos invasivos, má higiene oral, o uso de BF (particularmente, os BF nitrogenados como o pamidronato e o zoledronato), infusões frequentes e tempo prolongado de exposição aos BF (BAMIAS et al., 2005; BADROS et al., 2006; DIMOPOULOS et al., 2006; VAHTSEVANOS et al., 2009). A saúde bucal é um fator significativo que afeta o risco de OMAB e, juntamente com a predisposição genética, pode explicar algumas das diferenças de incidência encontrada na literatura (RUGGIERO et al., 2014).

Os exames de imagem representam auxílio valioso no diagnóstico, na definição da magnitude, como também na avaliação de progressão da OMAB (ARCE et al., 2009; STOCKMANN et al., 2010; HINGST; WEBER, 2018). Radiografia panorâmica dos maxilares, radiografias periapicais, tomografia computadorizada (helicoidal e de feixe cônico), ressonância magnética e cintilografia óssea estão entre as modalidades de imagem que podem ser usadas para determinar a extensão da doença, orientar opções terapêuticas e monitorar resposta ao tratamento. Essas ferramentas de diagnóstico também são importantes no diagnóstico diferencial de outros processos patológicos que podem ser responsáveis pelos sinais clínicos e sintomas presentes. Até o momento, os achados imaginológicos observados na OMAB são inespecíficos. Esses achados são descritos como perda óssea alveolar ou reabsorção não atribuíveis à doença periodontal crônica, alterações do padrão trabecular ósseo (densificação óssea), persistência do alvéolo após exodontia, espessamento da lâmina dura, diminuição do espaço do ligamento periodontal, regiões de osteosclerose envolvendo o osso alveolar ou osso basilar circundante (BEDOGNI et al., 2008; TREISTER, et al., 2009; ARCE et al., 2009; STOCKMANN et al., 2010; TREISTER; FRIEDLAND; WOO, 2010; FARIAS et al., 2013; BEDOGNI et al., 2012; RUGGIERO et al., 2014; HINGST; WEBER, 2018).

Outra forma de avaliação do risco de OMAB aventada na literatura foi a utilização de marcadores de reabsorção óssea. A supressão da remodelação óssea durante o tratamento com BF sugeriu que marcadores sorológicos de reabsorção óssea pudessem ser usados como um índice de risco para OMAB. Diferentes estudos avaliaram níveis sanguíneos de cálcio e fósforo, fosfatase alcalina, paratormônio, osteocalcina e telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno I (CTX) (ENCISO et al., 2016; KIM et al., 2016; DAL PRÁ et al., 2017; KOTH et al., 2017;

PEISKER et al., 2018). Apenas a fosfatase alcalina demonstrou significativa associação com OMAB. Entretanto, um estudo transversal mostrou concentrações sanguíneas mais baixas da fosfatase alcalina associadas com OMAB quando comparados ao grupo controle e um estudo retrospectivo revelou o inverso (KOTH et al., 2017; PEISKER et al., 2018). De fato, ainda não há nenhuma evidência científica para a recomendação do uso habitual de marcadores sorológicos do metabolismo ósseo, visto que não está claro quão preciso são tais marcadores e se a sua medição sistêmica reflete o que está ocorrendo no ambiente ósseo local (KHOSLA et al., 2008; CREMERS; FAROOKI, 2011; ENCISO et al., 2016; KIM et al., 2016; DAL PRÁ et al., 2017; KOTH et al., 2017; PEISKER et al., 2018). Além disso, existem relatos de que os níveis sorológicos de marcadores do metabolismo ósseo podem estar dentro da faixa de normalidade em indivíduos com OMAB, cuja terapia com BF fora interrompida por no mínimo 6 meses (LEHRER et al., 2008; 2009).

Em contrapartida, fatores genéticos parecem influenciar o risco de desenvolvimento da OMAB. Sarasquete et al. (2008) relataram que polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) de enzima metabolizadora de droga (CYP2C8) do citocromo P450, rs1934951, foi significativamente associado com um risco mais elevado. Os autores concluíram que os indivíduos homozigóticos para o alelo T apresentaram uma probabilidade 12,5 vezes maior de desenvolver a OMAB. Ao se analisar esse gene e outros genes relacionados com a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de drogas, as pesquisas revelaram que um polimorfismo de nucleotídeo único em RBMS3, rs17024608, está significativamente associado com OMAB (NICOLETTI et al., 2012; FUNG et al., 2015; KIM et al., 2015). Uma vez que RBMS3 é uma proteína de ligação para Prx1 (fator de transcrição que superregula o colágeno tipo I em fibroblastos) (FRITZ; STEFANOVIC, 2007), é plausível que RBMS3 possa estar envolvido na redução da síntese de colágeno e em perturbações da remodelação óssea, aumentando assim o efeito tóxico dos BF. Recentes estudos também apontaram outras possíveis associações de polimorfismos genéticos com a OMAB, tais como CYP19A1 (rs10046), PPARG (rs1152003), ABP1 (rs10893, rs1049793), CHST11 (rs2463437, rs903247, rs2468110), CROT (rs2097937), VEGF (rs2010963, rs699947, rs3025039), FDPS (rs2297480), COL1A1 (rs1800012), RANK (rs12458117), MMP2 (rs243865), OPG (rs3102735, rs2073618), OPN (rs11730582, rs28357094), SIRT1 (rs7896005, rs7894483), HERC4 (rs3758392), gene do complexo aromatase P450 (rs10046) e

gene do complexo principal de histocompatibilidade da classe II (KATZ et al., 2011; LA FERLA et al., 2012; STOCKMANN et al., 2013; CHOI et al., 2015; FUNG et al., 2015; KIM et al., 2015; YANG et al., 2018). Todavia, houve limitações metodológicas, principalmente, devido ao pequeno número de participantes. Vale destacar, também, que Yang et al. (2018) foram os únicos pesquisadores que abordaram a diferença da frequência de polimorfismos associados à OMAB em grupos étnicos distintos. Até o momento não há estudos genéticos sobre polimorfismos associados com OMAB que tenham sido replicados e validados com evidências convincentes, particularmente, envolvendo populações não caucasianas.

Por fim, ainda permanece um grande desafio: estratificar o risco para desenvolvimento da OMAB no contexto clínico. Assim, a hipótese do presente estudo é que a saúde bucal e polimorfismos genéticos desempenhem papel significativo no desenvolvimento da OMAB em pacientes oncológicos.

7 Considerações Finais

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há de se considerar, no presente estudo, a impossibilidade de resultados robustos associados aos objetivos em virtude do desequilíbrio entre GE e GC e do tamanho amostral abaixo do calculado. Portanto, o presente estudo apontou para a possível constatação de que a população oncológica usuária do serviço público brasileiro apresenta uma saúde bucal bastante precária. Tal situação deve ser encarada com bastante seriedade, visto que qualquer fonte de infecção, inclusive a bucal, pode trazer grandes danos a esse público em particular. A OMAB é apenas umas das complicações com gravidade. Nesse contexto, é possível afirmar a necessidade de se estabelecer um fluxo e um protocolo de avaliação e tratamento odontológicos previamente ao início da terapia antineoplásica, de forma a reduzir morbidade e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Observou-se, também, a escassez da caracterização da saúde bucal na população oncológica na literatura científica nacional e internacional. Além disso, o polimorfismo do gene CYP2C8 (transição C>T; rs1934951) parece estar associado à OMAB em população oncológica no Brasil.

Referências

REFERÊNCIAS

- AGHALOO, T. L. et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 26, n. 8, p. 1871-1882, 2011.
- ALLEN, M. R.; BURR, D. B. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 67, n.5 (Suppl), p. 61-70, 2009.
- ALONS, K. et al. Treating low- and medium-potency bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with a protocol for the treatment of chronic suppurative osteomyelitis: report of 7 cases. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology**, v. 107, n. 2, p. e1-e7, 2009.
- ALVAREZ, E. et al. Properties of bisphosphonates in the 13762 rat mammary carcinoma model of tumor-induced bone resorption. **Clinical Cancer Research**, v. 9, n. 15, p. 5705-5713, 2003.
- AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS (AAOMS). American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 65, n. 3, p. 369-376, 2007.
- AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS (AAOMS). American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – 2009 update: task force on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Australian endodontic journal**, v. 35, n. 3, p. 119-130, 2009.
- ARCE, K. et al. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 67, n. 5(Suppl), p. 75-84, 2009.
- AYLLON, J. et al. Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate and antiangiogenic therapies: cumulative toxicity profile? **Annals of oncology**, v. 20, n. 3, p. 600-601, 2009.
- BADROS, A. et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. **Journal of clinical oncology**, v. 24, n. 6, p. 945-952, 2006.
- BADROS, A. et al. Long-Term Follow-Up of Multiple Myeloma (MM) Patients (pts) with Osteonecrosis of the Jaw (ONJ). **Blood** (ASH Annual Meeting Abstracts), v. 110, Abstract 3519, 2007.
- BAGAN, J. V. et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. **Journal of oral pathology and medicine**, v.34, n. 2, p. 120-123, 2005.

BAGAN, J. V. et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. **Oral oncology**, v. 42, n. 3, p. 327-329, 2006.

BAGAN, J. V. et al. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. **Oral oncology**, v. 45, n. 7, p. 551-554, 2009.

BAGAN, J. V. et al. Sclerosis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its correlation with the clinical stages: study of 43 cases. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.53, n.3, p.257-262, 2015.

BALLA, B. et al. New approach to analyze genetic and clinical data in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. **Oral diseases**, v. 18, n. 6, p. 580-585, 2012.

BAMIAS A. et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. **Journal of clinical oncology**, v. 23, n. 34, p. 8580-8587, 2005.

BARASCH, A. et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. **Journal of dental research**, v. 90, n. 4, p. 439-444, 2011.

BEDOGNI, A. et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology**, v. 105, n. 3, p. 358-364, 2008.

BEDOGNI, A. et al. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **Oral diseases**, v. 18, p. 621-623, 2012.

BEDOGNI, A. et al. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.52, n.7, p.603-608, 2014.

BENFORD, H. L. et al. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminophosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. **Molecular Pharmacology**, v. 56, n. 1, p. 131-140, 1999.

BERENSON, J. R. et al. A phase I dose-ranging trial of monthly infusions of zoledronic acid for the treatment of osteolytic bone metastases. **Clinical Cancer Research**, v. 7, n. 3, p. 478-485, 2001a.

BERENSON, J. R. et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases: a double-blind, randomized dose-response study. **Cancer**, v. 91, n. 7, p. 1191-1200, 2001b.

- BERENSON, J. R. et al. American society of clinical oncology practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 17, p. 3719-3736, 2002.
- BERTI-COUTO, S. A. et al. Diabetes mellitus and corticotherapy as risk factors for alendronate-related osteonecrosis of the jaws: A study in Wistar rats. **Head & neck**, v. 36, n. 1, p. 84-93, 2014.
- BEZZI, M. et al. Zoledronate sensitizes endothelial cells to tumor necrosis factor-induced programmed cell death. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 44, p. 43603-43614, 2003.
- BODEM, J. P. et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 121, n. 4, p. 367-372, 2016.
- BODEM, J. P. et al. Value of nonsurgical therapeutic management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 43, n. 7, p. 1139-1143, 2015.
- BOONYAPAKORN, T. et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. **Oral oncology**, v. 44, n. 9, p. 857-869, 2008.
- BORKE, J. L., et al. Correlation of changes in the mandible and retina/choroid vasculature of a rat model of BRONJ. **Journal of Craniomaxillofacial Surgery**, v. 43, n. 7, p. 1144-1150, 2015.
- BOURGUIGNON, L. Y. W.; XIA, W.; WONG, G. Hyaluronan-mediated CD44 interaction with p300 and SIRT1 regulates β -catenin signaling and NF κ B-specific transcription activity leading to MDR1 and Bcl-xL gene expression and chemoresistance in breast tumor cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 5, p. 2657-2671, 2009.
- BUSH, W. S.; MOORE, J. H. Genome-wide association studies. **PLoS computational biology**, v. 8, n. 12, p. e1002822, 2012.
- CARLSON, E. R.; BASILE, J. D. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 67, n. 5(Suppl), p. 85-95, 2009.
- CARMAGNOLA, D.; CELESTINO, S.; ABATI, S.. Dental and periodontal history of oncologic patients on parenteral bisphosphonates with or without osteonecrosis of the jaws: a pilot study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 106, n. 6, p. e10-e15, 2008.
- CASSONI, A. et al. Adalimumab: Another Medication Related to Osteonecrosis of the Jaws? **Case Reports in Dentistry**, v. 2016, Article ID 2856926, 6 pp, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2856926>.

CATANIA, G. et al. Osteonecrosis of the Jaws (ONJ) after Bisphosphonate Treatment in Patients with Multiple Myeloma: Decreasing ONJ Incidence after Adoption of Preventive Measures. **Dentistry journal**, v. 4, n. 4, p. 45, 2016.

CHENG, A. et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. **Australian Dental Journal**, v. 50, n. 4(S2), p. S4-S13, 2005.

CHENG, A. et al. Alveolar bone and the bisphosphonates. **Australian dental journal**, v. 54, n. 1 Suppl, p. S51-S61, 2009.

CHOI, H. et al. Genetic association between VEGF polymorphisms and BRONJ in the Korean population. **Oral diseases**, v. 21, p. 866-871, 2015.

COLEMAN, R. The use of bisphosphonates in cancer treatment. **Annals of the New York academy of sciences**, v. 1218, p. 3-14, 2011.

CONTE, P.; GUARNERI, V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. **The Oncologist**, v.9(Suppl), n. 4, p. 28-37, 2004.

CREMERS, S.; FAROOKI, A. Biochemical markers of bone turnover in osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis and advanced cancer involving the bone. **Annals of the New York academy of sciences**, v. 1218, p. 80-87, 2011.

CREMERS, S.; PAPAPOULOS, S. Pharmacology of bisphosphonates. **Bone**, v. 49, n. 1, p. 42-49, 2011.

DAL PRÁ, K. J. et al. Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 46, n. 2, p. 151-156, 2017.

DALY, A. K. Using genome-wide association studies to identify genes important in serious adverse drug reactions. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 52, p. 21-35, 2012.

DALY, A. K.; DAY, C. P. Candidate gene case-control association studies: advantages and potential pitfalls. **British journal of clinical pharmacology**, v. 52, n. 5, p. 489-499, 2001.

DELMAS, P. D. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. **Current Opinion rheumatology**, v.17, n.4, p.462-466, 2005.

DIELI, F. et al. Induction of $\gamma\delta$ T-lymphocyte effector functions by bisphosphonates zoledronic acid in cancer patients in vivo. **Blood**, v. 102, n. 6, p. 2310-2311, 2003.

DIMOPOULOS, M. A. et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. **Haematologica**, v. 91, n. 7, p. 968-971, 2006.

DIMOPOULOS, M. A. et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. **Annals of oncology**, v. 20, n. 1, p. 117–120, 2009.

DIXON, R. B.; TRICKLER, N. D.; GARETTO, L. P. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. **Journal of dental research**, v. 76, n. 1 Suppl, p. 336, 1997.

DONOGHUE, A. M. Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw. **Medical Journal of Australia**, v. 183, n. 3, p. 163-164, 2005.

DRAKE, W. M.; KENDLER, D. L.; BROWN, J. P. Consensus statement on the modern therapy of Paget's disease of bone from a western osteoporosis alliance symposium: biannual foothills meeting on osteoporosis, Calgary, Alberta, Canada, september 9-10, 2000. **Clinical therapeutics**. v.23, n.4, p.620-626, 2001.

DURIE, B. G. M. et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 1, p. 99-102, 2005.

DURIE, B. G.; KATZ, M.; CROWLEY, J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. **The New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 1, p. 99-102, 2005.

EID, A.; J. ATLAS. The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone necrosis. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, v. 26, n. 2, p. 231-237, 2014.

ELAD, S. et al. A decision analysis: the dental management of patients prior to hematology cytotoxic therapy or hematopoietic stem cell transplantation. **Oral oncology**, v. 44, n. 1, p. 37-42, 2008.

ENCISO, R. et al. Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. **The Journal of the American Dental Association**, v. 147, n. 7, p. 551-560, 2016.

ENGLISH, B. C. et al. A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castrate-resistant prostate cancer. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 6, p. 579, 2010.

ENSRUD, K. E. et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from fracture intervention trial long-term extension. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 19, n. 8, p.1 259-1269, 2004.

ESTILO, C. L. et al. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 24, p. 4037-4038, 2008.

EVERTS, V. et al. Functional heterogeneity of osteoclasts: matrix metalloproteinases participate in osteoclastic resorption of calvarial bone but not in resorption of long

bone. **The journal of the federation of american societies for experimental biology**, v. 13, n. 10, p. 1219-1230, 1999.

FARIAS, D. S. et al. Clinical and image findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **The journal of craniofacial surgery**, v.2 4, n. 4, p. 1248-1251, 2013.

FARRUGIA, M. C. et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. **Laryngoscope**, v. 116, n. 1, p. 115-120, 2006.

FDA PATIENT SAFETY NEWS: **Show #34, december 2004. caution on osteonecrosis with bisphosphonates.** Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/printer.cfm?id=276>>. Acesso em: julho 2006.

FEDELE, S. et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. **The American journal of medicine**, v. 123, n. 11, p. 1060-1064, 2010.

FEDELE, S. et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 53, n. 1, p. 13-17, 2015.

FICARRA, G. et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. **Journal of clinical periodontology**, v. 32, n. 11, p.1123-1128, 2005.

FLEISCH, H. Bisphosphonates: mechanisms of action. **Endocrine Reviews**, v. 19, n. 1, p. 80-100, 1998.

FOURNIER, F. et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis *in vitro* and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. **Cancer Research**, v. 62, n. 22, p. 6538-6544, 2002.

FREIBERGER, J. J. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 67, n. 5(Suppl), p. 96-106, 2009.

FRITH, J. C. et al. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine5'-(β,γ -dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 12, n. 9, p. 1358-1367, 1997.

FRITZ, D.; STEFANOVIC, B. RNA-binding protein RBMS3 is expressed in activated hepatic stellate cells and liver fibrosis and increases expression of transcription factor Prx1. **Journal of molecular biology**, v. 371, n. 3, p. 585-595, 2007.

FROMIGUE, O.; LAGNEAUX, L.; BODY, J. J. Bisphosphonates induced breast cancer cell death in vitro. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 15, n. 11, p. 2211-2221, 2000.

FUNG, P. L. et al. Pharmacogenetics of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics**, v. 27, n. 4, p. 537-546, 2015.

GLORIEUX, F. et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. **The new england journal of medicine**, v. 339, n. 14, p.947-952, 1998.

GREENE, J. G.; VERMILLION, J. R. The simplified oral hygiene index. **The Journal of the American Dental Association**, v. 68, n. 1, p. 7-13, 1964.

GUEVARRA, C. S., et al. Vascular alterations in the sprague-dawley rat mandible during intravenous bisphosphonate therapy. **Journal of Oral Implantology**, v. 41, n. 2, p. e24-29, 2015.

GUO, Y. et al. Imaging features of medicine-related osteonecrosis of the jaws: comparison between panoramic radiography and computed tomography. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v.122, n.2, p.e69-e76, 2016.

HAGIWARA, M., et al. Utilization of intravenous bisphosphonates in patients with bone metastases secondary to breast, lung, or prostate cancer. **Support Care Cancer**, v. 22, n. 1, p. 103-113, 2014.

HAMADEH, I. S.; NGWA, B. A.; GONG, Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. **Cancer treatment reviews**, v. 41, n. 5, p. 455-464, 2015.

HELLSTEIN, J. W. et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the american dental association council on scientific affairs. **The journal of the american dental association**, v. 142, n. 11, p. 1243-1251, 2011.

HELLSTEIN, J. W.; MAREK, C. L. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 63, n. 5, p. 682-689, 2005.

HINGST, V; WEBER, M. A. Bildgebende Diagnostik bei medikamenteninduzierten Kiefernekrosen. **Der Radiologe**, v. 58, n. 10, p. 935-948, 2018.

HOEFERT, S.; EUFINGER, H. Kieferknochennekrosen als mögliche unerwünschte Wirkung von Bisphosphonaten. **Mund Kiefer Gesichtschirurgie**, v. 9, n. 4, p. 233-238, 2005.

HOEFERT, S.; EUFINGER, H. Nekrosen der Kieferknochen unter Bisphosphonattherapie. **Der Orthopäde**, v. 35, n. 2, p. 204-209, 2006.

HOFF, A. O. et al. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. **Annals of the New York academy of sciences**, v. 1218, p. 47–54, 2011.

HUGHES, D. E. et al. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of hume bone marrow. **Journal of Clinical Investigation**, v. 83, n. 6, p. 1930-1935, 1989.

ITOH, F. et al. Treatment effects of bisphosphonates on ovariectomy-induced osteopenia in rats: comparison between clodronate and etidronate. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 17, n. 4, p.2 52-258, 1999.

KAJIZONO, M. et al. Incidence and risk factors of osteonecrosis of the jaw in advanced cancer patients after treatment with zoledronic acid or denosumab: a retrospective cohort study. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 38, n. 12, p. 1850-1855, 2015.

KAPITOLA, J.; ZAK, J. Effect of pamidronate on bone blood flow in oophorectomized rats. **Physiology Research**, v. 47, n. 4, p. 237-240, 1998.

KASPERK, C. et al. Human bone cell phenotypes differ depending on their skeletal site of origin. **The journal of clinical endocrinology & metabolism**, v. 80, n. 8, p. 2511-2517, 1995.

KASTRITIS, E. et al. Genetic factors related with early onset of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma under zoledronic acid therapy. **Leukemia & lymphoma**, v. 58, n. 10, p. 2304-2309, 2017.

KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. **Histologia e embriologia oral**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 381p.

KATZ, J. et al. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 40, n. 6, p. 605-611, 2011.

KHOSLA, S. et al. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment: **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 66, n. 6, p. 1320-1321, 2008.

KIM, J-H. et al. Genetic Investigation of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaw (BRONJ) via Whole Exome Sequencing and Bioinformatics. **PLoS ONE**, v. 10, n. 2, p. e0118084, 2015.

KIM, T-H. et al. Evaluation of the predisposing factors and involved outcome of surgical treatment in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw cases including bone biopsies. **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 42, n. 4, p. 193-204, 2016.

KOS, M. Association of dental and periodontal status with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A retrospective case controlled study. **Archives of medical science**, v. 10, n. 1, p. 117, 2014.

KOS, M. Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. **Archives of medical science**, v. 11, n. 2, p. 319, 2015.

KOTH, V. S. et al. Interrelationship of clinical, radiographic and haematological features in patients under bisphosphonate therapy. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 46, n. 4, p. 20160260, 2017.

KRAFT, P.; ZEGGINI, E.; IOANNIDIS, J. P. A. Replication in genome-wide association studies. **Statistical Science: A review journal of the Institute of Mathematical Statistics**, v. 24, n. 4, p. 561, 2009.

KRIMMEL, M. et al. Does dental and oral health influence the development and course of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ)? **Oral and maxillofacial surgery**, v. 18, n. 2, p. 213-218, 2014.

KUIPER, J. W. et al. Zoledronate and pamidronate depress neutrophil functions and survival in mice. **British journal of pharmacology**, v. 165, n. 2, p.532-539, 2012.

KYRGIDIS, A.; KOLOUTSOS, G.; VAHTSEVANOS, K. Treatment protocols of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Head & neck**, v. 31, n. 8, p. 1112-1114, 2009.

LACY, M. Q. et al. Mayo Clinic consensus statement for use of bisphosphonates in multiple myeloma. **Mayo clinic proceedings**, v.81, n.8, p.1047-1053, 2006.

LA FERLA, F. et al. An aromatase polymorphism (g. 132810C> T) predicts risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Biomarkers in medicine**, v. 6, n. 2, p. 201-209, 2012.

LANDESBURG, R. et al. Alternative indications for bisphosphonate therapy. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v.67, n.5(Suppl), p.27-34, 2009.

LANDESBURG, R. et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 66 , n.5, p.839-847, 2008.

LANDESBURG, R. et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. **Annals of the New York academy of sciences**, v. 1218, p. 62-79, 2011.

LEE, M. V. et al. Bisphosphonate treatment inhibits the growth of prostate cancer cells. **Cancer Research**, v. 61, n. 6, p. 2602-2608, 2001.

LEHRER, S. et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 67, n. 1, p. 159-161, 2009.

LEHRER, S. et al. Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology**, v. 106, n. 3, p. 389-391, 2008.

LINDSAY, R. Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 110, n. 9, p. 1239-1241, 2002.

LIU, J. et al. Ubiquitin E3 ligase Itch negatively regulates osteoblast function by promoting proteasome degradation of osteogenic proteins. **Bone & joint research**, v. 6, n. 3, p. 154-161, 2017.

LÖE, H.; SILNESS, J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. **Acta odontologica scandinavica**, v. 21, n. 6, p. 533-551, 1963.

LOYSON, T. et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. **Acta Clinica Belgica**, v. 73, n. 2, p. 100-109, 2018.

LUCKMAN, S. P. et al. Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 13, n. 11, p. 1668-1678, 1998.

MANFREDI, M. et al. A 5-year retrospective longitudinal study on the incidence and the risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zoledronic acid for bone metastases from solid tumors. **Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal**, v. 22, n. 3, p. ee42, 2017.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia®) and zoledronate (Zometa®) induced avascular necrosis of the jaw: a growing epidemic. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 61, n. 9, p. 1115-1118, 2003.

MARX, R. E. Uncovering the cause of "phossy jaw" Circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files-case closed. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 66, n. 11, p. 2356-2363, 2008.

MARX, R. E.; FORTIN, M.; BROUMAND, V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 63, n. 11, p. 1567-1575, 2005.

MCCARTHY, M. I. et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. **Nature reviews genetics**, v. 9, n. 5, p. 356, 2008.

MEHROTRA, B.; FANTASIA, J.; RUGGIERO, S. L. Outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw—Importance of staging and management guidelines: A large single institutional update. **Journal of clinical oncology**, v. 26, n. 15S, Abstract 20526, 2008.

MIGLIORATI, C. A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. **Journal of Clinical Oncology**, v.21, n.22, p.4253-4254, 2003.

MIGLIORATI, C. A. et al. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. **Supportive Care in Cancer**, v. 18, n. 8, p. 1099-1106, 2010.

MIGLIORATI, C. A. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. **Journal of American Dental Association**, v. 136, n. 12, p. 1658-1668, 2005.

MIGLIORATI, C. A.; SIEGEL, M. A.; ELTING, L. S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. **Lancet Oncology**, v. 7, n. 6, p. 508-514, 2006.

MIKSAD, R. A. et al. Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. **The oncologist**, v. 16, n. 1, p. 121-132, 2011.

MOLCHO, S. et al. Diabetes microvascular disease and the risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a single center study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 11, p. E1807-E1812, 2013.

MÜCKE, T. et al. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. **Journal of cranio-maxillofacial surgery**, v. 37, n. 5, p. 291-297, 2009.

MÜCKE, T. et al. Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid—a prospective study over 6 years. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 44, n. 10, p. 1689-1693, 2016.

NICOLETTI, P. et al. Genomewide Pharmacogenetics of Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: The Role of RBMS3. **The oncologist**, v. 17, n. 2, p. 279-287, 2012.

NIIBE, K. et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. **Journal of prosthodontic research**, v. 59, n. 1, p. 3-5, 2015.

NISI, M. et al. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 44, n. 5, p. 586-591, 2015.

NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORPORATION. **Important drug precaution for dental health professionals with patients being treated for cancer [letter to dentists]**. Rockville, MD: US food and drug administration; may 5, 2005. Disponível em: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/zometa_deardentite_5-5-05.pdf>. Acesso em: julho 2006.

OHNISHI, T. et al. Effects of aledronate on bone metastases and hypercalcemia after surgery for hepatocellular carcinoma. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 9, p. 410-413, 2000.

OLUTAYO, J. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw bone: radiological pattern and the potential role of CBCT in early diagnosis. **Journal of oral & maxillofacial research**, v.1, n.2, 2010. doi:10.5037/jomr.2010.1203

ONJ TRIAL LAWYERS. **Zometa side effects news: urgent medical-dental alert for people who took zometa, fosamax, or aredia**. Disponível em: <<http://www.fredcouthts.com/zometa/zometanews.htm>>. Acesso em: julho 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Levantamentos em Saúde Bucal: Métodos Básicos**. Tradução Profa. Dra. Maria Gabriela Haye Biazevic. 5ed. Bauru: Faculdade de Odontologia Universidade de São Paulo (FOUSP), 2017. 130p.

OWOSHO, A. A. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial sloan kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 125, n. 5, p. 440-445, 2018.

PAZIANAS, M. Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. **Journal of the national cancer institute**, v. 103, n. 3, p. 232-240, 2011.

PEER, A.; KHAMAISI, M. Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. **Journal of dental research**, v. 94, n. 2, p. 252-260, 2015.

PEISKER, A. et al. Cross-Sectional Study of four Serological Bone Turnover Markers for the Risk Assessment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 29, n. 2, p. e137-e140, 2018.

PLOTKIN, L. I. et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 104, n. 10, p. 1363-1374, 1999.

PURCELL, P. M.; BOYD, I. W. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. **Medical Journal of australia**, v. 182, n. 8, p. 417-418, 2005.

RAJE, N.; ANDERSON, K. C. Introduction: the evolving role of bisphosphonate therapy in multiple myeloma. **Blood**, v. 96, n. 2, p. 381-383, 2000.

RAUCH, F. et al The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 110, n. 9, p. 1293-1299, 2002.

REICH, W. et al. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis: Prognostic score and long-term results. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 43, n. 9, p. 1809-1822, 2015.

REID, I. R. et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. **The new england journal of medicine**, v.353, n.9, p.898-908, 2005.

ROCHA, G. C. M. A. et al. Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v.114, n.5, p.S19-S25, 2012.

ROGERS, M. J.; WATTS, D. J.; RUSSEL, R. G. G. Overview of bisphosphonates. **Cancer**, v. 80, n. 8(Suppl), p. 1652-1660, 1997.

ROSES, A. D. Pharmacogenetics and the practice of medicine. **Nature**, v. 405, n. 6788, p. 857, 2000.

RUGGIERO, S. L. et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 67, n. 5(Suppl), p. 2-12, 2009.

RUGGIERO, S. L. et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014.

RUGGIERO, S. L.; FANTASIA, J.; CARLSON, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology**, v. 102, n. 4, p. 433-441, 2006.

RUGGIERO, S. L.; MEHROTRA, B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. **Annual review of medicine**, v. 60, p. 85-96, 2009.

SAAD, F. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. **Annals of Oncology**, v. 23, n. 5, p. 1341-1347, 2012.

SABOKBAR, A. et al. Bisphosphonates in bone cement inhibit PMMA particle induced bone resorption. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 57, n. 10, p. 614-618, 1998.

SANTINI, D. et al. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. **Clinical Cancer Research**, v. 8, n. 5, p. 1080-1084, 2002.

SARASQUETE, M. E. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. **Blood**, v. 112, n. 7, p. 2709-2712, 2008.

SARASQUETE, M. E. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. **Oral diseases**, v. 15, n. 6, p. 382-387, 2009.

SCAGLIOTTI, G. V. et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 7, n. 12, p. 1823-1829, 2012.

SELVAGGI, G.; SCAGLIOTTI, G. V. Management of bone metastases in cancer: a review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 56, n. 3, p. 365-378, 2005.

SHIPMAN, M. C. et al. The bisphosphonate incadronate (YM175) causes apoptosis of human myeloma cells *in vitro* by inhibiting the mevalonate pathway. **Cancer Research**, v. 58, n. 23, p. 5294-5297, 1998.

SIM, I. et al. Declining incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 10, p. 3887-3893, 2015.

SMITH, M. R. Zoledronic acid to prevent skeletal complications in cancer: corroborating the evidence. **Cancer Treatment Reviews**, v. 31, n. 3(Suppl), p. S19-S25, 2005.

SRIVASTA, T; ALON U. S. Bisphosphonates: from grandparents to grandchildren. **Clinical Pediatrics**, v.3 8, n. 12, p. 687-702, 1999.

STOCKMANN, P. et al. Major histocompatibility complex class II polymorphisms are associated with the development of anti-resorptive agent-induced osteonecrosis of the jaw. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 41, n. 1, p. 71-75, 2013.

STOCKMANN, P. et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. **Clinical oral investigations**, v. 14, n. 3, p. 311-317, 2010.

STOPECK, A. et al. A comparison of denosumab versus zoledronic acid for the prevention of skeletal-related events in breast cancer patients with bone metastases. **Cancer research**, v. 69, n. 24(Suppl 3), p. 22, 2009.

STUMPE, M. R. et al. Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Head & Neck**, v. 31, n. 2, p. 202-206, 2009.

SUCH, E. et al. CYP2C8 gene polymorphism and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. **Haematologica**, v. 96, n. 10, p. 1557-1559, 2011.

TAUCHMANOVÀ, L. et al. Short-term zoledronic acid treatment increases bone mineral density and marrow clonogenic fibroblast progenitors after allogeneic stem cell transplantation. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 2, p. 627-634, 2005.

TERONEN, O. et al. Inhibition of matrix metalloproteinases by bisphosphonates may in part explain their effects in the treatment of multiple myeloma. **Blood**, v. 96, n. 12, p. 4006-4007, 2000.

TERPOS, E.; DIMOPOULOS, M. A. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. **Annals of Oncology**, v. 16, n. 8, p. 1223-1231, 2005.

THEN, C. et al. Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation. **Oncology Research and Treatment**, v. 35, n. 11, p. 658-664, 2012.

THERIAULT, R. L. et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 17, n. 3, p. 846-854, 1999.

TREISTER, N. et al. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Oral diseases**, v. 15, p. 88-92, 2009.

TREISTER, N. S.; FRIEDLAND, B.; WOO, S. B. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology**, v. 109, n. 5, p. 753-764, 2010.

TUBIANA-HULIN, M. et al. Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for malignant bone lesions: a french expert panel analysis. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 71, n. 1, p. 12-21, 2009.

VALLET, S. et al. Myeloma bone disease: update on pathogenesis and novel treatment strategies. **Pharmaceutics**, v. 10; n. 4, 2018. doi: 10.3390/pharmaceutics10040202.

VANDONE, A. M. et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. **Annals of oncology**, v. 23, n. 1, p. 193-200, 2012.

VAN OFFEL, J. F. et al. Effect of bisphosphonates on viability, proliferation, and dexamethasone-induced apoptosis of articular chondrocytes. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 61, n. 10, p. 925-928, 2002.

VAN POZNAK, C. H. et al. American society of clinical oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. **Journal of clinical oncology**, v. 29, n. 9, p. 1221-1227, 2011.

VAHTSEVANOS, K. et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 32, p. 5356-5362, 2009.

VASCONCELLOS, D. V.; DUARTE, M. E. L.; MAIA, R. C. Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 1, p. 45-54, 2004.

VESCOVI, P. et al. Surgery-triggered and non surgery-triggered bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. **Oral oncology**, v. 47, n. 3, p. 191-194, 2011.

VIRTANEN, S. S. et al. Alendronate inhibits invasion of PC-3 prostate cancer cells by affecting the mevalonate pathway. **Cancer Research**, v. 62, n. 9, p. 2708-2714, 2002.

VITTÉ, C.; FLEISCH, H.; GUENTHER H. L. Bisphosphonate induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediate resorption. **Endocrinology**, v. 137, n. 6, p. 2324-2333, 1996.

WATTERS, A. L. et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Long-term follow-up of 109 patients. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 115, n. 2, p. 192-200, 2013.

WALTER, C. et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. **European urology**, v. 54, n. 5, p. 1066-1072, 2008.

WANG, E. P. et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 65, n. 7, p. 1328-1331, 2007.

WOO, S. B.; HANDE, K.; RICHARDSON, P. G. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. **The New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 1, p. 99-102, 2005.

WOOD, J. et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 302, n. 3, p. 1055-1061, 2002.

YAMAGISHI, S. et al. Minodronate, a newly developed nitrogen-containing bisphosphonate, suppresses melanoma growth and improves survival in nude mice by blocking vascular endothelial growth factor signaling. **American Journal of Pathology**, v. 165, n. 6, p. 1865-1874, 2004.

YANG, G. et al. SIRT1/HERC4 Locus Associated With Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: An Exome-Wide Association Analysis. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 33, n. 1, p. 91-98, 2018.

YU, Y. Y. et al. Site specific effects of zoledronic acid during tibial and mandibular fracture repair. **PLoS one**, v. 7, n. 2, p. e31771, 2012.

ZAINABADI, K.; LIU, C. J.; GUARENTE, L. SIRT1 is a positive regulator of the master osteoblast transcription factor, RUNX2. **PloS one**, v. 12, n. 5, p. e0178520, 2017.

ZHANG, J., et al. Efficacy of intravenous zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis: a meta-analysis. **Asian Pac J Trop Med**, v. 5, n. 9, p. 743-748, 2012.

Apêndices

APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS CLÍNICOS

Instituição: () INCA () HMK () FOB Sexo: ☐ Masc ☐ Fem
 Profissão _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Idade ____ anos

HISTÓRICO MÉDICO

HISTÓRIA ONCOLÓGICA:

DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO _____

DATA DO DIAGNÓSTICO: ____/____/____ TEMPO APROXIMADO DA DOENÇA: _____

MÉTODO DIAGNÓSTICO: ☐ Autoexame ☐ Método de imagem ☐ Citologia ☐ BiópsiaLOCALIZAÇÃO DO TUMOR: _____ PRESENÇA DE METÁSTASE: ☐ Não ☐ Sim.

Onde? _____

ESTADIAMENTO: _____

TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO: ☐ Cirurgia _____☐ QT: ☐ neoadjuvante ☐ adjuvante

Protocolo: _____

☐ RXT – Tipo: _____

Dose total: _____ Localização: _____

☐ Outro: _____BISFOSFONATO EM USO: ☐ Pamidronato ☐ Zoledronato DATA DE INÍCIO DA TERAPIA: ____/____/____☐ Interrupção da terapia com bisfosfonato. Motivo: _____

Por quanto tempo? _____

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA:

Está ou esteve sob tratamento médico recentemente? Não Sim Por quê? _____

Está tomando alguma medicação? Não Sim Qual? _____

É alérgico(a)? Não Sim A quê? _____

Já esteve internado(a)? Não Sim Por quê? _____

Já desmaiou, perdeu a consciência ou teve convulsões? Não Sim

Tem pressão alta? Não Sim

Algum problema cardíaco? Não Sim Qual? _____

Sofreu alguma cirurgia cardíaca? Não Sim

Alguma história de anemia? Não Sim

Sangramento é persistente ao se cortar? Não Sim

É portador de alguma doença infecto-contagiosa (ex.: hepatite, tuberculose...)? Não Sim Qual? _____

Algum problema de rins? Não Sim Qual? _____

É diabético? Não Sim Tipo _____

Fuma ou já fumou? Não Sim ☐ <10 cigarros/dia Tempo de uso: Desde quando parou?☐ 10-20 cigarros/diaTipo _____ ☐ >20 cigarros/diaIngere bebidas alcoólicas? Não Sim ☐ 1-2x/semana Tempo de uso: Desde quando parou?☐ 3x ou mais

Tipo _____

☐ eventualmente

HISTÓRIA DENTÁRIA:

Já sofreu algum traumatismo na boca, dentes ou maxilares? Não Sim Há quanto tempo? _____

Algum hábito bucal? Não Sim Qual? _____

Alimenta-se em horários regulares? Não Sim

Ingere muito doce, açúcar e balas? Não Sim

Quantas vezes por dia escova os dentes? ☐ 1x ☐ 2x ☐ 3x ☐ 4x ou mais

Usa fio dental? Não Sim ☐ 1x ☐ 2x ☐ 3x ☐ 4x ou mais

Usa alguma prótese dentária? Não Sim Há quanto tempo? _____

Quando foi seu último tratamento dentário? ____/____/____

EXAME CLÍNICO

EXAME EXTRAORAL:

0. Aparência extraoral normal
1. Ulcerações, irritações, erosões, fissuras, edema (cabeça, pescoço, membros)
2. Ulcerações, irritações, erosões, fissuras, edema (nariz, bochechas e queixo)
3. Ulcerações, irritações, erosões, fissuras (comissuras)
4. Anormalidades dos lábios superiores e inferiores
5. Nódulos linfáticos enfiados (cabeça e pescoço)
6. Outras alterações _____

QUEIXAS BUCAIS:

Dor de dente por cárie	Não	Sim	–	Com abscesso	Sem abscesso
Dor de dente por trauma	Não	Sim	–	Fratura de coroa e/ou raiz	Avulsão Intrusão
Alterações nos tecidos moles	Não	Sim			
Sinais e sintomas	Xerostomia	Disfagia	Odinofagia	Mucosite	Outros
	Disgeusia	Ardência	Trismo	Sangramento	

MUCOSA BUCAL

CONDIÇÃO BUCAL:

0. Nenhuma condição anormal
1. Neoplasia maligna (câncer bucal)
2. Leucoplasia
3. Líquen plano
4. Ulceração
5. Gengivite
6. Candidíase
7. Abscesso
8. Mucosite
9. Herpes simples
10. Infecção bacteriana
11. Sangramento espontâneo
12. Hematomas
13. Petéquias
14. Vesículas
15. Tórus

LOCALIZAÇÃO:

18	28
17	27
16	26
15 (55)	25 (65)
14 (54)	24 (64)
13 (53)	23 (63)
12 (52)	22 (62)
11 (51)	21 (61)
41 (81)	31 (71)
42 (82)	32 (72)
43 (83)	33 (73)
44 (84)	34 (74)
45 (85)	35 (75)
46	36
47	37
48	38

<p>ÍNDICE GENGIVAL de Løe e Silness (1963):</p> <p>0. Gengiva sadia</p> <p>1. Leve inflamação: alteração na cor e textura</p> <p>2. Inflamação moderada: rubor, edema, brilhante e com sangramento sob estímulo</p> <p>3. Inflamação severa: rubor intenso, edema, tendência a sangramento espontâneo</p> <p>16 12 24</p> <p>44 32 36</p>	<p>ÍNDICE PERIODONTAL COMUNITÁRIO:</p> <p>0. Saudável 17/16 11 26/27</p> <p>1. Sangramento</p> <p>2. Cálculo</p> <p>3. Bolsa de 4 a 5 mm</p> <p>4. Bolsa de 6 mm ou mais</p> <p>X. Sextante excluído 47/46 31 36/37</p>
<p>ÍNDICE DE PLACA (IOHS de Greene e Vermillion-1964):</p> <p>0. Nenhuma placa observada</p> <p>1. Placa cobrindo menos de 1/3 da superfície dentária</p> <p>2. Placa cobrindo mais de 1/3 e menos de 2/3 da superfície dentária</p> <p>3. Placa cobrindo 2/3 da superfície dentária</p> <p>X. Dente índice e substituto inexistente</p> <p>9. Sem informação</p> <p>16 vestibular 11 vestibular 26 vestibular</p> <p>46 lingual 31 vestibular 36 lingual</p>	<p>ÍNDICE DE CÁLCULO (IOHS de Greene e Vermillion- 1964):</p> <p>0. Nenhuma cálculo observada</p> <p>1. Cálculo cobrindo menos de 1/3 da superfície dentária</p> <p>2. Cálculo cobrindo mais de 1/3 e menos de 2/3 da superfície dentária</p> <p>3. Cálculo cobrindo 2/3 da superfície dentária</p> <p>X. Dente índice e substituto inexistente</p> <p>9. Sem informação</p> <p>16 vestibular 11 vestibular 26 vestibular</p> <p>46 lingual 31 vestibular 36 lingual</p>

APÊNDICE B – TRABALHOS PUBLICADOS EM REVISTAS INDEXADAS DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO

Asian Pacific Journal of Cancer Prevention
QUALIS CAPES: B1; FATOR DE IMPACTO: 2.514

DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.3.911>
Leukemic Oral Manifestations and their Management

MINI-REVIEW

Leukemic Oral Manifestations and their Management

Carolina Favaro Francisconi¹, Rogerio Jardim Caldas^{2*}, Lázara Joyce Oliveira Martins², Cassia Maria Fischer Rubira², Paulo Sergio da Silva Santos²

Abstract

Leukemia is the most common neoplastic disease of the white blood cells which is important as a pediatric malignancy. Oral manifestations occur frequently in leukemic patients and may present as initial evidence of the disease or its relapse. The symptoms include gingival enlargement and bleeding, oral ulceration, petechia, mucosal pallor, noma, trismus and oral infections. Oral lesions arise in both acute and chronic forms of all types of leukemia. These oral manifestations either may be the result of direct infiltration of leukemic cells (primary) or secondary to underlying thrombocytopenia, neutropenia, or impaired granulocyte function. Despite the fact that leukemia has long been known to be associated with oral lesions, the available literature on this topic consists mostly of case reports, without data summarizing the main oral changes for each type of leukemia. Therefore, the present review aimed at describing oral manifestations of all leukemia types and their dental management. This might be useful in early diagnosis, improving patient outcomes.

Keywords: Leukemia - early diagnosis - oral manifestations - dental care

Asian Pac J Cancer Prev, 17 (3), 911-915

Introduction

A number of systemic diseases including hematologic disorders have manifestations in the orofacial region (Long et al., 1998). Although non-pathognomonic, these manifestations may often represent early signs of the underlying hematopoietic disease (Sklavounou-Andricopoulou et al., 2002). In this context, oral complications occur frequently in leukemia and may point out the initial evidence of the disease (Aronovich and Connolly, 2008) or of its relapse (Benson et al., 2007).

Leukemia is the most common neoplastic disease of the white blood cells with an incidence of 9 cases per 100,000 population (Cotran et al., 1999). Additionally, leukemia is an ordinary malignancy accounting for about 30% of all cancers diagnosed for children aged under 15 years (Puumala et al., 2013). The current classification of leukemia is complex and a detailed description can be found in the World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, published in 2001 and updated in 2008 (Campo et al., 2011). It recognizes distinct subtypes based on the cell of origin (myeloid or lymphoid) and stage of differentiation (Valera et al., 2015). So, the classification criteria of leukemia is histological and relies on (a) the similarity between the leukemic cells and normal cells (myeloid versus lymphoid) and (b) the clinical course of the disease (acute versus chronic) (Howard and Hamilton, 2008).

The oral manifestations of leukemia include gingival

enlargement and bleeding, oral ulcerations, petechia and mucosal pallor (Cooper et al., 2000; da Silva Santos et al., 2010; Reenesh et al., 2012). Oral lesions arise in both acute and chronic forms of all types of leukemia. However, they are far more frequent in acute stages (Stafford et al., 1980; Greenberg and Glick, 2003). These oral manifestations either may be the result of direct infiltration of leukemic cells (primary) or secondary to underlying thrombocytopenia, neutropenia, or impaired granulocyte function (Benson et al., 2007).

Despite the fact that leukemia has been associated with oral lesions, the available literature on this topic consists mostly of case reports, without data summarizing the main oral changes for each type of leukemia. Therefore, the present review aimed at describing oral manifestations of all leukemia types and their dental management. This might be useful in early diagnosis, improving patient outcomes.

Acute Myeloid Leukemia

Acute myeloid leukemia (AML) is a relatively unusual disease, accounting for approximately 25% of all types of leukemia among adults in the western world (Deschler and Lubbert, 2006). Although the incidence of acute leukemia constitutes less than 3% of all malignancies, it is still the leading cause of death in childhood (Rubnitz et al., 2010) and represents 1.2% of cancer deaths in the United States (Jemal et al., 2002).

Bauru School of Dentistry, University of Sao Paulo, ¹Department of Biological Sciences, ²Department of Stomatology; Bauru, SP, Brazil *For correspondence: e-mail

**CIRURGIA DE REMOÇÃO DE IMPLANTE
COMO ESTÍMULO PARA OSTEONECROSE
DE MANDÍBULA ASSOCIADA AO USO DE
PAMIDRONATO: RELATO DE CASO***Implant removal surgery as a stimulus for pamidronate-related osteonecrosis of the jaw: case report*

Palavras-chave: Bisfosfonatos. Implantação Dentária. Osteonecrose.

Keywords: Bisphosphonates. Dental Implantation. Osteonecrosis.

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos (OMAB) foi inicialmente definida como o desenvolvimento de osso necrótico, persistente por mais de 8 semanas, na região dos maxilares de pacientes em vigência ou pós-tratamento com bisfosfonatos (BFs) e que não tenha recebido radioterapia em região de cabeça e pescoço. Hoje, o reconhecimento da variante clínica sem exposição óssea integra mais um novo aspecto do conceito dessa entidade patológica. A maioria dos casos de OMAB revela história odontológica progressiva de manipulação cirúrgica dos ossos maxilares. Relatamos um caso clínico de OMAB desenvolvida após a cirurgia de remoção de implante dentário e dente infectados. Uma mulher de 45 anos, com câncer de mama, em dois anos de terapia com pamidronato apresentou dor associada a bolsas profundas e exsudato purulento persistente no dente 38 e implante dentário adjacente. Apesar de irrigação com solução aquosa de clorexidina 0,12% através das bolsas e reforço semanal de higienização, persistiu drenagem de secreção purulenta por meio da bolsa do implante. Administrou-se associação de amoxicilina 500 mg e clindamicina 300 mg durante 14 dias e procedeu-se a cirurgia de remoção do dente 38 e do implante em região de dente 37. No pós-operatório de sete dias, encontrou-se exposição óssea de 2 mm na área cirúrgica. Essa área de osso exposto foi, então, submetida à limpeza com irrigação de solução aquosa de clorexidina 0,12% sem resolução do quadro. Com a progressão da exposição óssea, optou-se por osteoplastia do osso exposto sob antibioticoterapia (amoxicilina 500 mg), resultando em fechamento da área por mucosa normal. Portanto, o manejo conservador alcançou a resolução do quadro clínico.

ABSTRACT

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) was initially defined as the development of persistent necrotic bone by more than 8 weeks, in the region of the jaws among patients under or after bisphosphonate therapy who has not received radiotherapy in the head and neck area. Today, the recognition of clinical variant without bone exposure includes another new aspect of the concept of this pathological entity. Most cases of OMAB reveals past dental history of surgical manipulation of the jaws. We report a case of OMAB developed after dental implant removal surgery and extraction of an infected tooth. A 45-year-old woman with breast cancer under 2-year pamidronate therapy had pain associated with deep pockets and persistent purulent exudate in the tooth 38 and adjacent dental implant. Although irrigation with 0.12% chlorhexidine and weekly oral hygiene instructions, drainage of purulent secretion in the dental implant region persisted. It was administered a combination of amoxicillin and 500 mg clindamycin 300 mg for 14 days, and the dental implant as well as tooth 38 were removed. In 7-day postoperative period, it was found bone exposure of 2 mm in the surgical area. This exposed bone area underwent curettage with 0.12% chlorhexidine irrigation, but no resolution was achieved. As bone exposure progressed, osteoplasty of exposed bone was performed under therapy with antibiotic (amoxicillin 500 mg), resulting in closure of the area by normal mucosa. Therefore, conservative management succeeded in the present case.

Lázara Joyce Oliveira Martins ¹
Rogério Jardim Caldas ²
Cassia Maria Fischer Rubira ³
Alberto Consolaro ⁴
Paulo Sérgio da Silva Santos ⁵

1. Mestranda do Departamento de Estomatologia. Universidade de São Paulo-Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru-SP.
2. Doutorando do Departamento de Estomatologia. Universidade de São Paulo-Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru-SP.
3. Professora Doutora do Departamento de Estomatologia. Universidade de São Paulo-Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru-SP.
4. Professor Doutor do Departamento de Patologia. Universidade de São Paulo-Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru-SP.
5. Professor Doutor do Departamento de Estomatologia. Universidade de São Paulo-Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru-SP.

ARTICLE IN PRESS

PATHOLOGY

Use of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws

Gustavo Maluf,* Rogério Jardim Caldas,† and Paulo Sérgio Silva Santos, PhD‡

Lesions associated with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) are refractory to different treatment approaches. Hence, auxiliary approaches capable of improving patient outcomes should be explored. Leukocyte- and platelet-rich fibrin (LPRF) is a second-generation platelet concentrate (natural autologous fibrin matrix). It shows anti-infectious activity through immune regulation and accelerates the angiogenesis and multiplication of fibroblasts and osteoblasts; in consequence, it stimulates soft tissue healing and prevents exposure of the alveolar bone in the oral cavity. This report describes 2 cases involving women with breast cancer who were being treated with zoledronic acid and exhibited advanced MRONJ. In case 1, MRONJ developed in the maxilla after dental extraction; in case 2, it was assumed that MRONJ arose spontaneously in the mandible because no other risk factors could be detected. These cases were managed with surgical resection of the necrotic bone followed by placement of an LPRF membrane. Complete wound healing and intact mucosal cover were achieved. At clinical and tomographic follow-up after 2 years, there were no oral lesions or complaints. Therefore, this could be a noninvasive, quick, and alternative approach to manage bone exposure. The LPRF membrane contributes to a successful outcome and acts as a physical barrier against micro-organisms, thus preventing secondary infections.

© 2017 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
J Oral Maxillofac Surg ■:1-9, 2017

Different conservative approaches to control medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) have been published, including local debridement combined with antibiotics and germicidal mouthwashes,¹ oral pentoxifylline and tocopherol administration,² ozone therapy,³ low-level laser therapy,⁴ and hyperbaric oxygen therapy.⁵ In contrast, surgical management has not been advocated. However, recent case reports have shown complete healing of the exposed bone after surgery.⁶ In addition, high cure rates have been reported in a large group of patients who underwent bone resection.⁷

Nevertheless, the resolution of MRONJ lesions is difficult to achieve. They are refractory to several approaches. Hence, auxiliary means that contribute to improving patient outcomes, such as leukocyte- and platelet-rich fibrin (LPRF), should be examined. LPRF is a second-generation platelet concentrate (natural autologous fibrin matrix).⁸ It has been described as "an immune and platelet concentrate collected on a single fibrin membrane containing all the constituents of a blood sample favorable to healing and immunity."⁹ LPRF accelerates angiogenesis and the multiplication of fibroblasts and osteoblasts.¹⁰ It has shown an anti-infectious role in immune regulation.¹¹ The basic

Received from the Department of Stomatology, Bauru Dental School, University of São Paulo, Bauru, SP, Brazil.

*MSc and PhD Student.

†MSc and PhD Student.

‡Assistant Professor.

Conflict of Interest Disclosures: None of the authors have a relevant financial relationship(s) with a commercial interest.

Address correspondence and reprint requests to Dr Silva Santos:

Al Dr Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75, Bauru, SP CEP 17012-901, Brazil; e-mail: paulosergiosilvasantos@gmail.com

Received January 17 2017

Accepted June 5 2017

© 2017 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

0278-2391/17/30620-1

<http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.004>

Revista Brasileira de Odontologia
QUALIS CAPES: B4

Revista Brasileira de Odontologia
Brazilian Journal of Dentistry
Associação Brasileira de Odontologia - Seção Rio de Janeiro
DOI: <http://dx.doi.org/10.18363/rbo.v75.2018.e1103>

Letter to the Editor/Stomatology

Medication-related osteonecrosis of the jaw

Héilton Spindola Antunes,^{1,2} Rogério Jardim Caldas,^{1,3,4} Fabiana Caramori Noal Granzotto,^{1,5} Geisa Badauy Lauria da Silva,^{1,6} Waldir Mello,^{1,2} Paulo Sérgio da Silva Santos^{1,2}

¹Dental Committee of Brazilian Society of Hematology, Hemotherapy and Cell Therapy (ABHH), São Paulo, SP, Brazil

²Clinical Research Division, Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

³Department of Surgery, Stomatology, Pathology and Radiology, Bauru School of Dentistry, University of São Paulo, Bauru, SP, Brazil

⁴Dentistry Section, Mario Kroeff Hospital, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

⁵Dentistry Section, Regina Hospital, Novo Hamburgo, RS, Brazil

⁶Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit, Araujo Jorge Hospital, Goiânia, GO, Brazil

⁷Dentistry Section, Samaritano Hospital, São Paulo, SP, Brazil

• Conflicts of interest: none declared.

Dear editor,

This is a short review about the medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) and clinical implications. MRONJ is defined by the combination of the following signs: 1. Current or previous use of antiresorptive or antiangiogenic drugs; 2. Bone exposure of the jaws or extraoral fistula persisting for more than 8 weeks; 3. Lack of history of radiotherapy in the maxillofacial region.^{1,2}

The incidence of MRONJ is variable. This condition affects 1.04 to 1.69 per 100,000 patients/year for individuals receiving oral bisphosphonates (BPs). For oncology patients under treatment with intravenous BPs or even with denosumab, the incidence ranges from 0 to 12.222 and from 0 to 2.316 per 100,000 patients/year respectively.³⁻⁸ Considering the duration of treatment, the incidence varies from 0 to 0.21% in individuals who have used oral BPs for more than 4 years. MRONJ is also 50-100 times more frequent among patients with cancer and bone metastases compared to those suffering from osteoporosis.²

Despite many clinical and laboratory studies, the exact mechanism by which osteonecrosis occurs is still under investigation. However, some evidences of its pathophysiology are established as follows: suppression of bone remodeling; infection and inflammation; inhibition of angiogenesis; soft tissue toxicity; immunity-related theories; bone microfractures; and local factors (dental extractions; anatomical alterations where the oral mucosa becomes thin and more susceptible to traumas; and oral diseases, such as periodontal and periapical affections, and dentoalveolar abscesses).^{1,2}

MRONJ has been mainly associated with the administration of BPs and anti-receptor activator nuclear factor kappa-B ligand (anti-RANKL) monoclonal antibody, such as denosumab⁹, as a result of bone turnover suppression. The nitrogen-containing BPs (pamidronate, ibandronate, zoledronate, risedronate, alendronate) inhibit the activity of farnesyl diphosphate synthase, which is a key enzyme in

the mevalonate pathway. Consequently, a deficiency of geranyl diphosphate and farnesyl diphosphate arises inside the cells, resulting not only in inhibition of mature osteoclasts but also preventing osteoclast precursors from differentiating and migrating towards inflammatory osteolytic lesions.⁹⁻¹³ Denosumab is a fully humanized antibody against RANK ligand (RANKL), also capable of potently inhibiting osteoclast-mediate bone resorption.⁹ Novel antiangiogenic medications (tyrosine kinase inhibitors and monoclonal antibody-targeting VEGF) such as bevacizumab, sunitinib, sorafenib and sirolimus were added to the list of drugs related to necrosis of the jaws. Angiogenesis inhibitors interfere with the formation of new vessels by binding to signaling molecules, causing a disruption of the angiogenesis cascade.¹⁴ Antiangiogenic effects have been reported in studies involving cancer patients treated with zoledronic acid. Decreased blood levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) have been demonstrated in this population.¹⁵

Recently, the clinical presentation without bone exposure integrates a new aspect of the disease, corresponding to stage 0. At this stage, only unspecific signs and symptoms are noted, such as pain and bone sclerosis. Radiographic changes were thus included as diagnostic criteria for the disease. The subsequent stages consist of exposed and necrotic bone or fistulas that probes to bone without infection (stage 1) or associated with it (stage 2). It may be worsened by pathological fracture or extraoral fistula (stage 3).¹

For the management of MRONJ, non-surgical and surgical approaches are considered in clinical practice. Non-surgical treatments aim at pain and infection control, including oral hygiene care (medical care and home care), eradication of periodontal disease, use of antimicrobial mouthwashes (chlorhexidine gluconate 0.12%), antibiotic therapy and systemic corticosteroid therapy.³ Surgical treatment consists of debridement and removal of infected or necrotic bone sequestration. In severe cases with extensive lesions, resection

Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology QUALIS CAPES: A2; FATOR DE IMPACTO: 1.416

ORAL AND MAXILLOFACIAL PATHOLOGY

e52 Abstracts

OOOO

September 2018

A 48-year old man with HIV infection refractory to highly active antiretroviral therapy presented with a CD4 count of 13 cells/mm³ and complaints of epigastric pain, weakness, and weight loss. Endoscopic examination showed deep ulcers in the esophagus and stomach. Intraoral examination revealed painful ulcerative metachronous lesions in the mouth floor and soft palate. The differential diagnosis included viral or fungal infection, lymphoma, and squamous cell carcinoma; incisional biopsy and histopathologic analysis were not conclusive. Serology, polymerase chain reaction, and immunohistochemistry were also negative for cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and herpes simplex virus 1 and 2. Thalidomide treatment resulted in resolution of oral lesions. This case shows the importance of the dental team in the diagnosis of oral lesions in patients with HIV infection.

RESECTION OF KERATOCYSTIC ODONTOGENIC TUMOR ASSOCIATED WITH MAXILLARY SINUSOTOMY USING THE CALDWELL-LUC TECHNIQUE. CAMILLA SIQUEIRA DE AGUIAR, NATÁLIA ZANIN PERELMUTER DE MELO, MARCELA CORTÊ REAL FERNANDES, MILENA MELLO VARELA AYRES DE MELO PINHEIRO, VICTOR LEONARDO MELLO VARELA AYRES DE MELO, RODRIGO HENRIQUE MELLO VARELA AYRES DE MELO, RICARDO EUGENIO VARELA AYRES DE MELO.

Keratocystic odontogenic tumors (KOTs) originate from cellular remnants from the dental blade, with a predilection for males in the second to fifth decades of life, and mostly affect the jaw. KOTs exhibit a high recidivism rate and radiographically present a radiolucent pattern. A 52-year-old woman reported purulent secretion in the left upper second molar region, associated with constant headache, intense pain, increased volume, pain on palpation, and foul-smelling breath that had been present for approximately 5 years. Imaging examination demonstrated circumscribed radiopacity in the left maxillary sinus. The treatment of choice was tumor resection and left maxillary sinusotomy, using the Caldwell-Luc technique. Histopathologic examination confirmed that the patient had a KOT in the left maxillary sinus floor.

EXCISION OF CYSTIC LYMPHANGIOMA IN A PATIENT WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE I. CAMILLA SIQUEIRA DE AGUIAR, CARLA MARCELLYNA DE ARAÚJO VIANA, MARCELA CORTÊ REAL FERNANDES, MILENA MELLO VARELA AYRES DE MELO PINHEIRO, VICTOR LEONARDO MELLO VARELA AYRES DE MELO, RODRIGO HENRIQUE MELLO VARELA AYRES DE MELO, RICARDO EUGENIO VARELA AYRES DE MELO.

Neurofibromatosis, a hereditary condition of unknown etiology, is more frequent in men and is classified into 9 types. Its pathognomonic signs are Lisch nodules, plexiform masses, and hyperpigmented macules. Lymphangioma is a benign tumor of the lymphatic vessels classified into 3 types. Cystic lymphangioma exhibits cystic-like spaces, a softened and well-circumscribed mass, and a predilection for the head and neck region and mainly affects males in childhood. Despite the difficulty in entirely removing such lesions, surgical excision is the treatment of choice, demonstrating low recidivism rates and almost null regression possibility. A 37-year-old man with melanoderma presented with neurofibromatosis, complaining of soft and well-circumscribed volume increase of 6 years' duration in the

submandibular region. Ultrasonography was performed, demonstrating a 9 × 7 cm lesion. Surgical treatment was performed by using Risdon access for lesion excision. Histopathologic examination determined the diagnosis of lymphangioma.

THERAPEUTIC SUCCESS OF VITAMIN D REPLACEMENT IN ORAL PEMPHIGUS VULGARIS: A CASE REPORT. DIEGO ANTONIO COSTA ARANTES, JUNIO MARQUES GUIMARÃES, ALINE CARVALHO BATISTA.

Pemphigus vulgaris (PV) is an immune-mediated disorder that involves destruction of the antigenic components of intermediate cells by autoantibodies. Although this process is not completely understood, some progress has been made. In this context, low levels of vitamin D is associated with PV. This case report describes a 33-year-old man with erythematous enlargement of the interdental papilla of the gingiva of the upper incisors that had been treated with aesthetic restorations. Incisional biopsy was performed, and the diagnosis of PV was established. After the use of prednisolone, a slight improvement was observed. A low serologic level of vitamin D prompted replacement therapy with 600 mg of vitamin D. This therapy resulted in remission of the lesion, and after 6 months of follow-up, no signs of relapse were observed. Controlled clinical trials and cohort studies are recommended to determine the exact effect of vitamin D in PV.

MULTIPLE CLINICAL DIAGNOSTIC HYPOTHESES FOR A RADIOLUCENT IMAGE IN THE MAXILLA. ALOIZIO PREMOLI MACIEL, ROGÉRIO JARDIM CALDAS, EDUARDO SANCHES GONÇALES, VANESSA SOARES LARA, CLÉVERSON TEIXEIRA SOARES, PAULO SÉRGIO DA SILVA SANTOS, JOSÉ HUMBERTO DAMANTE.

A 20-year-old man reported a cyst detected by his dentist. Intraoral examination revealed a hard and asymptomatic swelling in the right vestibular region of the maxilla between the canine and the second molar. Panoramic radiography showed a poorly defined multilocular radiolucent image, involving the right second premolar, with root resorption. Cone beam computed tomography showed expansion of the external cortical bone, with destruction of the floor of the maxillary sinus. The hypothetical diagnoses were central giant cell lesion, myxoma, odontogenic keratocyst, and aneurismatic bone cyst. Microscopically, dense fibrous connective tissue with nerve bundles was observed. Antibodies, such as S-100, neurofilament, enolase, AML/IA4, and CD117, rendered positive staining results. The microscopic diagnosis was intraosseous neurofibroma. Neurofibromatosis type I was discarded from consideration. The final diagnosis was solitary intraosseous neurofibroma of the maxilla. Surgical resection and curettage were performed. There was no recurrence after 6 months of follow-up.

ADENOMATOID ODONTOGENIC HAMARTOMA: A CASE REPORT. RAFAELA NOGUEIRA MOREIRA GONÇALVES, LUIANY CAROLINE BASTOS AMARIZ, ESMERALDA MARIA DA SILVEIRA, PAULO CÉSAR LACERDA DANTAS, ANACÉLIA MENDES FERNANDES, JORGE ESQUICHE LEÓN, ANA TEREZINHA MARQUES MESQUITA.

Adenomatoid odontogenic hamartoma (AOH) is an extremely rare benign odontogenic lesion that affects mainly the lower third molar region. A 16-year-old woman was referred by an orthodontist for evaluation of a radiolucent unilocular and well-delimited

Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology

QUALIS CAPES: A2; FATOR DE IMPACTO: 1.416

ORAL AND MAXILLOFACIAL PATHOLOGY

e48 Abstracts

OOOO

February 2017

drug has numerous advantages, but its effects on oral tissues have never been evaluated. This study aimed to evaluate the effect of inhaled budesonide at different concentrations on the palatal mucosa of Wistar rats. The sample was composed of 19 rats submitted to inhalation therapy with budesonide (concentrations of 30 mg and 100 mg) and a control group of 10 rats treated with saline solution. Both groups were treated for 15 days. Each sample was evaluated to determine the speed of cell proliferation using the AgNOR technique, the percentage of inflammatory cells that immunostained for CD18, and epithelial thickness with HE. AgNOR analysis and CD18 immunostaining results showed no significant difference among groups, but the case group showed increased thickness of the keratin layer ($p = 0.0027$). The results of this study indicate that inhaled budesonide had an aggressive effect on the palatal mucosa, which responded by increasing keratinization, with no change in epithelial proliferation or the local lymphocyte population.

PP - ONE YEAR FOLLOW-UP OF CONSERVATIVE MANAGEMENT OF STAGE 3 BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW (BRONJ). ROGÉRIO JARDIM CALDAS, CÁSSIA MARIA FISCHER RUBIRA, PAULO SÉRGIO DA SILVA SANTOS. DEPARTMENT OF STOMATOLOGY, BAURU SCHOOL OF DENTISTRY, UNIVERSITY OF SÃO PAULO, BAURU.

The lack of response to therapy became the initial BRONJ hallmark, leading to a large number of treatment protocols, and the best course for conservative management remains uncertain. We report a case of stage 3 disease developed after 2-year therapy with alendronate whose nonoperative approach has succeeded. A 76-year-old woman complaining of toothache and dental abscess had a swelling in the left mandibular region with infection of the mandibular first molar and hypoesthesia of the lower lip on the same side. The tooth presented grade 3 mobility and suppuration, and extraction proceeded. Her medical history included hypertension, type 2 diabetes and osteoporosis. After seven days, pain, hypoesthesia and mucosal fistulae in the extraction area were present, and the patient was hospitalized to receive an intravenous antibiotic. Panoramic radiography showed an ill-defined radiolucent area and an increased bone trabecular density in the left mandibular body. CT scan revealed extensive osteolysis with bone cortical disruption, a marked diffuse osteosclerosis and a periosteal reaction affecting the entire left side of the mandible. One year clinical follow-up on an outpatient basis was performed with chlorhexidine mouthwash, periodic radiography and CT scan, as well as physical examinations with no further oral complaints.

PP - MANDIBLE PATHOLOGIC FRACTURE AS A CONSEQUENCE OF ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA INVASION: A CASE REPORT. ESDRAS FAÇANHA, GUSTAVO DAVI RABELO, THIAGO CELESTINO CHULAM, CLOVIS ANTÔNIO LOPES PINTO, FABIO ABREU ALVES. A.C. CAMARGO CANCER CENTER, FACULTY OF DENTISTRY, UNIVERSITY OF SÃO PAULO.

Mandibular bone involvement by oral squamous cell carcinoma (OSCC) is reported to range from 12% to 56% of cases (Quan et al. 2012), and the jaw pathologic fracture is an unusual finding. We present a 51-year-old male patient with

symptomatic painful lesion in gingiva with the presence of an extraoral fistula, with 4 months of duration. The clinical examination showed an extensive lesion of approximately 7 cm in diameter with ulcerated surface, affecting gingiva, tongue and floor of the mouth. An incisional biopsy was carried out and the histopathological findings revealed a poorly differentiated invasive OSCC. Computed tomography examination revealed an extensive lesion on the right floor of the mouth, affecting the body of the mandible, with a pathologic fracture. Also, hypoattenuated areas suggesting necrosis, extension of the lesion to tonsil pillar and base of the tongue, and lymph node enlargement (levels IA and IB) were noted. The patient was submitted to resection of the lesion with partial mandibulectomy and micro-reconstruction. The pathologic findings of the resected material revealed an OSCC invading bone and muscle, associated with a moderate inflammatory infiltrate. Radiotherapy treatment was initiated and the patient is still in follow-up, with no pain or related symptoms.

PP - IMMUNOEXPRESSION OF MMPs-1, -2 AND -9 IN KERATOCYSTIC ODONTOGENIC TUMORS. RÚBIA DA ROCHA VIEIRA, CAROLINI MORAES, MARIA INÊS SOTO, MÁRCIA GAIGER DE OLIVEIRA, MANOEL SANTANA FILHO. FEDERAL UNIVERSITY OF RIO GRANDE DO SUL.

Matrix metalloproteinases (MMPs) are enzymes involved in invasive pathological processes. This study aimed to evaluate the expression of MMP-1, MMP-2, and MMP-9 in isolated keratocystic odontogenic tumors (KOTs), those associated with Gorlin-Goltz syndrome (KOTsS), and orthokeratinized odontogenic cysts (OOCs) and examine associations with lesion recurrent properties. The sample comprised 53 isolated KOTs, 20 KOTsS, and 10 OOCs. The following scoring system was used for epithelial cells: negative (-), <5% positive cells; weak (+), 5-50% positive cells; and strong (++), >50% positive cells. Stroma was scored as negative (-; 0-10% positive cells) or positive (+; >10% positive cells). We observed strong staining for epithelial cells in MMP-1 and MMP-2 in the three lesion types. MMP-9 was associated with strong staining in KOTsS and negative staining in isolated KOTs. For stroma, MMP-1 was negative in isolated KOTs and positive in the two other lesion types, MMP-2 was positive for all lesions, and MMP-9 was negative in isolated KOTs and positive in KOTsS. Age and lesion location data from our sample were in agreement with the literature. We conclude that MMP-9 expression may be associated with the KOTsS recurrent properties compared with the other studied lesions.

PP - CLINICAL FEATURES IN ADENOID CYSTIC CARCINOMA OF THE MAXILLA. GUILHERME TRAFANI SANCHES, BERNAR MONTEIRO BENITES, HUGO ALBERTO CUELLAR GAMEZ, CLAUDIA PEREZ TRINDADE FRAGA, OPHIR RIBEIRO, JÚNIOR, BARBARA ROCHA SANTOS, MARCELO MARCUCCI HELIOPOLIS HOSPITAL, SÃO PAULO.

Adenoid cystic carcinoma is a common malignancy in the minor salivary glands, often displaying aggressive behavior. The patient, a 60-year-old man presented a maxillary swelling with evolution of 2 years, slow and progressive growth, and no painful symptoms. Regarding medical history, the patient reported hypertension, diabetes mellitus and heart arrhythmia.

Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy QUALIS CAPES: B2; FATOR DE IMPACTO: 0.74

Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – HEMO 2016 **S373**

trou 87% de blastos, sendo colocada a hipótese diagnóstica de leucemia aguda. Após realização de imunofenotipagem por citometria de fluxo, foi estabelecido o diagnóstico de leucemia monocítica aguda. Para complementação do diagnóstico, foi realizado o painel de mutações do paciente, identificando-se alterações nos genes DNMT3, FLT3 e NPM1. Dois dias após a internação, persistia o quadro de sangramento oral, e também passou a se queixar de dor na lateral da língua, onde identificou uma lesão que suspeitou tratar-se de uma úlcera aftosa. Foi solicitada avaliação da equipe de medicina bucal. O exame intra-oral revelou aumento difuso da gengiva superior nas superfícies vestibular e lingual, com hemorragia espontânea e petéquias. Além disso, em borda lateral direita da língua foi encontrada uma lesão endurecida e ulcerada, de aproximadamente 5 mm de diâmetro, sendo realizada biópsia incisiva da mesma. A análise histopatológica do material revelou a presença de infiltração de células imaturas com citoplasma escasso e núcleo hiper cromático, cuja análise imunoistoquímica confirmou o diagnóstico de infiltração leucêmica da língua. O paciente foi submetido à quimioterapia e, no atual momento, está em preparo para transplante de medula óssea.

Referências:

- Howard MR, Hamilton PJ. "Leukaemia," in Haematology. 3 ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 33-66.
- Hasan S, Khan NI, Reddy LB. Leukemic gingival enlargement: Report of a rare case with review of literature. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015;5(1):65-7.
- Dean AK, Ferguson JW, Marvan ES. Acute leukaemia presenting as oral ulceration to a dental emergency service. *Aust Dent J.* 2003;48(3):195-7.
- Jinbu Y, Naito H, Noguchi T, Akasaka Y, Ozawa K. Unusual Tumor Formation in the Tongue of an Acute Myelocytic Leukemia Patient: Report of a case. *Oral Med Pathol.* 2000;5(1):53-6.
- Mohamedbhai S, Pule M, Conn B, Hopper C, Ramsay A, Khwaja A. Acute promyelocytic leukaemia presenting with a myeloid sarcoma of the tongue. *Br J Haematol.* 2008;141(5):565.
- Asna N, Cohen Y, Ben-Yosef R. Primary radiation therapy for solitary chloroma of oral tongue. *Isr Med Assoc J.* 2003;5(6):452.

1045. CASO RARO, AGRESSIVO E FATAL DE SARCOMA MIELOIDE EM BOCA

Alexandre CN, Portugal LD, Queiroz PRK, Cardoso EC, Mourão P, Leitão RS

Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

O sarcoma mielóide (SM) é um tumor extramedular raro, composto por células granulocíticas primitivas. Esta lesão é comumente associada com doenças hematológicas, sobretudo leucemia mielóide e outras neoplasias mieloproliferativas. Embora extremamente raro em boca, já foi relatado em gengiva, palato, mucosa jugal e alvéolo dentário. A agressividade do SM está associada a mau prognóstico. Nesta circunstância, relatamos um caso raro e agressivo, e ao mesmo tempo fatal, de SM em um homem de 39 anos com leucocitose a esclarecer, cujos exames laboratoriais revelavam: leucócitos 88.910/mm³ de sangue; hematócrito 31,2%; hemoglobina 9,9 mg/dL, plaquetas 36.000/mm³; e sorologias anti-HIV 1 e 2 não reagentes. Ao desconhecer doenças preexistentes, o paciente foi encaminhado com diagnóstico presuntivo de leucemia mielóide aguda (LMA) para avaliação odontológica, já que apresentava queixa de crescimento e sangramento gengival. O exame clínico extra-bucal mostrava leve assimetria facial. O exame clínico intrabucal revelava crescimento gengival generalizado, com lesões tumorais de cor semelhante à mucosa a vermelho intenso, de tamanhos variados, localizados, notadamente, em área ântero-inferior e retromolar de mandíbula e gengiva maxilar, apresentando sangramento discreto a moderado, sendo fríável à manipulação. Depois de realização de biópsia incisiva, os cortes histológicos revelaram tecido revestido por epitélio escamoso, associado à densa infiltração por células atípicas, imaturas, com núcleos grandes, com nucléolos evidentes, carioteca por vezes irregular e citoplasma eosinofílico escasso, indicando infiltração por neoplasia hematopoiética. O estudo imuno-histoquímico revelou expressão mieloperoxidase e lisozimas positivas indicando a origem mielóide das células neoplásicas, corroborando o diagnóstico anátomo-clínico de sarcoma mielóide. As lesões tumorais em boca continuaram a evoluir progressivamente em um curto espaço de tempo, com consequente óbito precoce do paciente; outrossim, pode-se confirmar a leucemia mielóide aguda e associar a ocorrência do sarcoma mielóide.

Ainda que o SM seja um tumor raro em boca e de diagnóstico considerado complexo, o profissional deve ser capaz de, cuidadosamente, avaliar o paciente, conduzindo-o por anamnese detalhada e exame clínico criterioso. Desse modo, para colaborar com a equipe médica no diagnóstico e possível tratamento do paciente é imperativa a interação entre o cirurgião-dentista e o hematologista, a fim de discutir a melhor conduta a ser seguida em casos semelhantes ao descrito.

1046. LASER DE BAIXA POTÊNCIA NA PREVENÇÃO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA A INIBIDORES DE OSTEÓLISE: ACOMPANHAMENTO DE 4 ANOS APÓS EXODONTIAS

Caldas RJ^a, Santos PSS^a, Antunes HS^b

^a Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB), Universidade de São Paulo (USP), Bauru, SP, Brasil

^b Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (OMAM) é uma complicação grave relacionada também ao uso de inibidores de osteólise. Persistente e geralmente refratária a diferentes modalidades de tratamento, a OMAM prejudica o tratamento oncológico, a nutrição e os cuidados odontológicos do paciente. Seu desenvolvimento ocorre, na maioria dos casos, após a manipulação cirúrgica dos ossos gnáticos, como, por exemplo, em exodontia. O presente relato de caso teve por objetivo descrever o efeito da terapia com laser de baixa potência quando em realização de exodontias como prevenção da OMAM. **Relato de caso:** Paciente com 55 anos, leucoderma, sexo masculino, foi encaminhado à odontologia para avaliação prévia ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Sua história médica revelou mieloma múltiplo (IgG Ila), diagnosticado há um ano, com lesões líticas nos arcos costais, ossos da bacia, terço superior do fêmur direito e esquerdo, escápulas e terço superior do úmero direito. Como tratamento, foram administrados dexametasona (40 mg/semana), talidomida (100 mg/dia) e pamidronato (Aredia®) 90 mg/mês, desde o diagnóstico, sendo este substituído por zoledronato (Zometa®) 4 mg/mês após 10 meses de terapia. Aos exames físico e radiográfico intrabucais, constataram-se mobilidade grau 2, bolsa periodontal de 6 mm e imagens radiolúcidas periapicais nos dentes 14, 16, 18, 36 e 44, além da presença de biofilme supra e subgengival e cárie no dente 17. O planejamento odontológico consistiu em instrução de higiene oral, controle de placa bacteriana, raspagem supra e subgengival, restauração do dente 17 e extração dos dentes 14, 16, 18, 36 e 44. As exodontias foram realizadas após 26 meses de vigência da terapia com bisfosfonatos, em sessão única, com mínimo trauma, seguida de terapia com laser de baixa potência (660 nm, 4J/cm², 100 mW e 830 nm, 4J/cm², 100 mW) nas áreas das cirurgias. Foram prescritos amoxicilina 500 mg de 8 em 8h durante 10 dias e clorexidina gel a 2%, para aplicação tópica local por 15 dias. Após 15 dias, quando da remoção de sutura, foi realizada nova terapia com laser de baixa potência nas mesmas áreas, com dosimetria igual e acompanhamento a cada 30 dias até a data do transplante e 40 dias após o TCTH, semestralmente até o D+365 e, anualmente, até 4 anos após o TCTH. **Resultados:** O controle clínico e radiográfico após o TCTH evidenciou reparação total do tecido nas áreas das exodontias, ausência de necrose óssea, higiene oral satisfatória e bom fluxo salivar. Aos 3 meses de controle, o paciente negou dor ou qualquer outro sintoma nas regiões afetadas. O paciente permaneceu em acompanhamento anual durante 4 anos, não sendo observadas intercorrências. **Conclusão:** A terapia com laser de baixa potência, associada à exodontia com mínimo trauma, antibiótico e adequação do meio bucal, resultou em êxito na prevenção da OMAM.

1047. A RELEVÂNCIA DO CIRURGIÃO-DENTISTA NO TRATAMENTO DE COMPLICAÇÕES ORAIS DECORRENTES DA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Kormann MP^a, Ishikawa KF^a, Rau LH^b, Marodin AL^b, Espezim CS^b, Junior AE^b

^a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^b Hospital Infantil Joana de Gusmão (HJG), Florianópolis, SC, Brasil

Os tratamentos anticâncer, como radioterapia em região cérvico-facial e quimioterapia, são capazes de alterar eventos celulares e moleculares, afetando diretamente a proliferação de células epiteliais neoplásicas e

Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy QUALIS CAPES: B2; FATOR DE IMPACTO: 0.74

Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – HEMO 2017 **S419**

bucal e auxilia na atenção integral do paciente. **Conclusão:** A aplicação de aPDT se mostrou eficaz no tratamento adjuvante de lesões orais de herpes simples nos dois casos apresentados.

1149. IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA INFECÇÃO POR ACTINOMYCES ASSOCIADA COM INFECÇÃO HERPÉTICA NO PÓS-TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS ALOGÊNICO – RELATO DE CASO

Ramos GA, Lobo CB, Silva TDB, Piragibe MMM, Moreira MC, Antunes HS

Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O protocolo de condicionamento no transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (TCTH), assim como a utilização de imunossuppressores, proporcionam ao paciente maior suscetibilidade a infecções bacterianas, fúngicas e virais. Quando as infecções ocorrem na cavidade oral, muitas vezes adquirem características diferentes das comumente encontradas no paciente imunocompetente, tornando o diagnóstico clínico diferencial difícil de ser estabelecido. **Objetivo:** Apresentar um caso clínico de actinomicose associada à infecção herpética em um paciente submetido ao TCTH. **Relato do caso:** Paciente do sexo masculino, 28 anos, diagnóstico de leucemia mieloide crônica, submetido ao TCTH em 02/03/2016, participante do estudo registrado no CEP do Hospital sob o nº 60/12. Apresentou no D+ 210 (06/10/2016) úlceras com bordas irregulares elevadas e amarelas no palato mole e duro do lado direito, rebordo gengival na face palatina e vestibular com áreas de eritema e aumento de volume gengival, de consistência fibrosa com áreas de necrose e coloração vermelho-escuro, estendendo-se da região do 13 ao 17 e rebordo gengival da região retromolar inferior direita. Nesta data, o hemograma do paciente apresentava hemácias 2,80 uL, leucometria global 6.300 uL, neutrófilos 4.366 uL, linfócitos 1.780 uL, plaquetas 12 k/uL. Em virtude das características clínicas, foi realizado um raspado de mucosa jugal, palato duro e rebordo alveolar superior direito e encaminhado para citologia esfoliativa, e iniciou-se aciclovir oral e clorexidina 0,12% (bochechos) em 06/10/2016. **Resultados:** Em 07/10/2016, o laudo da citologia sugeriu infecção por herpes vírus associada à presença de *Actinomyces* e *Candida*. No dia 10/10/2016, o paciente foi internado e submetido ao tratamento com ampicilina 2 g intravenoso de 6/6 horas durante 21 dias, associada a aciclovir venoso e clorexidina sob a forma de bochecho, tendo alta no dia 31/10/2016. O paciente complementou o tratamento ambulatorial fazendo o uso de amoxicilina 1 g de 8/8 horas por 28 dias. **Discussão:** A literatura tem citado o aparecimento de úlceras coalescentes com bordas brancas e irregulares em pacientes imunossuprimidos, precedidas por pequenas vesículas como manifestação da infecção herpética na cavidade oral, principalmente se estiver localizada em tecido queratinizado. A descrição clássica da actinomicose é de uma área endurecida de fibrose que pode evoluir para o abscesso. Observa-se também citações que nesses pacientes as infecções evoluem rapidamente, são de longa duração, podendo levar o paciente a óbito. Entretanto, a rapidez no diagnóstico foi de fundamental importância na detecção precoce, assim como na implementação do tratamento adequado. Nesse contexto a utilização da citologia esfoliativa é de fundamental importância nos casos em que o paciente apresenta limitações para a biópsia e necessita de rapidez no diagnóstico. **Conclusão:** O exame da cavidade oral de pacientes submetidos ao TCTH realizado por equipe treinada, assim como a citologia esfoliativa das lesões orais, podem contribuir para o diagnóstico precoce de infecções orais, proporcionando melhor abordagem terapêutica.

1150. IMPACTO CLÍNICO DA INSERÇÃO DE UM AMBULATÓRIO ODONTOLÓGICO DE ONCO-HEMATOLOGIA EM UM HOSPITAL PÚBLICO UNIVERSITÁRIO

Mitt VC^a, Sevegnani CR^a, Saleh HA^b, Camargo AR^b, Munhoz EA^b, Lisboa ML^a, Grando LJ^b, Moral JAGD^a, Rath IBS^b

^a Hospital Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^b Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivo: Avaliar o impacto clínico do atendimento odontológico promovido pela equipe de Odontologia Hospitalar do Ambulatório de Odontologia Onco-hematológica do Hospital Polydoro Ernani de São Thiago, Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina

(HU/UFSC). **Material e método:** Foram avaliados os prontuários hospitalares dos pacientes internados na Clínica Médica II, analisando-se o número de atendimentos, procedimentos e presença de complicações e alterações bucais, no período de abril de 2013 a abril de 2015. Dois grupos foram instituídos para análise: G1, composto por 55 pacientes que não receberam cuidados odontológicos de maneira sistemática e semanal ao longo do período de internação (período 2013-2014); e G2, composto por 59 pacientes que receberam esses cuidados odontológicos (período 2014-2015). **Resultados:** As doenças de base com maior prevalência foram leucemia mieloide aguda (n = 20) e linfoma não Hodgkin (n = 15) em ambos os grupos. Em relação ao diagnóstico de complicações bucais, no G1 a acurácia de diagnósticos para afecções orais foi de apenas 7,27%, enquanto no G2 a acurácia foi de 72,88%, considerando que todos foram realizados pela equipe odontológica. Em ambos os grupos, a mucosite oral e a candidíase foram as complicações mais frequentes. No G2 foram encontrados mais registros de orientação de higiene bucal comparado ao G1 (p = 0,0015). **Discussão:** Tratamentos antineoplásicos são associados a efeitos colaterais significativos, tais como mucosite oral, hipossalivação e infecções bucais oportunistas, e o acompanhamento odontológico é de fundamental importância para melhorar a qualidade de vida desses pacientes. A candidíase e a mucosite oral são complicações comuns relacionadas à quimioterapia, com alto grau de morbidade se não tratadas. **Conclusão:** A presença da equipe odontológica reflete na melhora no diagnóstico e no tratamento de complicações bucais, contribuindo com a saúde geral do paciente e proporcionando maior conforto para o mesmo. Mais estudos são necessários para avaliar a contribuição da equipe odontológica em todo o ambiente hospitalar, podendo abrir portas para a atuação da equipe odontológica em mais centros.

1151. IMPACTO DA SAÚDE BUCAL NA QUALIDADE DE VIDA DE INDIVÍDUOS COM LEUCEMIA

Porangaba LP, Caldas RJ, Quispe RA, Rubira CMF, Santos PSS

Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB), Universidade de São Paulo (USP), Bauru, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar o impacto da saúde bucal na qualidade de vida de uma série de casos de indivíduos com leucemia. **Materiais e métodos:** Foram avaliados retrospectivamente dados de prontuários de pacientes diagnosticados com leucemia em acompanhamento odontológico. Obtiveram-se dados demográficos, idade, gênero, data de diagnóstico de leucemia, tempo decorrido do tratamento e avaliação do impacto da saúde bucal na qualidade de vida por meio do questionário Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14). Este envolveu sete dimensões: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e incapacidade funcional. O questionário foi respondido pelo paciente em uma escala com cinco alternativas (0 = nunca, 1 = dificilmente, 2 = às vezes, 3 = quase sempre, 4 = sempre). Para cada questão, o valor da resposta foi multiplicado pelo peso correspondente à sua importância relativa. O impacto geral foi o resultado da soma de cada uma das sete dimensões. A maior pontuação correspondeu a um maior impacto. **Resultados:** Dos oito casos avaliados, metade correspondia ao sexo feminino e a outra, ao sexo masculino. A idade variou de 5 até 76 anos (30 ± 27,63). Dentre os diagnósticos, quatro casos eram de leucemia linfoblástica aguda (LLA), três de leucemia mieloide crônica (LMC) e um caso de leucemia mieloide aguda (LMA). Quanto ao tratamento, três pacientes receberam metotrexato e citarabina, dois receberam vincristina, um recebeu mercaptopurina e quatro foram tratados com imatinibe. Das manifestações bucais agudas e tardias causadas pela quimioterapia, foram observadas: mucosite oral, infecções fúngicas, doenças periodontais, disgeusia e hipoplasia de esmalte. Em relação à avaliação do impacto da saúde bucal na qualidade de vida dos pacientes, obteve-se na dimensão limitação funcional 6,04 pontos; 10,36 pontos na dimensão dor física; 17,05 pontos na dimensão desconforto psicológico; 10,08 pontos na dimensão incapacidade física; 10 pontos na dimensão incapacidade psicológica; 9,04 pontos na dimensão incapacidade social; e 7,95 pontos na dimensão deficiência. **Discussão:** A dimensão com maior impacto da saúde bucal na qualidade de vida foi o desconforto psicológico, seguida da dor física. A dimensão de menor impacto foi a limitação funcional. Esses resultados mostraram que a condição de saúde bucal gerada pela doença e seu tratamento afetou particularmente o modo como os indivíduos se viam e se relacionavam com os outros. Ademais, a dor causada principalmente pela mucosite oral apresentou um importante impacto sobre a qualidade de vida. De fato, a boca é fun-

Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy QUALIS CAPES: B2; FATOR DE IMPACTO: 0.74

S420 Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – HEMO 2017

damental para as habilidades de comer, falar e socializar. O comprometimento dessas habilidades pode ter contribuído para o maior impacto sobre o desconforto psicológico. **Conclusão:** A qualidade de vida dos pacientes foi influenciada por sua condição de saúde bucal. A alta toxicidade dos agentes quimioterápicos, as complicações bucais do tratamento e o estado de saúde geral do paciente afetaram diretamente nas atividades diárias e interpessoais dos mesmos, repercutindo negativamente na qualidade de vida dos pacientes.

1152. MANIFESTAÇÃO ORAL DE CITOMEGALOVÍRUS EM PACIENTE COM DIAGNÓSTICO DE HIV E LINFOMA PLASMABLÁSTICO

Mariani TR^a, Guidini GP^a, Camargo AR^b, Munhoz E^b, Lisboa ML^a, Moral JAGD^a, Grando LJ^b

^a Hospital Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^b Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivo: Relatar um caso clínico de úlceras em mucosa oral por infecção por citomegalovírus (CMV). **Material e métodos:** Paciente do sexo feminino, 38 anos de idade, com diagnóstico de HIV em 2008 e em uso irregular de terapia antirretroviral altamente ativa (TARV). Recebeu diagnóstico de linfoma plasmablastico em 2014. Com regularização do uso de TARV pela equipe de infectologia, a paciente foi submetida a cinco ciclos quimioterápicos pelo esquema EPOCH (vincristina, etoposídeo, doxorubicina e ciclofosfamida) com finalidade curativa. Após dois meses do término do tratamento, a paciente sofreu nova internação devido à queixa de dor em cavidade bucal com dificuldade de alimentação. Ao exame físico intraoral, verificou-se úlcera profunda de fundo amarelado, bordos elevados e eritematosos, localizada em bordo de língua do lado direito, com extensão para região retromolar e fundo de sulco do mesmo lado acometendo ainda a mucosa jugal. **Resultados:** Foram efetuadas três biópsias incisoriais com finalidade de diagnóstico; as duas primeiras foram conclusivas de processo inflamatório crônico inespecífico, e a última foi conclusiva de infecção oral por CMV. Segundo o laudo histopatológico, o espécime da biópsia demonstrou alterações nas células endoteliais vasculares, com células infectadas dispersas dilatadas, com inclusões intranucleares e intracitoplasmáticas, com nucléolos proeminentes. O tratamento preconizado foi realizado em outra unidade hospitalar, e apesar dos contatos efetuados, a paciente perdeu seguimento em nosso serviço. **Discussão:** Manifestações de CMV são comuns em quadros de imunossupressão, como baixa contagem de linfócitos CD4+ e neutropenias relacionadas à quimioterapia. Além da sorologia, a biópsia incisiva pode ser uma estratégia de diagnóstico interessante para lesões em cavidade oral. A maior dificuldade de diagnóstico está associada com a condição clínica do paciente, que muitas vezes contraindica procedimentos invasivos. Vale ressaltar também a escolha correta do sítio lesional. A detecção de antígenos virais por técnicas como imuno-histoquímica, hibridização *in situ*, PCR e amplificação baseada em sequência de ácido nucleico (NASBA) corroboram com o diagnóstico, porém o alto custo pode ser impeditivo para hospitais públicos. **Conclusão:** Erros diagnósticos são associados tanto à má escolha do sítio lesional a ser biopsiado quanto à dificuldade de interpretação histopatológica das células em "olhos de coruja", que muitas vezes podem ser escassas em situações de imunossupressão.

1153. MANEJO ODONTOLÓGICO EM TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS PEDIÁTRICO

Caldas RJ, Manzano BR, Quispe RA, Santos PSS

Departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia, Faculdade de Odontologia de Bauri (FOB), Universidade de São Paulo (USP), Bauri, SP, Brasil

Objetivo: O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tornou-se terapia de escolha para doenças hematológicas na infância visando à recuperação da função da medula óssea. É alto o risco de efeitos tardios da terapia citotóxica na infância. Indivíduos submetidos ao TCTH apresentam alterações orais decorrentes da imunossupressão severa. Com relação aos efeitos orais tardios, podem ocorrer alterações na morfologia dentária, retardo na erupção dentária, agenesia dentária, manifestações da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH). Além disso, infecções graves podem ser resultantes de qualquer fonte de infecção

crônica (inclusive oral) face à imunossupressão. O objetivo deste trabalho é relatar o manejo odontológico de dois pacientes submetidos ao TCTH alogênico. **Caso 1:** Paciente de 11 anos de idade, sexo feminino, leucoderma, com anemia de fanconi, apresentava queixa principal de "mordida cruzada". A história médica revelou dois TCTH há cinco anos com desenvolvimento da DECH após o segundo, e atraso no crescimento tratado com somatropina. Fazia uso oral de imunossupressor e antibióticos. Relatou onicofagia, hábito de morder a mucosa jugal e lábios. Ao exame físico extraoral, observou-se eritema em pele da região mentoniana. Ao exame intraoral, notou-se uso de aparelho ortodôntico; úlceras, eritema e leucoedema em mucosa jugal, língua e gengiva assim como petéquias em palato duro e mole; abundante acúmulo de biofilme bacteriano em superfícies dentárias, hipoplasia de esmalte nos molares e pré-molares. A radiografia panorâmica revelou alterações dentárias como agenesia, giroversão e alterações na formação radicular. O tratamento odontológico consistiu em profilaxia dental, aplicação tópica de flúor, exodontias, restaurações dentárias, aplicação de selantes e reanatomização de alguns dentes com finalidade estética. Forneceu-se orientação de higiene oral. Por fim, encaminhou-se a paciente para avaliação médica referente à lesão do mento por possível DECH, chegando-se ao diagnóstico final de reação alérgica à mentoneira do aparelho ortodôntico. **Caso 2:** Paciente com 9 anos de idade, sexo masculino, leucoderma, com síndrome de Wiskott-Aldrich, foi encaminhado por ortodontista relatando "primeiro molar superior anquilosado". Sua história médica apontou TCTH alogênico realizado há oito anos com complicação renal. O exame físico intraoral mostrou má oclusão dentária, hipoplasia de esmalte, lesões de mancha branca e abundante acúmulo de biofilme bacteriano. A radiografia panorâmica revelou agenesia dentária e dilatação radicular. O planejamento odontológico instituído envolveu profilaxia dental, aplicação tópica de flúor e exodontias. Foram prescritos creme dental com clorexidina 0,12% mais fluoreto de sódio 0,05% e fluoreto de sódio 0,05% (colutório). **Resultados:** Em ambos os casos, a intervenção odontológica restabeleceu a função, a estética e a saúde oral. Os pacientes permaneceram em acompanhamento odontológico por cinco anos (caso 1) e um ano (caso 2). Não foram observadas mais queixas nesse período. **Conclusão:** Pacientes submetidos ao TCTH podem apresentar diversas alterações bucais. Portanto, a avaliação e o acompanhamento odontológico após o TCTH foram fundamentais nos casos relatados. Ao possibilitar o controle das manifestações bucais relacionadas a essa terapia, a intervenção odontológica restabeleceu a saúde oral com consequente melhora da qualidade de vida dos pacientes.

1154. ÚLCERA POR NEUTROPENIA: RELATO DE CASO

Rech BO, Moral JAGD, Lisboa ML, Munhoz EA, Rath IB, Camargo AR

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivo: Relatar um caso clínico de úlcera por neutropenia de paciente em regime de internação hospitalar por diagnóstico de aplasia medular secundária ao uso de carbamazepina. **Materiais e métodos:** Paciente de 67 anos de idade, sexo feminino, portadora de prótese total removível superior, apresentou ao exame físico intraoral duas úlceras de fundo esbranquiçado, com 13 e 4 mm de diâmetro, margeadas por área eritematosa no palato duro do lado direito. Também foi observada úlcera profunda de fundo esbranquiçado, com 0,7 mm de diâmetro em bordo de língua esquerdo, e uma quarta úlcera com características clínicas semelhantes medindo 4 mm na região de lábio superior direito, próximo à comissura labial. A paciente apresentava queixa de sintomatologia dolorosa e dificuldade de alimentação relacionada a todas as lesões. Também foi observada área eritematosa correspondente à base chapeável protética. Na data do exame físico intraoral os exames da paciente denotaram uma contagem de neutrófilos de 0, entre outros índices e cifras alterados de hemograma. **Resultados:** Frente às características observadas e somado aos parâmetros hematológicos, o diagnóstico clínico de úlcera por neutropenia (UN) foi adotado, assim como o diagnóstico de estomatite protética (EP). Como terapia adjuvante para UN foi efetuada a técnica da terapia fotodinâmica com laser de baixa potência (aPDT) nos parâmetros: aplicação de corante azul de metileno 0,1% por cinco minutos e luz vermelha 4 J, 100 mW, spot 0,28 cm², um ponto por ulceração. Bochecho com solução de nistatina 100.000 UI, quatro vezes por dia, por 21 dias também foi instituído para EP. Após cinco sessões de aPDT, observou-se melhora significativa do quadro, momento no qual se verifica pouca recuperação hematológica (contagem de neutrófilos 31). **Discussão:** As úlceras orais são perdas teciduais que expõem tecido conjuntivo, causando dor e exsu-

Journal of Applied Oral Science
QUALIS CAPES: A2; FATOR DE IMPACTO: 1.342

STOMATOLOGY, RADIOLOGY AND PATHOLOGY

May 18 - 21, 2016

ES001 - Atypical oral complication after radiotherapy in the head and neck

Raniel Ramon Norte NEVES¹; Marcos Martins CURIP²; Anthony Benites CONDEZO²; Rafael Zetehaku ARAUJO²; Heitor Albergoni da SILVEIRA²; Mariane PEXE¹

¹School of Dentistry, University of Sagrado Coração.

²Department of Surgery, University of Sagrado Coração.

Radiotherapy in the head and neck may result irreversible consequences in the oral cavity. The objective of this study is to report an unusual clinical case of late complication related to radiotherapy. A 56-year-old male presented a complaint of dysphagia, swollen and discolored tongue. The patient had a medical history of treatment for squamous cell carcinoma of the right retromolar trigone area with a combination of surgery and postoperative fractionated radiotherapy 8 years ago. A total of 68 Gy was applied to the oral cavity and 56 Gy to the entire chain of cervical nodes. Intraoral physical examination, the anterior third of the tongue presented with brown coloring and lack of mobility. Furthermore, the patient had osteoradionecrosis in the mandible, bilaterally. Given the diagnosis of necrosis of the tongue as a result of prior radiotherapy, an incisional biopsy of the area was carried out, confirming the necrosis of soft tissue without any signs of malignancy. Subsequently, the patient underwent hyperbaric oxygenation, partial glossectomy and resection of necrotic bone. The evaluated specimens confirmed the initial hypothesis. One month after surgery, the patient responded satisfactorily, with significant improvement of speech, food intake and decreased discomfort. The remaining language and the affected bones found completely repaired. Necrosis of the tongue is a very rare entity due to its excellent blood supply. It may result from a variety of diseases such as malignant tumors, infections, giant cell arteritis, trauma, embolism after injection of drugs and radiotherapy. A review of the English-language literature until 2015, using the MEDLINE database, revealed only one case of tongue necrosis followed head and neck radiotherapy, thus justifying the presentation of this case.

lesion had already been performed, the histopathology specimens were reviewed by an oral pathologist who agreed with the general pathologist on the conclusion of a moderate inflammatory reaction in epithelial/connective and perivascular interface with epidermal necrosis, clinically compatible with pharmacodermia/erythema multiforme. Candida and HSV screening were negative. During hospitalization, the treatment consisted of 100 mg hydrocortisone daily for five days, as well as antibiotics (cephalexin), intravenous hydration and liquid-paste food. After 7 days, the patient was discharged with almost completely healed lesions and in a good general health condition. He was also instructed to use only paracetamol for analgesia; other medicines for this purpose could not be used. After a week of discharge, the lesions were no longer present. During a 7-month clinical follow-up, there was no recurrence of the condition.

ES003 - Lip rhabdomyosarcoma: a case report

Ana Carolina Da Costa CAPP¹; Maria Paula Laterza BRAZIL¹; Eliane Dos Anjos QUEIROZ¹

¹Clinical Integrated Oral Diagnosis Module, Methodist University of São Paulo.

The proposal of the authors was to report a case of mouth rhabdomyosarcoma diagnosed by dentists. An 8-year-old, female, leucoderma, was brought by her responsible for evaluation of an ulcerated lesion in labial mucosa, asymptomatic, with 3 weeks of evolution, progressive growth and without remission, with high hard edges, central region covered by grayish pseudomembrane. It was fixed to the deep planes during palpation with approximately 1 cm in its largest diameter. Incisional biopsy and histopathological examination were performed. The final diagnosis was embryonal rhabdomyosarcoma. The patient was referred to an oncologist and underwent radiotherapy and chemotherapy. The embryonal rhabdomyosarcomas are more common in the first 10 years of life, often between 10 and 25 years of age and represent 20 to 30% of all tumors. Although not common in the mouth, it has important repercussion, both locally and systemically. We can conclude that in these cases, the dentist has an important role in the identification and diagnosis of such injuries when affecting the mouth. Therefore, this assignment also affects the prognosis and survival of patients with rhabdomyosarcoma and other malignant lesions.

ES002 - Stevens-Johnson Syndrome: a case report

Ana Carolina Cunha RODRIGUES¹; Rogério Jardim CALDAS¹; Gustavo MALUF¹; Paulo Sérgio da Silva SANTOS¹

¹Department of Stomatology, Bauru School of Dentistry, University of São Paulo.

Stevens - Johnson syndrome (SJS) is a severe reaction with the potential for high morbidity and mortality affecting the skin and mucous membrane. Intensive medical care is needed. The objective of this work is to report the case of a 25-year-old man who developed SJS associated with the use of dipyron. The patient sought medical care complaining of fever and sore throat. His medical history revealed the use of dipyron for 3 days for headache control. Over a week without treatment, the patient developed cephalalgia, odynophagia, and many bullous lesions on skin, penis and tongue with drainage discharge and pain. Upper endoscopy showed even multiple erosions in the mouth, stomach, and duodenum. At that time, the patient was hospitalized with leukocytosis (13,500 cells/mm³) and neutrophilia (10,260 cells/mm³) in his blood count. A dentist examined his mouth, and detected, intraorally, areas of erosion and bullae, particularly on the tongue. As a biopsy of skin

ES004 - Oral Cancer and squamous cell carcinoma in young adults

Caroline de Paula OLIVEIRA¹; Lázara Joyce Oliveira MARTINS¹; Paulo Sérgio da Silva SANTOS¹; Eduardo SANT'ANA¹; Cassia Maria Fischer RUBIRA¹

¹Department of Stomatology, Bauru School of Dentistry, University of São Paulo.

Oral cancer is a disease that affects the vast majority adult population over 40 years due to harmful habits of smoking and alcohol. In the past 20 years, epidemiological studies show an increased incidence in individuals under 40 years, especially oropharyngeal and oral cancer. The etiology is unknown, however is considered a genetic predisposition in oral cancer and human papilloma virus appears to be related mainly in the oropharynx cancer. Studies report

com consistência firme a palpação, apresentando superfície predominantemente lisa com áreas rugosas e com o tempo de evolução de aproximadamente 8 meses. No exame radiográfico não foram observadas alterações no padrão de normalidade. Foi realizada biópsia do tipo excisional, a incisão foi estendida até a região subperiosteal e após a remoção realizou-se curetagem vigorosa do dente adjacente à lesão, para diminuir assim as chances de recidivas. Devido à boa hemostasia do sítio cirúrgico não foi realizada sutura. As hipóteses diagnósticas levantadas de acordo com o aspecto clínico e radiográfico foram de granuloma piogênico, lesão periférica de células gigantes, a ausência de imagem radiopaca no exame periapical deixou a hipótese de fibroma ossificante periférico como a última opção. O resultado do exame anatomopatológico foi compatível com fibroma ossificante periférico, com ulcerações superficiais na mucosa e presença de osso metaplásico imaturo. A paciente encontra-se em acompanhamento e até o momento não apresenta sinais de recidiva da lesão. Portanto o correto manejo das lesões reacionais que acometem a mucosa oral são de extrema importância e a correlação clínico, imaginológico e histológico é fundamental para se estabelecer o diagnóstico definitivo e a melhor conduta.

ES59 - Manejo de pacientes candidatos a transplante hepático

SERGI, V. M.¹; PIERALISI, N.¹; TEIXEIRA, L. C. L.¹; CHICORA, P. G. V.¹; SILVA, M. C. D.¹

¹Universidade Estadual de Maringá.

O fígado é a maior glândula do corpo e desempenha funções importantíssimas no nosso corpo. Entretanto, algumas doenças podem comprometer a função desse órgão, como a doença enxerto versus hospedeiro, hepatites B e C, fibroses, cirrose alcoólica e doenças hepáticas tóxicas, que conduzem a insuficiência hepática (IH). A IH requer transplante hepático em que 60 a 80% dos transplantados sofrem de alguma infecção, como as bucais. Deste modo, este trabalho objetiva expor a abordagem odontológica do paciente apto a receber um transplante hepático. Para tanto, foi realizada uma busca de dados no PubMed, usando os termos "Transplante hepático", "saúde bucal", "imunossupressão", publicados de 2003 a 2016. Os artigos científicos selecionados apontaram que alguns quadros sistêmicos são mais frequentes nos pacientes candidatos a transplante (PCT), como os distúrbios de coagulação. Outro aspecto é o uso de medicamentos comuns na odontologia, como analgésicos a base de morfina e sedativos. Também, foram citadas as principais doenças bucais encontradas nos PCT: cárie, doença periodontal, candidose e xerostomia. As três primeiras têm na má higiene bucal um elo em comum, embora a cárie ainda esteja relacionada à xerostomia. Esta última está associada ao tratamento com diuréticos ou à doença enxerto versus hospedeiro. A doença periodontal, por outro lado, pode estar intimamente relacionada à imunossupressão do paciente, determinando cuidados quanto a prescrição de medicamentos e ao planejamento terapêutico pelo dentista. Portanto, pode-se afirmar que o papel da odontologia na fase pré-transplante é muito significativo, principalmente, no combate de focos de infecção e na atenção às possíveis alterações sistêmicas atribuídas ao PCT. A condição bucal precária desses pacientes indica a oportunidade de cuidados especializados e a criação de um protocolo de tratamento odontológico, para evitar complicações, como infecções recorrentes de terapia imunossupressora após o transplante.

ES60 - Manejo do pênfigo vulgar em pacientes diabéticos e efeitos sistêmicos causados pelo tratamento

SIMPIONE, G.¹; CALDAS, R. J.¹; CONDE, D. C.²; SANTOS, P. S. S.¹

¹Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.

²Universidade Federal Fluminense.

Neste relato visamos discutir os efeitos do tratamento do pênfigo vulgar (PV) em paciente com diabetes mellitus (DM). Homem, 71 anos, leucoderma, queixou-se de "língua ardendo e com aftas". Relatou feridas na boca e garganta há 9 meses acompanhados de disfagia e odinofagia. Submeteu-se a exames médicos sem resultados esclarecedores. Administrou-se, por via oral (VO), prednisona 10mg ao dia durante 15 dias, eliminando dor e possibilitando retorno à ingestão de alimentos sólidos. A história médica revelou hipertensão arterial sistêmica tratada com atenolol 50mg ao dia (VO), DM em controle, 120 mg/dl, com metformina 850mg e glibenclâmida 5mg ao dia, além de acidente vascular encefálico há 1 ano. Ao exame intraoral, foram observadas ulcerações em mucosa jugal bilateral e palato mole. Prescreveu-se associação de fluconazol 150mg ao dia VO por 5 dias e creme de propionato de clobetasol por 7 dias. Biópsia incisional foi realizada 15 dias após consulta inicial. As características microscópicas foram compatíveis com PV. Administrou-se creme de propionato de clobetasol por 10 dias, e, o paciente foi encaminhado para avaliação com dermatologista, embora não apontasse queixa ou lesão em outra parte do corpo. As lesões em boca regrediram após terapia tópica. Após 6 meses de acompanhamento odontológico, detectaram-se lesões descamativas e ulceradas em pele de várias partes do corpo. Assim, o tratamento sistêmico instituído sob orientação médica consistiu de prednisona 20mg ao dia VO. Em consequência, a glicemia do paciente se elevou para níveis não aceitáveis. A dose foi reduzida para 5mg ao dia. Contudo, as lesões em pele não regrediram. O diagnóstico de PV necessitou de avaliação acurada e o manejo do PV no paciente com DM também foi difícil. Ao passo que a terapia convencional (corticoide) prejudicou o controle do DM, doses reduzidas para contornar tal situação se tornaram ineficazes para a resolução das lesões do PV.

ES61 - Manifestação clínica oral da sífilis: relato de 6 casos

PALAÇON, M. P.¹; FERRISSE, T. M.¹; ORTEGA, R. M.¹; NAVARRO, C. M.¹; MASSUCATO, E. M. S.¹; BUFALINO, A.¹

¹Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista.

Sífilis é uma infecção bacteriana causada pela espiroqueta *Treponema pallidum* que, especialmente na fase secundária, pode assumir inúmeras formas clínicas e torna o seu diagnóstico um desafio para os clínicos. O objetivo deste estudo foi avaliar os aspectos clínicos observados em lesões orais de 6 pacientes com sífilis. A amostra foi composta por 3 homens e 3 mulheres com idade média de 57 anos (variando de 63 a 54 anos). Clinicamente as lesões orais se apresentaram como placa branca (2 casos), múltiplas ulcerações (2 casos) e ulceração isolada (2 casos). Manifestações cutâneas foram observadas em 3 casos. Os sítios orais mais acometidos foram o palato duro e a língua, seguidos do

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP do INCA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos: avaliação genética em pacientes oncológicos

Pesquisador: Heliton Spindola Antunes

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 2

CAAE: 44723715.7.1001.5274

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Câncer/ INCA/ RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.129.890

Data da Relatoria: 17/07/2015

Apresentação do Projeto:**INTRODUÇÃO:**

Exposição óssea persistente em maxila e mandíbula de pacientes que faziam uso de pamidronato (Aredia®) e zoledronato (Zometa®) foi primeiramente relatada por Marx (2003). Desde então, diversos profissionais identificaram numerosos casos. Ruggiero e colaboradores (2004) relataram 63 casos, Estilo e colaboradores (2004) relataram 13 casos, Sanna e colaboradores (2005) relataram 81 casos, Bamias e colaboradores (2005) relataram 252 casos, Badros e colaboradores (2006) relataram 340 casos, Jadu e colaboradores (2007) relataram 655 casos, e Ibrahim e colaboradores (2008) relataram 539 casos. Os bisfosfonatos são análogos do pirofosfato inorgânico que possuem alta afinidade por cálcio e se acumulam por um longo período de tempo na matriz mineral do osso. Eles são potentes inibidores da atividade dos osteoclastos, como também promovem a apoptose dessas células. Dessa maneira, o processo de reabsorção óssea se torna sobremaneira comprometido nos pacientes em tratamento com esses medicamentos. Além do mais, os bisfosfonatos apresentam propriedades anti-angiogênicas e podem ser diretamente tumorícidias. Também impedem a adesão das células tumorais na matriz óssea, consequentemente reduzindo a osteólise e a hipercalcemia causada por tumores malignos e metástases. São, assim,

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br

INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ

Continuação do Parecer: 1.129.890

Importantes agentes na terapia do câncer, sendo utilizados no controle dos eventos esqueléticos (tais como fraturas) associados ao mieloma múltiplo e a tumores sólidos metastáticos (tais como câncer de mama, pulmão e próstata). Esse grupo de medicamentos já era amplamente empregado no tratamento de osteoporose, dos sintomas da doença óssea de Paget e de outras doenças ósseas. Entretanto, nenhum desses bisfosfonatos foi associado com osteonecrose dos maxilares. De fato, o etidronato eram comuns e não causavam necrose óssea. Todavia, essas drogas são bisfosfonatos que não contêm nitrogênio e são rapidamente metabolizados. O pamidronato e o zoledronato contêm nitrogênio, são muito mais potentes e não são metabolizados. Portanto, eles se acumulam no osso e possuem um efeito contínuo que resulta na necrose óssea. Atualmente, o uso prolongado dos bisfosfonatos está associado com necrose óssea em maxila e mandíbula. A osteonecrose dos maxilares (ONM) é a primeira complicação tardia da terapia com bisfosfonatos descrita na literatura científica. Esta foi inicialmente definida como o desenvolvimento de osso necrótico, persistente por mais de 8 semanas, na região bucomaxilofacial de um paciente em vigência de tratamento com bisfosfonatos ou que já lhe se submetera e não tenha recebido radioterapia em região de cabeça e pescoço. Hoje, o reconhecimento da variante clínica sem exposição óssea íntegra mais um novo aspecto do conceito dessa entidade patológica. Há pesquisadores que, primeiramente, denominaram essa condição de phossy jaw, uma osteonecrose dos maxilares causada pelo fósforo branco. Esta foi observada no século XIX e início do século XX em indivíduos expostos ao fósforo branco. Acometia, então, trabalhadores de fábrica de fogos de artifício ou de munições bélicas. Realmente, descrições clínicas das lesões de phossy jaw se sobrepõem aos casos de ONM relatados atualmente (HELLSTEIN; MAREK, 2005). Entretanto, já se sabe que o fósforo branco, quando combinado com água, dióxido de carbono da respiração e aminoácidos comuns (lisina, por exemplo), resulta em bisfosfonatos quase idênticos ao alendronato e pamidronato. Hoje, é digno de nota que a ONM pode surgir ao se empregar terapia com anticorpos monoclonais, como o denosumab e bevacizumab, os quais possuem, respectivamente, propriedade antirreabsorptiva do osso e anti-angiogênica. Mais recentemente, novos agentes antineoplásicos, como inibidores de tirosina-quinase, também estão associados à ONM. O mecanismo que induz a osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos se baseia em duas hipóteses principais. A primeira se fundamenta na ação dos bisfosfonatos sobre a remodelação óssea e o endotélio vascular. Uma vez que ocorre a redução da atividade dos osteoclastos, o processo de reabsorção óssea fica prejudicado e, assim, acumulam-se microdanos no osso que não podem ser reparados. Em consequência, o osso perde a capacidade de restaurar sua integridade. A esse fato, associa-se a atividade anti-angiogênica desse grupo de

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 1.129.890

medicamentos que favorece o desenvolvimento de necrose avascular. A segunda teoria se explica pela descoberta de que, em doses clinicamente relevantes, os bisfosfonatos inibem a proliferação de ceratinócitos da mucosa oral. Dessa maneira, as concentrações de bisfosfonato no osso são suficientemente tóxicas ao epitélio oral, o que resultaria em falha da cicatrização de lesões nos tecidos moles da boca, induzindo a infecção secundária do osso subjacente. Contudo, vale destacar uma hipótese alternativa em que os efeitos prejudiciais de bisfosfonatos em monócitos e macrófagos poderiam desempenhar um papel central no desenvolvimento da BRONJ, ao permitir o surgimento de uma infecção seguida de necrose local. É fundamental notar que há diferenças importantes entre os ossos longos e os ossos gnáticos no que se refere à origem embriológica, ao fenótipo e à atividade de suas células constituintes (osteoblastos e osteoclastos), à taxa de metabolismo, à vascularização, bem como ao envolvimento do mucoperiósteo na regeneração tecidual. De fato, enquanto estes são todos oriundos da crista neural, aqueles se originam do mesoderma. Ademais, análises bioquímicas revelaram altos níveis de RNA mensageiro do fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF) e do fator de crescimento semelhante à insulina II (IGF-II) – fatores de crescimento fortemente mitogênicos – em osteoblastos de mandíbula, que, ainda, apresentaram baixa expressão de fosfatase alcalina (ALP) e alta taxa de proliferação quando comparados aos osteoblastos do osso ilíaco. Outro estudo bioquímico também demonstrou que inibidores de metaloproteinases da matriz (MMP) bloqueou o processo de reabsorção óssea realizada por osteoclastos isolados de calvária, o mesmo não ocorrendo quando osteoclastos de ossos longos foram utilizados, indicando a existência de subpopulações de osteoclasto funcionalmente diferentes. Além disso, constatou-se que a taxa de metabolismo ósseo da mandíbula é dez vezes mais acelerada que a da tíbia. Por fim, verificou-se, ainda, que as particularidades desses ossos podem resultar em capacidade regenerativa distinta, tornando o osso mandibular mais susceptível aos efeitos adversos do zoledronato. Embora careça-se de estudos epidemiológicos prospectivos, observa-se uma frequência de ONM entre 0,6% e 6,2% em pacientes com câncer de mama, 1,7% e 15% para mieloma múltiplo e de até 18% em pacientes com câncer de próstata. Também, tornou-se claro que a dose cumulativa e o tipo (potência) do bisfosfonato, bem como a duração da terapia são fatores de risco sistêmicos associados à ONM. Já os fatores de risco locais se relacionam a exodontias, à manipulação cirúrgica dos ossos gnáticos, à presença de infecção oral e de doença periodontal, à trauma por dentadura e à higiene oral deficiente, além de comorbidades anatômicas como tórus palatino e mandibular. As lesões orais associadas com os bisfosfonatos são semelhantes às da osteorradionecrose. Clinicamente, apresentam-se, de maneira geral, como ulcerações da mucosa oral com exposição do

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ

Continuação do Parecer: 1.129.890

ossosubjacente frequentemente infectado, podendo culminar em fratura patológica do osso e/ou comunicação buco-sinusal e buco-antral. No entanto, antes das manifestações clinicamente detectáveis da ONM, podem surgir outros sinais e sintomas que incluem dor, mobilidade dentária, edema da mucosa oral e eritema. Apesar de a história odontológica pregressa de muitos revelar manipulação cirúrgica prévia do osso – principalmente, exodontia – com subsequente necrose do osso alveolar e demora na cicatrização local, a exposição óssea pode ocorrer em pacientes sem história de trauma ou em regiões edêntulas dos maxilares. No estudo de Vescovi et al. (2011), a exposição óssea espontânea envolveu 36,2% dos pacientes (205 casos). Fístulas intra e extraorais podem se desenvolver quando há infecção secundária. Alguns pacientes também se queixam de sensação alterada na região afetada, assim como sinusite crônica secundária à ONM com ou sem fístula buco-antral pode ser encontrada em pacientes com envolvimento da maxila. Um sistema de estadiamento clínico, desenvolvido por Ruggiero; Fantasia e Carlson (2006), e posteriormente atualizado pela Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS), tem servido para categorizar pacientes com ONM, bem como para orientar tratamento e avaliação de prognóstico e de resultado do tratamento em doentes submetidos à terapia com bisfosfonatos quer por via oral ou intravenosa (tabela 2). Esse sistema já foi arguido pela Sociedade Italiana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais e Sociedade Italiana de Patologia e Medicina Oral em face de manifestações clínicas da ONM em que não se observa osso exposto. Sugeriram, então, outro sistema de estadiamento clínico baseado essencialmente na extensão da doença avaliada através de tomografia computadorizada (tabela 3). Essas lesões são persistentes e normalmente refratárias a diferentes modalidades de tratamento, tais como: antibioticoterapia, debridamento cirúrgico ou oxigenoterapia hiperbárica. Portanto, a AAOMS, a Associação Dentária Americana, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica e consenso de pesquisadores recomendam avaliação e tratamento odontológicos previamente ao início da terapia com os agentes que interferem no processo de remodelação óssea. De fato, quando as medidas preventivas são adotadas, ocorre uma drástica redução na incidência de ONM. A presença de lesões orais associadas com os bisfosfonatos complica o tratamento oncológico, a nutrição e os cuidados odontológicos do paciente. Apesar do grande benefício dessas drogas para o paciente oncológico, os oncologistas e os cirurgiões-dentistas devem estar atentos quanto a esse efeito adverso. Hoje, é urgente uma mudança de conduta para com os pacientes indicados à terapia com bisfosfonatos, ou seja, eles deveriam ser avaliados quanto à saúde oral a fim de serem tratados previamente ao início da mesma. Até mesmo aqueles que já fazem uso de tal terapia necessitam de acompanhamento odontológico. Devem-se, então, realizar estudos com o objetivo de avaliar benefícios, riscos e esquemas.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 1.129.890

terapêuticos no uso de agentes modificadores ósseos, além de estratégias preventivas e de manejo para reduzir o risco do desenvolvimento de ONM nos pacientes que se submeterão ao uso desses agentes.

HIPÓTESE:

Existem fatores clínicos e genéticos predictivos para a osteonecrose

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO:

Critério de Inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de câncer de mama matriculadas no INCA e câncer de próstata matriculados no Hospital Mário Kroeff com ou sem ONM e que estão em tratamento com bisfosfonato (zoledronato ou pamidronato);
- Pacientes com diagnóstico de câncer de mama matriculadas no INCA e câncer de próstata matriculados no Hospital Mário Kroeff com ONM e que fizeram tratamento com bisfosfonato (zoledronato ou pamidronato);
- Idade 18 anos;
- Assinatura do TCLE.

Critério de Exclusão:

- Pacientes portadores de mieloma múltiplo;
- Pacientes que apresentarem outras doenças ósseas não associadas diretamente ao câncer e/ou que tenham sofrido radioterapia na região de cabeça e pescoço.

DESFECHOS

Desfecho Primário:

Investigar a associação de fatores clínicos e genéticos com o desenvolvimento da ONM.

METODOLOGIA:

Será realizado um estudo transversal com aproximadamente 200 pacientes em uso de zoledronato ou pamidronato com ou sem ONM, matriculados no Instituto Nacional de Câncer e no Hospital Mário Kroeff. - Avaliação odontológica: A avaliação odontológica de cada paciente terá periodicidade mensal. Com o fim de eliminar despesas de deslocamento para o paciente, a mesma será realizada no dia em que o paciente comparecer ao hospital para receber a infusão do medicamento ou no dia de

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ

Continuação do Parecer: 1.129.890

sua consulta médica de rotina. A avaliação odontológica se caracteriza por três momentos distintos. Inicialmente, os pacientes serão devidamente esclarecidos, através de linguagem clara, direta e acessível, a respeito de sua participação na presente pesquisa clínica. Em seguida, será realizada anamnese e, por fim, o exame clínico intraoral. Os dados colhidos de cada paciente serão: 1) Sexo, idade e condição médica geral; 2) Localização, tipo e estadiamento do tumor; 3) Modalidade e regime de tratamento antineoplásico; 4) Etilismo e tabagismo; 5) Condições bucais, como xerostomia, infecções bucais oportunistas, irritação por prótese, raízes residuais, tórus, higiene oral, condição periodontal, exposição óssea e cicatrização após extrações dentárias realizadas antes e depois da terapia com bisfosfonato; 6) Local da ONM; 7) Resposta ao tratamento para ONM. O exame de imagem (radiografia panorâmica dos maxilares) será realizada na clínica odontológica Padrão Documentação e Radiologia Oral, situada na Rua Conde de Bonfim, número 344, bloco 1, salas 1208 e 1209, no bairro da Tijuca da cidade do Rio de Janeiro. A radiografia panorâmica dos maxilares será obtida uma vez a cada ano a fim de se analisar alterações subclínicas. Todos esses dados permitirão a avaliação dos já relatados fatores clínicos de risco para o desenvolvimento da ONM. No mesmo dia da primeira avaliação, também serão coletados 2 ml de saliva do paciente como amostra para análise de polimorfismo genético. O paciente que não apresentar ONM será acompanhado por um período de 2 anos. É importante destacar que o paciente receberá os devidos cuidados para a ONM caso a desenvolva de acordo com o protocolo e a rotina da instituição onde se trata do câncer. Além do mais, todas as informações inerentes a este estudo serão explicadas de modo compatível ao grau de entendimento do paciente ou seu responsável legal. Ao fim dos esclarecimentos, ele assinará o termo de consentimento informado caso concorde em participar. Mesmo que algum venha a desistir da participação na presente pesquisa, este continuará recebendo os cuidados necessários para ONM caso a tenha desenvolvido, de acordo com o protocolo e a rotina da instituição onde se trata do câncer.

- Coleta das amostras: As amostras biológicas destes pacientes serão coletadas de acordo com as seguintes etapas. Será realizada coleta de 2 ml de saliva na primeira avaliação. A saliva será coletada e armazenada com o Kit Oragene® para autocoleta de saliva (figuras 4 e 5), o que permite sua manutenção em temperatura ambiente por mais de 30 meses.

- Transporte das amostras: As amostras serão transportadas por firma especializada já contratada pelo INCA para esse tipo de serviço. As amostras de saliva serão, então, enviadas à Faculdade de Odontologia de Bauru da USP em recipientes plásticos do referido kit com solução estabilizadora-

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 1.129.890

Processamento das amostras e análise dos polimorfismos: No Laboratório de Farmacologia do Departamento de Ciências Biológicas da FOB-USP, será realizada toda a parte laboratorial da presente pesquisa. Para a extração de DNA a partir da saliva, será utilizado o QIAamp DNA Mini Kit (número de catálogo 51104, Qiagen®, Alemanha) conforme orientações do fabricante. Para a discriminação dos genótipos dos genes CYP2C8 (transição G > A; rs1934951) e RBMS3 (rs17024608) serão utilizados ensaios produzidos e validados pela empresa Life Technologies®

- Tratamento estatístico: O tratamento estatístico tem como objetivo principal identificar a presença de polimorfismo genético nos pacientes com ONM, estimada em 6%. A análise estatística será realizada usando o teste não paramétrico de qui-quadrado, teste exato de Fisher e odds ratio.

TAMANHO DA AMOSTRA: 200

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar fatores clínicos e genéticos como critério preditivo para o desenvolvimento da ONM.

Objetivo Secundário:

- Identificar fatores de risco sistêmicos e locais para a ONM;
- Correlacionar idade, sexo, tipo de câncer, tipo de bisfosfonato e tempo de administração de bisfosfonato, saúde bucal com o desenvolvimento de ONM;
- Correlacionar o polimorfismo genético (loci CYP2C8 e RBMS3) com o desenvolvimento da ONM.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme informados pelo pesquisador:

RISCOS:

A avaliação odontológica mensal e o exame de radiografia adicional necessários para avaliação clínica e a coleta da saliva para avaliação genética não interferem na doença tumoral e não modificam o tratamento do câncer. A radiografia panorâmica dos maxilares possui o mesmo impacto em sua saúde que uma radiografia de tórax. Existe o risco do paciente sentir um pequeno desconforto durante o exame dos seus dentes.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ

Continuação do Parecer: 1.129.890

BENEFÍCIOS:

O paciente não terá benefícios diretos ou indiretos com esse estudo. Porém, a detecção de fatores clínicos e genéticos para o desenvolvimento da ONM permitirá identificar os pacientes em alto risco. Como a grande maioria dos casos de ONM se desenvolve em função da manipulação cirúrgica dos ossos maxilares, será possível, portanto, estabelecer um protocolo de atendimento odontológico, indicando ou desaconselhando procedimentos, para prevenir e/ou reduzir os riscos de desenvolvimento de ONM. Em última análise, a identificação dos pacientes em alto risco, através da avaliação clínica e genética, resultará em melhora da qualidade de vida do paciente com câncer

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo clínico multicêntrico transversal relevante, factível e com cronograma adequado, tendo resolvido todas as pendências descritas.

Projeto multicêntrico envolvendo o Instituto Nacional de Câncer/INCA (Centro Coordenador), o Hospital Mário Kroeff (Pesquisador Responsável: Rogério Jardim Caldas) e a Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo (Pesquisador Responsável: Paulo Sérgio da Silva Santos). Os participantes serão oriundos do INCA e do Hospital Mário Kroeff. O armazenamento e processamento das amostras biológicas (saliva) bem como as análises genéticas será responsabilidade da Universidade de São Paulo, onde será constituído biorrepositório.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

- 1) Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos: Documento devidamente preenchido, datado e assinado.
- 2) Projeto de Pesquisa: Adequado.
- 3) Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Adequado
- 4) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Adequado
- 5) Cronograma: Adequado.
- 6) Formulário para Submissão de Estudos no INCA: Adequado.
- 7) Currículo do pesquisador principal e demais colaboradores: Adequado
- 8) Documentos necessários para armazenamento de material biológico humano em biorrepositório/biobanco:
 - Justificativa de necessidade para utilização futura de amostra armazenada: Apresentada
 - Declaração de submissão ao Sistema CEP/CONEP em caso de novos estudos: Apresentada

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 1.129.890

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (contemplando a autorização para a coleta, depósito, armazenamento e utilização do material biológico humano): Adequado
- Regulamento/Regimento de Biorrepositório(s): Apresentado.
- Termo de Acordo em Pesquisa envolvendo mais de uma instituição: Apresentado.
- Constituição ou participação em biorrepositório no exterior: Não se aplica.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se da análise das respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.083.565, datado de 28 de Maio de 2015:

1. Quanto ao protocolo de pesquisa:

1.1. No documento "PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO_492899.pdf" de 06/05/2015 lê-se "Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco? Não". Solicita-se adequação uma vez que foi informado que haverá formação de biorrepositório (documento "INCA-Declaração de biorrepositorio0001.pdf" postado em 02/04/2015). Solicita-se adequação.

Resposta: Adequação atendida.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

1.2. Em relação ao transporte de material biológico de origem humana em suas diferentes modalidades e formas, o pesquisador e a instituição devem estar atentos às normas e disposições legais, em especial à Resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) RDC N° 20 de 10 de abril de 2014, para garantir a segurança, minimizar os riscos sanitários e preservar a integridade do material transportado.

Resposta: Adequação atendida.

No projeto de pesquisa, na página 36, no item 5.4.2, em que se lia:

5.4.2 Transporte das amostras

As amostras serão transportadas por firma especializada já contratada pelo INCA para esse tipo de

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 1.129.890

serviço. As amostras de saliva serão, então, enviadas à Faculdade de Odontologia de Bauru da USP em recipientes plásticos do referido kit com solução estabilizadora, observando-se as recomendações a seguir (figura 6).

- Vários recipientes plásticos contendo 2 ml de saliva com 1,5 ml de solução estabilizadora serão enviados dentro de uma mesma embalagem, atentando-se para que o total dos frascos não ultrapasse 4 litros ou 4 quilogramas;
- Os frascos estarão vedados e com proteção interna antichoque, envolvidos em material absorvente (algodão);
- Entre o recipiente principal e o secundário (saco plástico selado), será utilizado material absorvente (algodão);
- Entre o recipiente secundário e a embalagem final (caixa de plástico resistente), também haverá mais material absorvente (algodão);
- Entre a embalagem secundária e a embalagem final, será acondicionada uma lista detalhada com a descrição de cada item contido em seu interior. Na embalagem externa (caixa de plástico resistente), será colada uma etiqueta mencionando o número ONU (UN3373) em forma de diamante;
- A instrução para o embarcador será a marca na forma de um quadrado disposto em ângulo de 45° (forma de diamante) com cada lado sendo a medida mínima de 50 mm, a largura da linha do quadrado terá no mínimo 2 mm e as letras e números terão no mínimo 6 mm de altura. A caixa estará marcada com o nome apropriado para embarque, próximo ao quadrado "BIOLOGICAL SUBSTANCE, CATEGORY B" e as letras desta inscrição também apresentarão 6 mm de altura;
- O nome e endereço do remetente e do destinatário estarão identificados na embalagem;
- O nome, telefone e endereço de uma pessoa responsável pelo embarque estarão assinalados na embalagem ou no conhecimento aéreo da empresa contratada (um ou outro).

Figura 6: Desenho esquemático com exemplos de recipientes, embalagens e materiais absorventes para transporte de líquidos biológicos segundo os padrões IATA. FONTE: Modificado de folheto explicativo da empresa de transporte FedEx (2015)

Lê-se agora:

5.4.2 Transporte das amostras

O transporte das amostras será realizado, seguindo os trâmites de rotina, por firma especializada já contratada pelo INCA para esse tipo de serviço. As amostras de saliva serão, então, enviadas à

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 1.129.890

Faculdade de Odontologia de Bauru da USP em recipientes plásticos do Kit Oragene® para autocoleta de saliva (figuras 4 e 5) contendo solução estabilizadora que permite sua manutenção em temperatura ambiente por mais de 30 meses. Serão observadas as normas e as disposições legais, em especial a Resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) RDC no 20 de 10 de abril de 2014, para garantir a segurança, minimizar os riscos sanitários e preservar a integridade do material transportado. Discriminam-se as recomendações a seguir (figura 6).

- Vários recipientes plásticos contendo 2 ml de saliva com 1,5 ml de solução estabilizadora serão enviados dentro de uma mesma caixa de plástico resistente, atentando-se para que o total dos frascos não ultrapasse 4 litros ou 4 quilogramas;
- Os frascos estarão vedados e com proteção interna antichoque, envolvidos em material absorvente (algodão);
- Entre o recipiente principal e o secundário (saco plástico selado), será utilizado material absorvente (algodão);
- Entre o recipiente secundário e a embalagem final (caixa de plástico resistente), também haverá mais material absorvente (algodão);
- Entre a embalagem secundária e a embalagem final, será acondicionada uma lista detalhada com a descrição de cada item contido em seu interior. Na embalagem externa (caixa de plástico resistente), será colada uma etiqueta mencionando o número ONU (UN3373) em forma de diamante;
- A instrução para o embarcador será a marca na forma de um quadrado disposto em ângulo de 45° (forma de diamante) com cada lado sendo a medida mínima de 50 mm, a largura da linha do quadrado terá no mínimo 2 mm e as letras e números terão no mínimo 6 mm de altura. A caixa estará marcada com o nome apropriado para embarque, próximo ao quadrado "BIOLOGICAL SUBSTANCE, CATEGORY B" e as letras desta inscrição também apresentarão 6 mm de altura;
- O nome e endereço do remetente e do destinatário estarão identificados na caixa de plástico resistente;
- O nome, telefone e endereço de uma pessoa responsável pelo embarque estarão assinalados na caixa de plástico resistente.

No regulamento de biorrepositório, em sua página 2 de 5, no item 3.2, em que se lia:

3.2 TRANSPORTE DAS AMOSTRAS: As amostras de saliva serão transportadas por firma especializada já contratada pelo INCA para esse tipo de serviço e enviadas à Faculdade de

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ

Continuação do Parecer: 1.129.890

Odontologia de Bauru da USP em recipientes plásticos com solução estabilizadora do Kit Oragene®, observando-se as recomendações a seguir.

3.2.1 Vários recipientes plásticos contendo 2 ml de saliva com 1,5 ml de solução estabilizadora serão enviados dentro de uma mesma embalagem, atentando-se para que o total dos frascos não ultrapasse 4 litros ou 4 quilogramas;

3.2.2 Os frascos estarão vedados e com proteção interna antichoque, envolvidos em material absorvente (bolas de algodão);

3.2.3 Entre o recipiente principal e o secundário (saco plástico selado), será utilizado material absorvente (bolas de algodão);

3.2.4 Entre o recipiente secundário e a embalagem final (caixa de plástico resistente), também haverá mais material absorvente (bolas de algodão);

3.2.5 Entre a embalagem secundária e a embalagem final, será acondicionada uma lista detalhada com a descrição de cada item contido em seu interior. Na embalagem externa (caixa de plástico resistente), será colada uma etiqueta mencionando o número ONU (UN3373) em forma de diamante;

3.2.6 A instrução para o embarcador será a marca na forma de um quadrado disposto em ângulo de 45° (forma de diamante) com cada lado sendo a medida mínima de 50 mm, a largura da linha do quadrado terá no mínimo 2 mm e as letras e números terão no mínimo 6 mm de altura. A caixa estará marcada com o nome apropriado para embarque, próximo ao quadrado "BIOLOGICAL SUBSTANCE, CATEGORY B" e as letras desta inscrição também apresentarão 6 mm de altura;

3.2.7 O nome e endereço do remetente e do destinatário estarão identificados na embalagem;

3.2.8 O nome, telefone e endereço de uma pessoa responsável pelo embarque estarão assinalados na embalagem ou no conhecimento aéreo da empresa contratada (um ou outro).

Lê-se agora:

3.2 TRANSPORTE DAS AMOSTRAS: O transporte das amostras será realizado, seguindo os trâmites de rotina, por firma especializada já contratada pelo INCA para esse tipo de serviço. As amostras de saliva serão, então, enviadas à Faculdade de Odontologia de Bauru da USP em recipientes plásticos do Kit Oragene® para autocoleta de saliva contendo solução estabilizadora que permite sua manutenção em temperatura ambiente por mais de 30 meses. Serão observadas as normas e as disposições legais, em especial a Resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) RDC no 20 de 10 de abril de 2014, para garantir a segurança, minimizar os riscos sanitários e preservar a integridade do material transportado. Discriminam-se as recomendações a seguir.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 1.129.890

- 3.2.1 Vários recipientes plásticos contendo 2 ml de saliva com 1,5 ml de solução estabilizadora serão enviados dentro de uma mesma caixa de plástico resistente, atentando-se para que o total dos frascos não ultrapasse 4 litros ou 4 quilogramas;
- 3.2.2 Os frascos estarão vedados e com proteção interna antichoque, envolvidos em material absorvente (bolas de algodão);
- 3.2.3 Entre o recipiente principal e o secundário (saco plástico selado), será utilizado material absorvente (bolas de algodão);
- 3.2.4 Entre o recipiente secundário e a embalagem final (caixa de plástico resistente), também haverá mais material absorvente (bolas de algodão);
- 3.2.5 Entre a embalagem secundária e a embalagem final, será acondicionada uma lista detalhada com a descrição de cada item contido em seu interior. Na embalagem externa (caixa de plástico resistente), será colada uma etiqueta mencionando o número ONU (UN3373) em forma de diamante;
- 3.2.6 A instrução para o embarcador será a marca na forma de um quadrado disposto em ângulo de 45° (forma de diamante) com cada lado sendo a medida mínima de 50 mm, a largura da linha do quadrado terá no mínimo 2 mm e as letras e números terão no mínimo 6 mm de altura. A caixa estará marcada com o nome apropriado para embarque, próximo ao quadrado "BIOLOGICAL SUBSTANCE, CATEGORY B" e as letras desta inscrição também apresentarão 6 mm de altura;
- 3.2.7 O nome e endereço do remetente e do destinatário estarão identificados na caixa de plástico resistente;
- 3.2.8 O nome, telefone e endereço de uma pessoa responsável pelo embarque estarão assinalados na caixa de plástico resistente.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

1.3 Quanto ao Apêndice A (Ficha de Coleta de Dados Clínicos) no documento "INCA-Projeto BRONJ - INCA -MK-FOB-versão-1.pdf" é importante ressaltar que sob nenhuma circunstância poderá constar informações tais como nome, CPF, registro médico, endereço, etc. que permitam a identificação dos participantes de pesquisa. Solicita-se que seja garantida a anonimização dos dados dos participantes antes de serem repassados a outros membros da equipe de pesquisa.

Resposta: Adequação atendida.

Da Ficha de Coleta de Dados Clínicos (Apêndice A, página 54 do projeto de pesquisa), foi removido

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 1.129.890

cabeçalho de identificação do paciente, sendo substituído por outro, em que constam apenas os seguintes itens: gênero, idade e profissão.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Quanto ao documento "INCA-TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - ONM -versão-1"

2.1. Considerando que os participantes serão oriundos apenas do INCA e do Hospital Mário Kroeff, para melhor entendimento dos participantes de pesquisa, solicita-se elaborar um modelo de TCLE específico para cada instituição, incluindo as informações de contato com os pesquisadores responsáveis e com os Comitês de Ética em Pesquisa nas respectivas instituições.

Resposta: Adequação atendida.

Foi elaborado um Termo de Consentimento de Livre e Esclarecido para os participantes da pesquisa oriundos do INCA e outro para aqueles oriundos do Hospital Mário Kroeff.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2.2. Na página 2 de 5, no item "MÉTODOS ALTERNATIVOS" lê-se "Se você não concordar em participar deste estudo, serão realizados apenas os exames de rotina do serviço, necessários ao diagnóstico, determinação do estado de evolução e tratamento do tumor e suas complicações, não necessitando da avaliação odontológica, da radiografia panorâmica extra e da coleta da saliva". Para maior esclarecimento ao participante, solicita-se que este parágrafo passe a ter a seguinte redação: "Se você não concordar em participar deste estudo, serão realizados todos os exames de rotina do serviço necessários ao diagnóstico, determinação do estado de evolução e tratamento do tumor e suas complicações, não necessitando da avaliação odontológica, da radiografia panorâmica extra e da coleta da saliva. Desta forma, não haverá qualquer prejuízo ou interferência no seu tratamento do câncer".

Resposta: Adequação atendida.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 1.129.890

A redação do item "MÉTODOS ALTERNATIVOS", agora na página 3 de 6 do TCLE, foi modificada conforme solicitado.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2.3. Na página 2 de 5, no item "PROCEDIMENTOS DO ESTUDO" lê-se "Por fim, na avaliação odontológica, serão coletados e armazenados 2 ml de sua saliva que servirá de amostra para ANÁLISE GENÉTICA" (destaque nosso). Em cumprimento à Resolução CNS nº 340 de 2004, que dispõe sobre pesquisas em genética humana, solicita-se adequação quanto às seguintes informações:

- i. A explicitação clara dos exames e testes que serão realizados, indicando genes/segmentos do DNA ou do RNA ou produtos gênicos que serão estudados e sua relação com eventual condição do participante de pesquisa;
- ii. plano de aconselhamento genético e acompanhamento clínico (se necessário), com a indicação dos responsáveis, sem custos aos participantes de pesquisa;
- iii. tipo e grau de acesso aos resultados por parte do participante, com opção de tomar ou não conhecimento dessas informações;
- iv. informação quanto a medidas de proteção de dados individuais, resultados de exames e testes, bem como do prontuário, que somente serão acessíveis aos pesquisadores envolvidos e que não será permitido o acesso a terceiros (seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos etc.);
- v. informação quanto a medidas de proteção contra qualquer tipo de discriminação ou estigmatização, individual ou coletiva.

Resposta: Adequação atendida.

Ao fim do item "PROCEDIMENTOS DO ESTUDO", na página 2 de 6 do TCLE, foram acrescentados três parágrafos, incluindo as informações solicitadas, a saber:

· No TCLE para os pacientes oriundos do INCA

A análise genética consiste na avaliação de alterações nos genes CYP2C8 (rs1934951) e RBMS3 (rs17024608). Aquele se refere à enzima metabolizadora de droga do citocromo P450, enquanto este se encontra envolvido no metabolismo do osso. Essas alterações podem estar associadas ao desenvolvimento da ONM, uma complicação bucal do medicamento ZOMETA® (zoledronato) de

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ

Continuação do Parecer: 1.129.890

que você faz uso. É importante, contudo, entender que a ONM não se trata de uma síndrome ou doença hereditária.

A qualquer momento, você pode optar por saber ou não o resultado dessa análise. Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Caso essas alterações estejam, de fato, associadas à ONM e seja de sua vontade ter conhecimento de seu resultado, você receberá do pesquisador responsável, Dr. Héilton Spindola Antunes, as orientações relativas aos riscos de desenvolvimento da ONM e suas características assim como a indicação da melhor forma de prevenção, apesar de a ONM não se tratar de uma síndrome ou doença hereditária. Se necessário, você receberá acompanhamento clínico conforme a rotina da instituição.

· No TCLE para os pacientes oriundos do Hospital Mário Kroeff

A análise genética consiste na avaliação de alterações nos genes CYP2C8 (rs1934951) e RBMS3 (rs17024608). Aquele se refere à enzima metabolizadora de droga do citocromo P450, enquanto este se encontra envolvido no metabolismo do osso. Essas alterações podem estar associadas ao desenvolvimento da ONM, uma complicação bucal do medicamento AREDIA® (pamidronato) de que você faz uso. É importante, contudo, entender que a ONM não se trata de uma síndrome ou doença hereditária.

A qualquer momento, você pode optar por saber ou não o resultado dessa análise. Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Caso essas alterações estejam, de fato, associadas à ONM e seja de sua vontade ter conhecimento de seu resultado, você receberá do pesquisador responsável, Dr. Rogério Jardim Caldas, as orientações relativas aos riscos de desenvolvimento da ONM e suas características assim como a indicação da melhor forma de prevenção, apesar de a ONM não se tratar de uma síndrome ou doença hereditária. Se necessário, você receberá acompanhamento clínico conforme a rotina da instituição.

Nota-se que no item "GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS", na página 5 de 6 do TCLE, encontra-se mais uma vez discriminado o nome completo do pesquisador responsável com o telefone de

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 1.129.890

contato.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2.4. Solicita-se adequação do TCLE, informando claramente ao participante de pesquisa sobre o destino das amostras de saliva e a possibilidade de utilização destas em pesquisas futuras. O documento deve informar ainda que as novas pesquisas serão submetidas para avaliação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e que será solicitada a autorização dos participantes através da assinatura de um novo TCLE. Solicita-se adequação.

Resposta: Adequação atendida.

Na página 3 de 6 do TCLE foi incluído o item "ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS DE SALIVA", no qual se lê:

A amostra de sua saliva será armazenada no Laboratório de Farmacologia e Genética do Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo. O armazenamento dessas amostras obedecerá aos requisitos estabelecidos na Resolução Nº 441 de 12 de maio de 2011 do Conselho Nacional de Saúde, para o armazenamento de material biológico humano.

A amostra de sua saliva e os resultados provenientes dela serão usados apenas para as finalidades descritas no protocolo de pesquisa e no presente termo de consentimento livre e esclarecido. Após a conclusão do estudo, as amostras serão armazenadas até por 10 anos, pois poderão ser usadas em estudos futuros.

Os pesquisadores responsáveis por esta pesquisa atestam, ainda, o compromisso de que qualquer nova pesquisa, não prevista, que se pretenda realizar com a amostra de sua saliva ou seus derivados armazenados, somente terá início após a avaliação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, bem como mediante uma nova autorização sua, através da assinatura de um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido adequado à nova pesquisa.

Vale ressaltar que, no item "DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA" na página 6 de 6 do TCLE, o participante deverá, ainda, explicitar sua permissão para armazenamento ou não das amostras biológicas, através da opção por uma das alternativas que se seguem:

() Eu concordo em participar deste estudo e CONCORDO em ter minhas amostras armazenadas e

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 1.129.890

utilizadas para uso em pesquisas futuras aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa e para isto deverei assinar um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, se eu concordar.

() Eu concordo em participar deste estudo, mas NÃO CONCORDO em ter minhas amostras armazenadas para uso em pesquisas futuras.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2.5. No item "GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS" os telefones para contato com o CEP do INCA precisam ser atualizados. Além disso, em atenção à Resolução CNS 466/2012 (item IV.5.d) solicita-se incluir uma breve descrição do que é um Comitê de Ética em Pesquisa e qual a função deste no estudo. Sugere-se complementar as informações com o seguinte parágrafo: "Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam a participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP do INCA na Rua do Resende N°128, Sala 203, de segunda a sexta de 9:00 a 17:00 horas, nos telefones (21) 3207-4550 ou 3207-4556, ou também pelo e-mail: cep@inca.gov.br."

Resposta: Adequação atendida.

A redação do item "GARANTIAS DE ESCLARECIMENTOS" na página 5 de 6 do TCLE foi modificada conforme solicitado. Onde se lia:

Nós estimulamos a você ou seus familiares a fazerem perguntas a qualquer momento do estudo. Nesse caso, por favor, ligue para o Dr. Héilton Spindola Antunes (INCA) no telefone (21) 32076597 ou Dr. Rogério Jardim Caldas (HMK) no telefone (21) 21369711. Se você tiver perguntas com relação a seus direitos como participante do estudo clínico, também pode contar com um terceiro contato imparcial, o Comitê de Ética em Pesquisa do INCA, Rua André Cavalcanti 37, telefone (21) 3233-1410 ou 3233-1353.

Agora se lê:

· No TCLE para os pacientes oriundos do INCA.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 1.129.890

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam a participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP do INCA na Rua do Resende, no 128, Sala 203, de segunda a sexta de 9:00 às 17:00 horas, nos telefones (21) 3207-4550 ou 3207-4556, ou também pelo e-mail: cep@inca.gov.br. O pesquisador responsável por essa pesquisa no INCA, o Dr. Héilton Spíndola Antunes, também pode ser contatado no telefone (21) 3207-6597.

· No TCLE para os pacientes oriundos do Hospital Mário Kroeff.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Mário Kroeff (HMK), que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam a participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP do HMK na Rua Magé, no 326, 2o andar, sala do COREME, de segunda a sexta de 8:00 às 17:00 horas, no telefone (21) 2136-9713. O pesquisador responsável por essa pesquisa no HMK, o Dr. Rogério Jardim Caldas, também pode ser contatado no telefone (21) 2136-9711.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ

Continuação do Parecer: 1.129.890

RIO DE JANEIRO, 29 de Junho de 2015

Assinado por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

ANEXO B – Parecer consubstanciado do CEP da FOB-USP

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos: avaliação genética em pacientes oncológicos

Pesquisador: Heliton Spindola Antunes

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 1

CAAE: 44723715.7.3001.5417

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Câncer/ INCA/ RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.198.879

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa acima intitulado de Autoria do pesquisador Dr. Heliton Spindola Antunes com a colaboração do Prof. Dr. Paulo Santos (USP) e MSc Rogério Jardim Caldas (HMK) que será realizado no Instituto Nacional de Câncer e no Hospital Mário Kroeff com coparticipação da FOB-USP.

Segundo relata o pesquisador o uso prolongado dos bisfosfonatos está associado com necrose óssea em maxila e mandíbula. A osteonecrose dos maxilares (ONM) é a primeira complicação tardia da terapia com bisfosfonatos descrita na literatura científica. Esta foi inicialmente definida como o desenvolvimento de osso necrótico, persistente por mais de 8 semanas, na região bucomaxilofacial de um paciente em vigência de tratamento com bisfosfonatos ou que já lhe se submetera e não tenha recebido radioterapia em região de cabeça e pescoço. Hoje, o reconhecimento da variante clínica sem exposição óssea

integra mais um novo aspecto do conceito dessa entidade patológica. Essas lesões são persistentes e normalmente refratárias a diferentes modalidades de tratamento, tais como: antibioticoterapia, debridamento cirúrgico ou oxigenoterapia hiperbárica. A presença de lesões orais associadas com os bisfosfonatos complica o tratamento oncológico, a nutrição e os cuidados

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITÁRIA **CEP:** 17.012-901

UF: SP

Município: BAURU

Telefone: (14)3235-8356

Fax: (14)3235-8356

E-mail: cep@fob.usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

Continuação do Parecer: 1.198.879

odontológicos do paciente. Portanto, torna-se imprescindível encontrar dados epidemiológicos confiáveis, bem como identificar fatores preditivos para a ONM, visto que as informações disponíveis até o momento se baseiam, principalmente, em relatos de casos, relatos de série de casos e estudos retrospectivos. Escassos são estudos clínicos prospectivos controlados a respeito de tal condição. Nesse sentido, o objetivo principal da presente pesquisa clínica é obter dados da ONM em população de câncer através de estudo transversal, além de avaliar o polimorfismo relacionado aos loci CYP2C8 e RBMS3 como um critério preditivo para o desenvolvimento da ONM. Essa meta permitirá o conhecimento sobre a evolução da ONM e seus fatores de risco na referida população. Um ponto fundamental dessa meta é identificar os pacientes em alto risco para desenvolvimento da ONM, a fim de que medidas sejam implementadas com o objetivo de minimizar os riscos e maximizar os benefícios da terapia com bisfosfonatos. Como a grande maioria dos casos de ONM se desenvolve em função da manipulação cirúrgica dos ossos maxilares (exodontias, por exemplo), seria possível estabelecer um protocolo de atendimento, indicando ou desaconselhando procedimentos odontológicos, para prevenir e/ou reduzir os riscos de desenvolvimento de ONM àqueles indivíduos mais vulneráveis.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar fatores clínicos e genéticos como critério preditivo para o desenvolvimento da ONM.

Objetivo Secundário:

- Identificar fatores de risco sistêmicos e locais para a ONM; - Correlacionar idade, sexo, tipo de câncer, tipo de bisfosfonato e tempo de administração de bisfosfonato, saúde bucal com o desenvolvimento de ONM; - Correlacionar o polimorfismo genético (loci CYP2C8 e RBMS3) com o desenvolvimento da ONM.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A avaliação odontológica mensal e o exame de radiografia adicionais necessários para avaliação clínica e a coleta da saliva para avaliação genética não interferem na doença tumoral e não modificam o tratamento do câncer. A radiografia panorâmica dos maxilares possui o mesmo impacto em sua saúde que uma radiografia de tórax. Existe o risco do paciente sentir um pequeno desconforto durante o exame dos seus dentes.

Benefícios:

O paciente não terá benefícios diretos ou indiretos com esse estudo. Porém, a detecção de fatores

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

Continuação do Parecer: 1.198.879

clínicos e genéticos para o desenvolvimento da ONM permitirá identificar os pacientes em alto risco. Como a grande maioria dos casos de ONM se desenvolve em função da manipulação cirúrgica dos ossos maxilares, será possível, portanto, estabelecer um protocolo de atendimento odontológico, indicando ou desaconselhando procedimentos, para prevenir e/ou reduzir os riscos de desenvolvimento de ONM. Em última análise, a identificação dos pacientes em alto risco, através da avaliação clínica e genética, resultará em melhora da qualidade de vida do paciente com câncer.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos exigidos foram apresentados de forma correta.

Conforme verifica-se referido projeto já fora aprovado pelo CEP do INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER/INCA/RJ.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Tendo em vista a apresentação de todos os documentos exigidos pelas Normas do CEP e Resolução 466, e diante da aprovação do projeto pelo CEP da Instituição Proponente, sou de parecer favorável a sua aprovação, acatando o parecer do CEP mencionado em todos os seus termos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Esse projeto foi considerado APROVADO na reunião ordinária do CEP de 19.08.2015, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores, cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação deste, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados, se pertinentes.

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901

UF: SP

Município: BAURU

Telefone: (14)3235-8356

Fax: (14)3235-8356

E-mail: cep@fob.usp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU- USP

Continuação do Parecer: 1.198.879

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	INCA-Acordo entre as instrucoes0001.pdf	02/04/2015 21:34:03		Aceito
Outros	INCA-Declaração de biorrepositorio0001.pdf	02/04/2015 21:34:36		Aceito
Outros	INCA-Declaração de responsabilidade.pdf	02/04/2015 21:34:55		Aceito
Outros	INCA-Justificativa de necessidade0001.pdf	02/04/2015 21:36:04		Aceito
Outros	INCA-Obtenção-TCLE.pdf	02/04/2015 21:37:17		Aceito
Outros	INCA-Regulamento de biorrepositorio0001.pdf	02/04/2015 21:38:30		Aceito
Outros	INCA-Termo de Compromisso.pdf	02/04/2015 21:40:38		Aceito
Outros	JUSTIFICATIVA PARA ESTUDOS FUTUROS - ONM.pdf	02/04/2015 21:42:52		Aceito
Outros	Termo de Anuência ONM - FOB-USP.pdf	02/04/2015 21:45:17		Aceito
Outros	TERMO DE ANUÊNCIA ONM - HMK.pdf	02/04/2015 21:46:08		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	INCA-TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - ONM -versão -1.pdf	27/04/2015 09:15:44		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	INCA-Projeto BRONJ - INCA-MK-FOB-versão-1.pdf	05/05/2015 13:18:05		Aceito
Outros	Formulario de Submissa de Estudo0001.pdf	06/05/2015 16:35:07		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto0001.pdf	06/05/2015 16:34:38		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO_492899.pdf	06/05/2015 22:25:47		Aceito
Outros	RESPOSTA AO PARECER DO CEP- INCA.pdf	17/06/2015 09:01:02		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	INCA-Projeto BRONJ - INCA-MK-FOB-versao 2-12-06-2015.pdf	17/06/2015 09:02:11		Aceito
Outros	REGULAMENTO DE BIORREPOSITÓRIO ONM-versao 2-17-	17/06/2015 09:03:33		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	INCA - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - ONM.V 2.pdf	17/06/2015 09:03:51		Aceito

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

**FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP**

Continuação do Parecer: 1.198.879

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	HMK - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - ONM.pdf	17/06/2015 09:04:10		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_492899.pdf	17/06/2015 09:06:20		Aceito
Declaração de Pesquisadores	RESPOSTA AO PARECER DO CEP-INCA-2.doc	29/06/2015 11:20:07		Aceito
Outros	Emenda-1-Projeto BRONJ.pdf	06/08/2015 08:45:06		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_564734_E1.pdf	06/08/2015 08:46:58		Aceito
Outros	RESPOSTA 2 AO PARECER DO CEP-INCA.pdf	07/08/2015 19:10:37		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_564734_E1.pdf	07/08/2015 19:14:10		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BAURU, 25 de Agosto de 2015

Assinado por:
Izabel Regina Fischer Rubira Bullen
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br