

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO-USP
HEMOCENTRO DE RIBEIRÃO PRETO
MESTRADO EM ONCOLOGIA CLÍNICA, CÉLULAS-TRONCO E TERAPIA
CELULAR

Avaliação dos fatores de risco para o desenvolvimento de Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB) em pacientes oncológicos usuários de bisfosfonato intravenoso

Victor Augusto Minari

Ribeirão Preto

2022

Victor Augusto Minari

Avaliação dos fatores de risco para o desenvolvimento de Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB) em pacientes oncológicos usuários de bisfosfonato intravenoso

Versão corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de “Mestre em Ciências” do programa: Oncologia Clínica, Células-Tronco e Terapia Celular

Orientador: Prof. Dr. Leandro Dorigan de Macedo

Ribeirão Preto

2022

Autorizo a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca Central do Campus Administrativo de
Ribeirão Preto/USP

Minari, Victor Augusto

Avaliação dos fatores de risco para o desenvolvimento de Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB) em pacientes oncológicos usuários de bisfosfonato intravenoso. Ribeirão Preto, 2022.

57 p.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.
Área de concentração: Ciências Biológicas e da Saúde.
Orientador: Leandro Dorigan de Macedo.

1. Bisfosfonatos. 2. Osteonecrose. 3. Maxilares. 4. Infecção. 5. Câncer.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Minari, Victor Augusto

Avaliação dos fatores de risco para o desenvolvimento de Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB) em pacientes oncológicos usuários de bisfosfonato intravenoso

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de “Mestre em Ciências” do programa: Oncologia Clínica, Células-Tronco e Terapia Celular

Aprovado em: 07 /11 / 2022

Banca Examinadora

Prof. Dr. Leandro Dorigan de Macedo

Instituição: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Assinatura: _____

Prof. Dr. Héilton Spíndola Antunes

Instituição: Instituto Nacional de Câncer (INCA). Assinatura: _____

Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves

Instituição: Hospital A.C. Camargo. Assinatura: _____

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo com auxílio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP (FAEPA).

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Alfredo e Walda e minha irmã Karine pelas oportunidades, paciência, ensinamentos e apoio para a conclusão deste projeto.

Agradeço aos meus amigos pela paciência e apoio.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Leandro Dorigan de Macedo pela oportunidade, paciência e pelos ensinamentos que levarei para toda a vida.

Agradeço a mestrando Mariana Andrade Costa pela ajuda e apoio concedido.

Agradeço aos professores da banca examinadora: Prof Dr. Leandro Dorigan de Macedo, Prof. Dr. Héilton Spíndola Antunes e Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves pela disponibilidade e atenção concedida pela participação como banca examinadora deste trabalho.

Agradeço aos pacientes que são protagonistas dos nossos esforços para melhoria de sua qualidade de vida.

Agradeço pelo apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior -Brasil (CAPES), do Conselho Nacional de Desenvolvimento e Tecnológico (CNPq), e da Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP (FAEPA).

LISTA DE ABREVIATURAS

ONMB - Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos

MRONJ - Medication-Related osteonecrosis of the jaws (Osteonecrose dos maxilares induzida por medicações)

BRONJ - Biphosphonate-Relates osteonecrosis of the jaws (Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos)

ORN - Osteorradionecrosis of the jaws (Osteorradionecrose dos maxilares)

AAOMS - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (Associação Americana de Cirurgiões orais e maxilofaciais)

FDA - Food and Drug Administration (Administração Federal de Alimentos e Medicamentos)

BTM - Bone turnover markers (marcadores de remodelação óssea)

ARONJ - Antireabsortive-Related osteonecrosis of the jaws (Osteonecrose dos maxilares induzida por antireabsortivos)

TNF- α – Tumor necrosis factor alpha (Fator de necrose tumoral alfa)

TNFR1 – Tumor necrosis factor receptor 1 (Receptor de fator de necrose tumoral 1)

DAMPs – Damage associated molecular patterns (Padrões Moleculares Associados a Danos)

RESUMO

Minari, VA. Avaliação dos fatores de risco para o desenvolvimento de Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB) em pacientes oncológicos usuários de bisfosfonato intravenoso. 2022. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

A associação entre o uso dos bisfosfonatos e a osteonecrose dos maxilares tem sido amplamente relatada na literatura. Apesar de os pacientes oncológicos apresentarem a maior frequência de necrose, há poucos estudos na literatura que avaliem os fatores de risco especificamente nesta população. Este foi um estudo retrospectivo e observacional que teve como objetivo avaliar os fatores clínicos de risco para o desenvolvimento de osteonecrose em maxila e mandíbula em uma coorte de pacientes oncológicos usuários de ácido zoledrônico intravenoso. Foram incluídos no estudo pacientes oncológicos, com histórico de uso de ácido intravenoso, entre junho de 2016 e fevereiro de 2019. Os seguintes dados foram coletados: idade, sexo, doença de base, comorbidades, tabagismo, avaliação odontológica antes do início do medicamento, uso crônico de corticoide, uso de imunossupressor, de antiangiogênico, de quimioterápico, indicação de uso de bisfosfonato, tempo, frequência e número total de doses de ácido zoledrônico, uso prévio de bisfosfonato por via oral e o desenvolvimento de necrose óssea. A análise de risco foi realizada a partir de regressão logística multivariada ajustada pelas variáveis com significância na análise exploratória, o nível de confiança foi de 95% para todas as avaliações. Dos 3.996 prontuários avaliados, foram incluídos 354 pacientes, a mediana de idade foi de 73 anos (23-99), 72% eram do sexo masculino, 31% tabagista, 32% usuários de corticoide, 28% de imunossupressor, 21% de antiangiogênico, 51% fizeram quimioterapia, 67,8% foram submetidos a avaliação e preparo odontológico antes do início do bisfosfonato, 56% eram portadores de câncer de próstata, 16% de mieloma múltiplo, 12% de câncer de mama, as comorbidades mais frequentes foram as cardiovasculares (58%) e nutricionais, metabólicas e endocrinológicas (26%), 43% usavam o medicamento a mais de 2 anos, o número de dose acumulada de bisfosfonato foi de 7 (1-73) e a incidência de necrose de 5%. O uso crônico de corticoide (9,6% \times 2,9%, p: 0,029), de imunossupressor (10,5% \times 3,1%, p: 0,033), pacientes que não foram submetidos a avaliação odontológica antes do início do medicamento (14% \times 0,8%, p: 0,000), que faziam uso mensal do bisfosfonato (14,7%, p: 0,006), com tempo de uso maior que 4 anos (14,9%, p: 0,012) e os portadores de doenças nutricionais, metabólicas e endocrinológicas (11,7%, p:0,05) foram mais frequentes no grupo de osteonecrose na análise exploratória. A regressão logística multivariada identificou como fatores de risco independentes o maior tempo de uso (odds:2,20, IC:1,11-4,59) e a presença de doenças nutricionais, metabólicas e endocrinológicas (odds:5,16, IC:1,28-21,34). Enquanto a menor frequência de uso do medicamento (odds:0,20, IC:0,05-0,71) e a avaliação odontológica previa ao início do uso de ácido zoledrônico (odds:0,05, IC:0,01-0,23) foram fatores protetores para o desenvolvimento da complicação. Podemos concluir que, este primeiro estudo brasileiro com pacientes oncológicos, usuários de bisfosfonatos intravenoso apontou a presença de doenças nutricionais, metabólicas e endocrinológicas, a maior frequência e tempo de uso do medicamento como fatores de risco. Enquanto, a avaliação odontológica antes do início do tratamento medicamentoso foi fator protetor para o desenvolvimento de necrose em maxilares associada ao uso de ácido zoledrônico intravenoso.

Descritores: Bisfosfonatos, Osteonecrose, Maxilares, Infecção, Câncer.

ABSTRACT

Minari, VA. Evaluation of risk factors for the development of osteonecrosis of the jaws induced by bisphosphonates (BRONJ) in cancer patients using intravenous bisphosphonates. 2022. Dissertation (Master's) – Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

The association between the use of bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws has been widely reported in the literature. Although cancer patients have the highest frequency of necrosis, there are few studies in the literature that assess risk factors specifically in this population. This was a retrospective and observational study that aimed to evaluate the clinical risk factors for the development of osteonecrosis in the maxilla and mandible in a cohort of cancer patients using intravenous zoledronic acid. Cancer patients with a history of intravenous zoledronic acid use between June 2016 and February 2019 were included in the study. The following data were collected: age, sex, underlying disease, comorbidities, smoking, dental evaluation before starting the drug, chronic use of corticosteroids, use of immunosuppressants, antiangiogenic, chemotherapy, indication of bisphosphonate use, time, frequency and total number of doses of zoledronic acid, previous use of oral bisphosphonate and the development of bone necrosis. Risk analysis was performed using multivariate logistic regression adjusted for variables with significance in the exploratory analysis, the confidence level was 95% for all assessments. Of the 3,996 medical records evaluated, 354 patients were included, the median age was 73 years (23-99), 72% were male, 31% were smokers, 32% were steroid users, 28% were immunosuppressed, 21% were antiangiogenic. , 51% underwent chemotherapy, 67.8% underwent dental evaluation and preparation before starting the bisphosphonate, 56% had prostate cancer, 16% had multiple myeloma, 12% had breast cancer, the most frequent comorbidities were cardiovascular (58%) and nutritional, metabolic and endocrinological (26%), 43% had used the drug for more than 2 years, the number of accumulated doses of bisphosphonate was 7 (1-73) and the incidence of necrosis was 5 %. Chronic use of corticosteroids (9.6% \times 2.9%, p :0.029), immunosuppressants (10.5% \times 3.1%, p :0.033), patients who did not undergo dental evaluation before starting the drug (14% \times 0.8%, p :0.000), who used bisphosphonates monthly (14.7%, p :0.006), with a time of use greater than 4 years (14.9%, p :0.012) and patients with nutritional, metabolic and endocrinological diseases (11.7%, p :0.05) were more frequent in the osteonecrosis group in the exploratory analysis. Multivariate logistic regression identified longer duration of use (odds:2.20, CI:1.11-4.59) and the presence of nutritional, metabolic and endocrinological diseases (odds:5.16, CI: :1.28-21.34). While the lower frequency of drug use (odds:0.20, CI:0.05-0.71) and the dental evaluation prior to the beginning of the use of zoledronic acid (odds:0.05, CI:0.01- 0.23) were protective factors for the development of the complication. We can conclude that this first Brazilian study with cancer patients, users of intravenous bisphosphonates, pointed to the presence of nutritional, metabolic and endocrinological diseases, the greater frequency and duration of drug use as risk factors. On the other hand, the dental evaluation before the beginning of the drug treatment was a protective factor for the development of necrosis in the jaws associated with the use of intravenous zoledronic acid.

Keywords: Bisphosphonates, Osteonecrosis, Jaws, Infection, Cancer.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO.....	11
1.1 Composição, estrutura e mecanismo de ação dos bisfosfonatos.....	12
1.2 Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos.....	13
1.2.1. Prevalência e Incidência.....	13
1.2.2. Diagnóstico e Classificação.....	13
1.2.3. Tratamento.....	15
1.2.4. Fisiopatologia das ONMB.....	17
1.2.5. Fatores de risco e preditivos.....	20
2. JUSTIFICATIVA.....	23
3. OBJETIVO GERAL.....	24
3.1. Objetivos específicos.....	24
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
4.1. Seleção dos Participantes do Estudo.....	25
4.2. Coleta de Dados.....	26
4.3. Variáveis de exposição.....	26
4.3.1. Variáveis do paciente.....	26
4.3.2. Variáveis do tratamento oncológico.....	27
4.3.3. Variáveis do tratamento com ácido zoledrônico.....	27
4.4. Variável desfecho.....	29
4.5. Análise dos resultados.....	29
5. RESULTADOS.....	30
6. DISCUSSÃO.....	37
7. CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS.....	45
ANEXOS.....	55

1.INTRODUÇÃO E REVISÃO

No início dos anos 2000, Marx reportou um estudo com 36 pacientes usuários de bisfosfonatos que apresentaram lesões ósseas expostas doloridas em mandíbula e maxila após o uso prolongado de bisfosfonatos intravenosos e orais (Marx, 2003). Este autor, foi o primeiro de diversos outros e outras instituições que começaram a relatar casos de osteonecrose de maxilares 9 meses após o início do uso dos bisfosfonatos. Após diversos relatados por profissionais e entidades médicas reportaram e alertaram os casos ao FDA (Food and Drug Administration) e em dezembro de 2004, a Novartis, laboratório fabricante do pamidronato e do zoledronato, alertou sobre o risco do osteonecrose de mandíbula e maxila (Passeri et al., 2021). A princípio, a complicação recebeu a denominação em inglês de BRONJ (Biphosphonate-Related osteonecrosis of the jaws), para diferenciar da conhecida necrose óssea causada por radioterapia (Grisar et al., 2016). Atualmente, sua definição foi atualizada para MRONJ (Medication-Related osteonecrosis of the jaws), visto que além de bisfosfonatos, outros medicamentos antiangiogênicos e antirreabsortivos ósseos, em especial o Denzumab, um anticorpo monoclonal humano (IgG2), que atua no sistema RANK/RANK-L/osteoprotegerinas, também foram relacionados à osteonecrose dos maxilares (Marcianò et al., 2021; Aghaloo et al., 2014). O termo ARONJ (Antireabsortive-Related osteonecrosis of the jaws) também é encontrado na literatura (Kim, 2021). Em português, o termo é encontrado e traduzido, entre outros, por ONMB - Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos, e é o termo que utilizaremos neste trabalho.

Diversas doenças e condições sistêmicas que envolvem o metabolismo do tecido ósseo como, por exemplo, doença de Paget, osteopenia, osteoporose e metástases ósseas tumorais, demandam o uso de drogas antirreabsortivas/antiosteoclásticas, como os bisfosfonatos, para controle e prevenção de fraturas patológicas e hipercalcemia (Choi et al., 2017; Poxleitner et al., 2017). Nos pacientes oncológicos, esses medicamentos são comumente utilizados em conjunto com corticoides, quimioterápicos, imunossupressores e/ou antiangiogênicos (Nicolatou-Galitis et al., 2019; Hoff et al., 2008).

Desde o ano 2.000, os relatos de casos de ONMB aumentaram de forma importante, assim como a prescrição do uso de medicamentos antirreabsortivos (Reiriz et al., 2008). No entanto, ainda há lacunas importantes no entendimento da fisiopatologia, fatores de risco e estratégia terapêutica mais adequada (Khan et al., 2015; Khosla et al., 2007).

1.1 Composição, estrutura e mecanismo de ação dos bisfosfonatos

A estrutura química básica é a mesma para todos os bisfosfonatos (Figura 1) e é composta por duas moléculas de fosfonatos ligados a um carbono não-hidrolisável, responsável por sua afinidade à matriz óssea (Drake et al., 2006; Nancollas et al., 2006). Os braços R1 e R2, grupos funcionais, afetam o mecanismo de ação e o potencial reabsortivo de cada droga. Nos bisfosfonatos modernos, o braço R2 contém nitrogênio, conferindo maior potencial de ação, enquanto o braço R1 apresenta afinidade à hidroxiapatita (Paulo et al., 2014; Ebetino et al., 2011). Além das alterações na estrutura, os bisfosfonatos podem ter apresentação para administração por via oral, ou endovenosa. Pela dificuldade de absorção, o primeiro apresenta potencial antirreabsortivo muito inferior ao último (Ebetino et al., 2011; Russel, 2006).

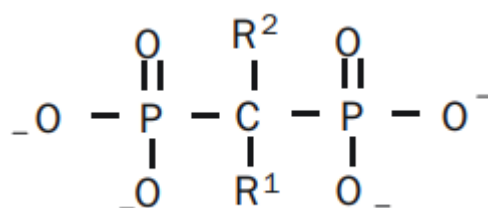


Figura 1: Estrutura química dos bisfosfonatos. R1 – Afinidade de ligação ao osso (hidroxiapatita). R2 – Potencial antirreabsortivo. (Drake *et al.*, 2008)

Uma vez atingido nível sérico, o bisfosfonato se liga de forma quase irreversível à matriz óssea e desempenha seu principal efeito, inibindo e levando à apoptose os osteoclastos ativos, o que resulta na redução da reabsorção óssea (Russel, 2006; Rogers et al., 2000). O mecanismo de ação sobre os osteoclastos se dá pela inibição da via do mevalonato, através do bloqueio da produção da enzima farnesil pirofosfonato sintase. A inibição dessa via, compromete o processo de prenilação, o que dificulta o metabolismo proteico, alterando diversos processos intracelulares como a organização do citoesqueleto e o tráfego vesicular, levando, por fim, à inatividade ou apoptose da célula (Russel, 2006).

A meia vida dos bisfosfonatos ainda é assunto controverso. Alguns autores admitem ser indeterminado, em função da forte ligação à matriz óssea, da fraca eliminação renal e da recaptção da molécula circulante no tecido ósseo (Baron et al.,

2011). No entanto, a maioria dos autores admitem meia vida entre 5 e 10 anos (Poxleitner et al., 2017; Ruggiero et al., 2022).

De modo geral, os bisfosfonatos são bem tolerados pelos pacientes, com poucos efeitos adversos/colaterais. Os mais comuns são: reação de fase aguda 10% (febre baixa, mialgia, cefaleia, artralgias, dores ósseas), insuficiência renal 3-4%, hipocalcemia 3% e a osteonecrose dos ossos maxilares 1-8% (Passeri et al., 2021; Poxleitner et al., 2017; McGowan et al., 2018; Karna et al., 2018).

1.2 Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos

1.2.1. Prevalência e Incidência

A prevalência descrita de osteonecrose induzida por bisfosfonato intravenosos é variada. O tipo de estudo, critérios de avaliação, perfil da população e o país avaliado parecem ser fatores importantes nesta variável. Apesar de a incidência global mais recorrente variar entre 1% e 8%, alguns autores apresentam prevalência de até 43% (Trabalousi-Garet et al., 2022; Gadgaard et al., 2022; Bullock et al., 2022; Suryani et al., 2022).

Ishimaru *et al.*, (2022), em um estudo retrospectivo com 2.819.310 pacientes, entre 2015 e 2018, relataram prevalência de 0,06% nos usuários de bisfosfonatos orais e de 1,47% em pacientes oncológicos. Hallmer *et al.*, (2008), em levantamento realizado na região de Skåne, Suécia, com 55 pacientes, encontrou prevalência de 0,043% para bisfosfonatos orais e 1,03% para a medicação intravenosa. Gadgaard *et al.*, (2022) em seu estudo na Dinamarca, desenvolvido entre 2011 e 2018, incluiu 33.975 pacientes oncológicos e encontrou prevalência de 2% nos usuários de bisfosfonatos intravenosos.

1.2.2. Diagnóstico e Classificação

Apesar de ainda haver controversa, os critérios sugeridos por Ruggiero *et al.*, (2022), em uma revisão da Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo-Facial (AAOMS), tem sido os mais empregados para o diagnóstico e classificação da complicação em maxila e mandíbula. Este artigo define a necrose como: osso exposto ou que pode ser explorado através de fístula intra ou extraoral em região maxilo-facial que persiste há mais de 8 semanas em paciente com história de tratamento atual ou prévio com drogas antirreabsortivas/antiangiogênicas e sem histórico de terapia radioterápica ou metástase óssea óbvias no osso acometido. O quadro 1, apresenta o critério de

classificação sugerido no mesmo artigo (Ruggiero et al., 2022; Allen and Ruggiero, 2014).

Quadro 1 – Classificação de ONMB - Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (Ruggiero *et al.*, 2022).²¹

Classificação	Critério
Em risco	Sem osso necrótico aparente em pacientes que foram tratados com bisfosfonatos orais ou intravenosos
Estágio 0	Sem evidência clínica de osso necrótico mas com achados não específicos clínicos, radiográficos e de sintomatologia.
Estágio 1	Presença de osso expostos e necrótico ou fístulas com presença de sondagem óssea em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção.
Estágio 2	Presença de osso exposto e necrótico ou fístulas com presença de sondagem óssea associados a infecção com associação de dor e eritema na região de exposição óssea com ou sem drenagem purulenta.
Estágio 3	Presença de osso exposto e necrótico ou fístulas com presença de sondagem óssea associados dor, infecção e ≥ 1 dos seguintes achados: osso exposto e necrótico se estendendo além da região de osso alveolar, resultando em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação buco-sinusal ou buco-nasal, ou osteólise se estendendo para a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar.

Alguns autores têm levantado a importância de se utilizar outros critérios que possibilitem o diagnóstico de ONMB de forma mais precoce, uma vez que pelo critério

atual, condições iniciais em que não há exposição óssea ou fistula deixariam de ser diagnosticadas. Neste sentido, já foram sugeridos o uso de critérios radiográficos e sintomatológicos (edema, supuração e dor) para o diagnóstico precoce (Khosla *et al.*, 2007; Koth *et al.*, 2017; Fedele *et al.*, 2015). Recentemente uma força tarefa europeia concordou com essa avaliação e ressaltou ainda, a importância de uso de marcadores preditores ou de diagnóstico precoce para a complicação (Schiodt, *et al.*, 2019).

As alterações radiográficas frequentemente sugeridas como relacionadas à ONMB são: permanência do soquete alveolar pós-exodontia sem remodelação óssea, osteólise, sequestro ósseo, esclerose óssea, estreitamento do canal mandibular, espessamento do ligamento periodontal, sequestro ósseo, radiolucidade perirradicular e espessamento da lâmina dura (Khosla *et al.*, 2007; Koth *et al.*, 2017; Fedele *et al.*, 2015).

1.2.3. Tratamento

Assim como o diagnóstico, o tratamento das ONMB é tema controverso. O *guideline* estabelecido pela AAOMS em 2022 indicou falta de evidência que justificasse a indicação de procedimentos cirúrgicos em detrimento do tratamento conservador, desestimulando as intervenções cruentas nos pacientes acometidos pela complicação (Ruggiero *et al.*, 2022). O tratamento conservador consiste em antibioticoterapia (podendo esta ser guiada por cultura ou empírica) e/ou bochechos, ou aplicação de antissépticos locais, normalmente sendo usado o Digluconato de Clorexidina a 0,12% ou 0,2%. Também são preconizados, o controle mecânico da microbiota através da otimização da higiene oral, tratamento periodontal e endodôntico, quando necessário. (Ruggiero *et al.*, 2022; Ishimaru *et al.*, 2022; Ruggiero *et al.*, 2015)

As evidências a favor das intervenções cirúrgicas, em especial nos casos avançados e com reincidência de infecção, tem sido cada vez mais frequente. As indicações vão desde cirurgias conservadoras, como o desbridamento e a remoção de sequestros ósseos, até cirurgias ressectivas maiores (Hallmer *et al.*, 2018; Rollason *et al.*, 2016; Kawahara *et al.*, 2021). Pérez-Sayáns *et al.*, (2017), em uma revisão que incluiu 25 casos com ONMB apontou a intervenção cirúrgica nos casos avançados (estágio 2 e 3) como a escolha mais eficaz no controle de infecção. Por outro lado, outros autores citam a dificuldade de intervenção cirúrgica extensa em pacientes que apresentam condições sistêmicas debilitantes, em especial os pacientes oncológicos (Hayashida *et al.*, 2017; Hasegawa *et al.*, 2019).

O *'drug holiday'*, suspensão temporária ou permanente da droga, tem sido também alvo de controversa, tanto na prevenção, quanto no tratamento de necrose. Enquanto alguns autores entendem que não há razoabilidade, tendo em vista a longa meia-vida do medicamento e o risco de complicação das lesões ósseas (Ruggiero et al., Kawahara et al., 2021; Hasegawa et al., 2017). Outros, justificam que a interrupção pode estar associada a menor exposição óssea e, por consequência, gerar um ambiente mais propício para a cicatrização (Kim, 2021; Pérez-Sayáns., 2017). Mais estudos são necessários para a discussão deste tema. No entanto, o bom senso entre a melhora da condição local, o risco de hipercalcemia e fratura parece ser a linha de raciocínio mais ajustada atualmente (Ruggiero et al., Kawahara et al., 2021).

Outros tratamentos têm sido testados com objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes que sofrem de ONMB. A oxigenoterapia hiperbárica tem apresentado resultados pouco animadores. Vescovi *et al.*, (2010), em um estudo longitudinal randomizado, comparou 55 casos de ONMB, separados em 4 grupos (terapias conservadoras, laserterapia, oxigenoterapia hiperbárica e tratamento cirúrgico) e não encontrou impacto positivo no uso da oxigenoterapia. Freiberg *et al.*, (2012) e Watanabe *et al.*, (2021), em seus ensaios clínicos, randomizaram pacientes em intervenção cirurgia e intervenção cirúrgica mais câmara hiperbárica (46 casos para o primeiro e 252, para o segundo) e não encontraram diferença significativa na resposta cicatricial entre os grupos.

Diversos estudos já demonstraram a atividade do laser no controle de inflamação, edema e melhora na cicatrização (Vescovi et al., 2014). Atalay *et al.*, (2011), em um estudo retrospectivo com 20 pacientes não encontrou diferença entre laserterapia de baixa intensidade + antibioticoterapia e terapia cirúrgica. Rodriguez-Lozano *et al.*, (2016), realizou uma revisão sistemática com 29 artigos comparando diversos tratamentos e não encontrou evidências que suportassem a indicação de laserterapia de baixa intensidade. Por outro lado, Şahin *et al.*, (2021), em um estudo prospectivo com 20 pacientes combinando tratamento cirúrgico e concentrado de plaquetas rico em fibrinas com laserterapia de baixa intensidade, encontrou grande sucesso no tratamento, com cicatrização completa de todas as lesões.

Outra terapia adjuvante proposta recentemente é o protocolo PENTO (Delfrate et al., 2022). O tratamento consiste no uso de pentoxifilina e tocoferol. A pentoxifilina é uma droga inibidora não seletiva da fosfodiesterases usada para o tratamento de doenças vasculares periféricas e distúrbios arteriovenosos (Windmeier et al., 1997). O tocoferol é uma isoforma da vitamina E, importante antioxidante com propriedades anti-

inflamatórias e participação na remodelação óssea (Shuid et al., 2010). Inicialmente este protocolo foi proposto para osteorradionecrose com sucesso (Delanian et al., 2005). Owosho *et al.*, (2016), descreveu boa tolerância do protocolo em 7 pacientes oncológicos portadores de ONMB. O tempo médio de tratamento foi de 16,8 meses e em todos os casos houve neoformação óssea. Dois casos tiveram resolução completa, os demais apresentaram estabilidade ou melhora clínica parcial.

Delfrate *et al.*, (2022), testou o protocolo em ratos expostos ao uso de bisfosfonato intravenoso, tanto na proposta preventiva (utilização antes da realização de exodontia), quanto na terapêutica (utilização em ratos com necrose estabelecida) e encontrou achados animadores. Apesar de não ter sido observada diferença na ocorrência de necrose clínica, a análise histológica apresentou redução de 50% na área de osteonecrose, aumento da vascularização, do número de osteócitos e melhora no reparo de osso alveolar nos animais tratados com o protocolo PENTO em relação ao controle.

Outros tratamentos, em especial envolvendo terapia celular e otimização do microambiente local, têm sido testados com sucesso, em especial nos relatos de caso. Dentre eles, o uso de células tronco (Cella et al., 2011; Gonzalez-Garcia et al., 2013), de células mesenquimais (De Santis et al., 2020), de plasma rico em plaquetas (PRP), (Curi et al., 2011), de fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF), (Kim et al., 2014) e de hormônio da paratireoide (PTH), (Cheung et al., 2010). No entanto, estudos pré-clínicos e ensaios clínicos são necessários para confirmar os achados preliminares.

1.2.4. Fisiopatologia das ONMB

Desde os primeiros relatos, a principal questionamento tem sido o porque a ONMB é uma complicação praticamente exclusiva da maxila e mandíbula. Apesar do entendimento dos eventos fisiológicos, essa pergunta ainda não tem uma resposta definitiva. O que se admite atualmente é que a fisiopatologia da ONMB é multifatorial, envolve fatores locais, sistêmicos e relacionados ao bisfosfonato (Ruggiero et al., 2022; Kawahara et al., 2021).

A maior afinidade dos bisfosfonatos pela maxila e mandíbula foi relatada por Wen et al., (2011) e parece estar associada ao maior conteúdo mineral, de colágeno e menor quantidade de hidroxilisina nesses ossos. Variação na anatomia, na densidade, na proporção de espaços medular e cortical também são especificidades dos ossos gnáticos que podem estar relacionados com a ocorrência ONMB (Chang et al., 2018).

A inflamação crônica local, alteração/inibição da remodelação óssea, presença de infecção e de microrganismos específicos, alteração metabólica de células da cavidade oral como colágeno, fibroblasto, queratinócitos, supressão funcional de células do sistema imune e alteração na angiogênese já foram discutidos como parte dos eventos que desencadeiam a ONMB (Ruggiero et al., 2022; Allen et al., 2014; Ruggiero et al., 2015; Chang et al., 2018; Alsalih et al., 2021; Russmueller et al., 2016).

Bullock *et al.*, (2022) descreveu redução da viabilidade, diminuição da proliferação, da migração e apoptose de queratinócitos e fibroblastos da mucosa oral quando expostos *in vitro* ao bisfosfonato. A redução da angiogênese nos tecidos ósseos expostos ao medicamento também foi descrita (Landesberg et al., 2008; Cozin et al., 2011; Kobayashi et al., 2010). Além disso, já foi relatada a redução nos níveis de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em pacientes oncológicos em uso de bisfosfonatos (Alsalih et al., Sadat-Ali et al., 2022).

A combinação dos efeitos dos bisfosfonatos sobre esses processos biológicos provavelmente contribuem para o dano da mucosa e cicatrização limitada de feridas observados nas ONMB. Por outro lado, o ambiente rico em microbiota e com condições pró-inflamatórias, como a cavidade oral, são condições propícias para o retardo cicatricial (Alsalih et al., 2021; Sadat-Ali et al., 2022; Soma et al., 2022).

Chang *et al.*, (2018), em uma revisão, apresentou as 5 principais teorias atuais para o entendimento da ONMB. No artigo, os autores trazem como fator local a inibição da remodelação óssea, inflamação e infecção na cavidade oral. Como fatores sistêmicos, o comprometimento da resistência imunológica por doenças ou complicações sistêmicas, a toxicidades no tecido mole, seja pelo uso do bisfosfonato ou por outros fatores, e a alteração de angiogênese por complicações sistêmicas ou uso de drogas. A Figura 2 foi retirada do artigo original e apresenta um resumo das teorias apresentadas.

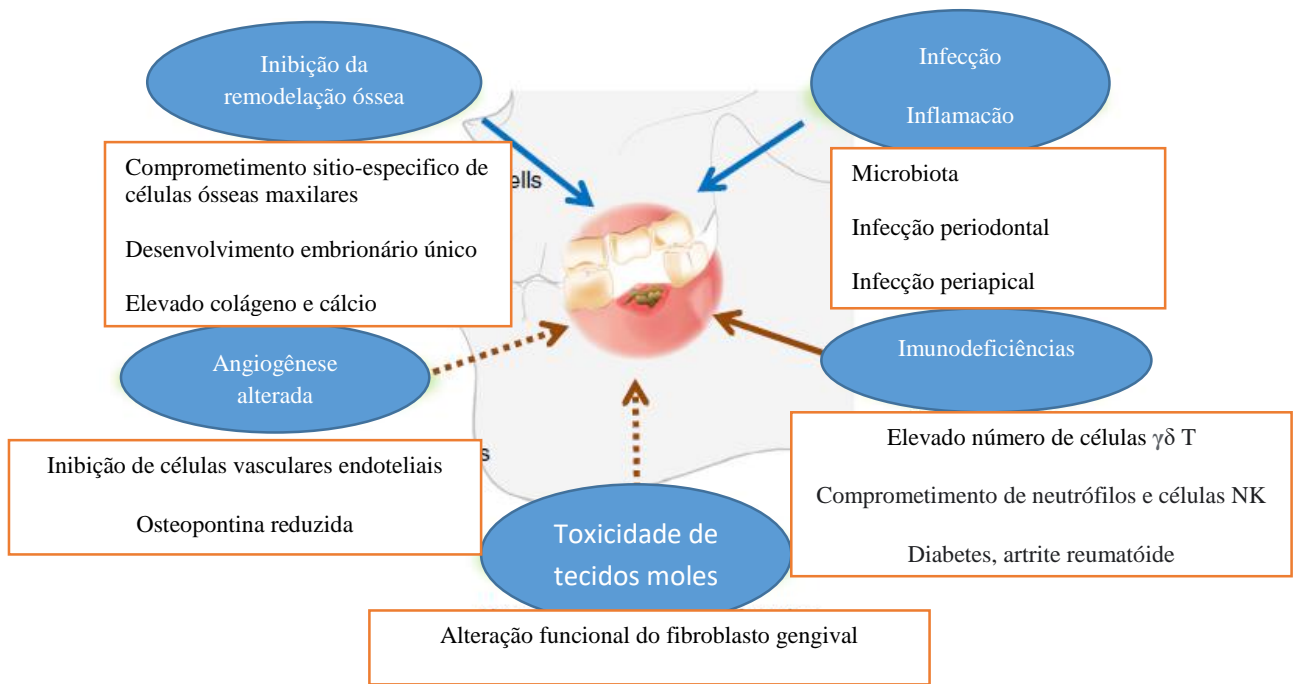


Figura 2: Adaptado de Chang et al., (2018) apresenta as 5 principais teorias para a fisiopatologia das ONMB.

Mais recentemente, Aguirre *et al.*, (2021), propôs um modelo de representação para a cascata inflamatória envolvendo a ONMB. Ele sugere que a inflamação local inicial, associada aos fatores de risco locais e sistêmicos, induzem uma cascata de sinalização via TNF- α e TNFR1 que aumenta a apoptose celular, produção de citocinas inflamatórias, com liberação final de DAMPS. Esses eventos amplificariam a inflamação local, culminando na piora da ONMB (Figura 3).

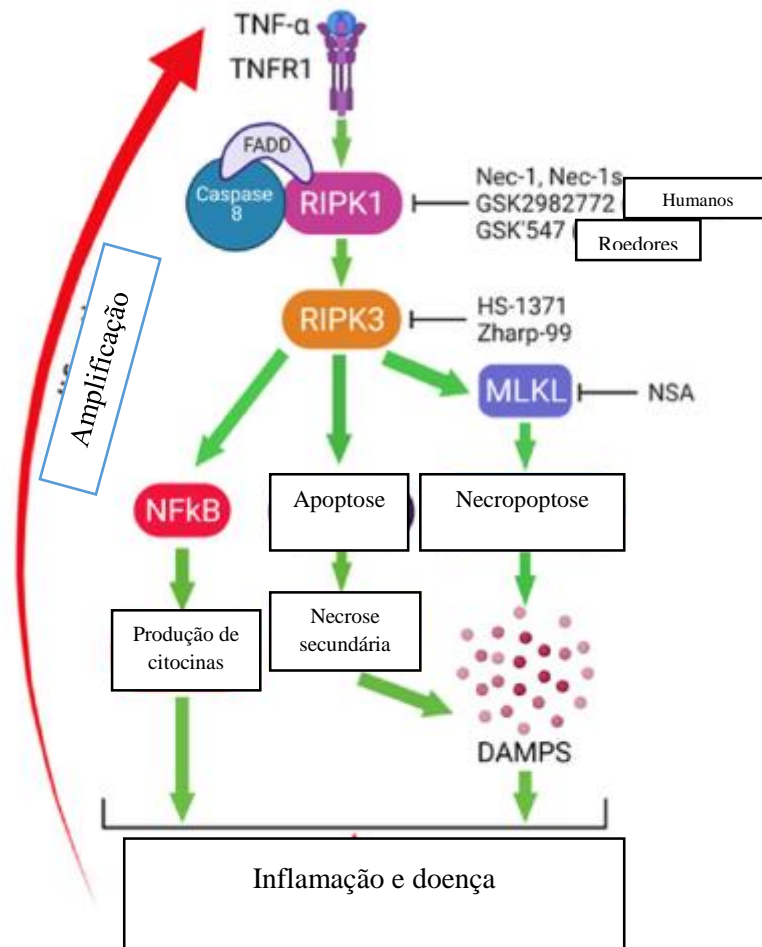


Figura 3: Adaptado de Aguirre et al., (2021) apresenta proposta de cascata inflamatória na ONMB.

1.2.5. Fatores de risco e preditivos

A despeito de todas as incertezas postas em relação à ONMB, há um consenso de que os usuários das apresentações endovenosas, portadores de complicações sistêmicas, como diabetes mellitus, artrite reumatoide e especialmente os pacientes oncológicos são os mais afetados pela complicação (Ishimaru et al., 2022; Kawahara et al., 2021).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de ONMB ainda não estão totalmente esclarecidos. A maioria dos autores divide os fatores de risco em: locais, sistêmicos, relacionados a droga e outros (Ruggiero et al., Koth et al., 2017; Pérez-Sayáns et al., 2017). Além disso, a literatura se esforça para classificar os fatores desencadeadores, que são as condições ou intervenções nos maxilares que dão início ao processo de necrose.

Dentre os potenciais fatores de risco locais citados na literatura estão: mandíbula, saúde bucal deficiente, próteses mal adaptadas, estreitamento ósseo tipo faca, presença

de exostose e tórus palatino (Kim, 2021; Ruggiero et al., 2022; Kawahara et al., 201; Pérez-Sayáns et al., 2017). Alguns estudos têm mostrados menor incidência em países e populações com melhor higiene oral (Gadgaard et al., 2022; Ishimaru et al., 2022; Hallmer et al., 2018). Bruxismo e redução de fluxo salivar também já foram destacados como possível risco local (Kawahara et al., 2021).

Dentre os fatores de risco sistêmicos citados na literatura estão: medicações utilizadas pelos pacientes, doenças sistêmicas, uso de tabaco, álcool, obesidade e idade avançada (Kim, 2021; McGowan et al., 2018; Kawahara et al., 2021). Quanto ao uso de medicamentos, tem sido recorrente a sugestão do uso crônico (maior que 6 meses) de antiangiogênicos, quimioterápicos, hormonioterapia e de corticoides (Marcianò et al., 2021; Kim, 2021; McGowan et al., 2018; Kawahara et al., 2021; Wick et al., 2022). Os estudos que indicam estas medicações têm como característica incluir uma população heterogênea composta por pacientes com diferentes patologias de base.

Há consenso de que os bisfosfonatos intravenosos estão entre os medicamentos controladores do metabolismo ósseo com maior risco para o desenvolvimento de necrose (Boonyapakorn et al., 2008). Alguns estudos envolvendo populações heterogêneas indicam maior frequência, tempo de uso e quantidade de doses utilizadas como fator de risco para o desenvolvimento da complicação (Khosla et al., 2007; Soutome et al., 2018; Martins et al., 2017; Mânea et al., 2018; Hata et al., 2022., Mânea et al., 2018).

Enquanto os fatores de risco em populações específicas, como a oncológica, ainda merecem estudo, os fatores desencadeantes geram menos polêmica. Os procedimentos cirúrgicos odontológicos, em especial as exodontias, mas também a instalação de implantes, cirurgias periodontais, paraendodônticas e enxertos ósseos são frequentemente relacionados aos desenvolvimentos de ONMB (Marcianò et al., 2021; Kawahara et al., 2021; Wick et al., 2022). Em revisão sistemática recente, Migliorati *et al.*, (2022), levantou dúvidas sobre essa relação ao encontrar necrose óssea em alvéolos dentários curetados no momento da extração, com a osteonecrose já instalada previamente e não decorrente do ato cirúrgico, porém, para o paciente, é clara a necessidade de realizar a exodontia mesmo assim. Outros fatores desencadeantes listados na literatura são fratura dos maxilares e infecções de origem dentária (Kawahara et al., Mânea et al., 2018; Hata et al., 2022).

Há carência de trabalhos que avaliem o impacto da adequação da saúde bucal antes do início do uso de medicamentos antiosteoclásticos no desenvolvimento de ONMB. Gadgaard *et al.*, (2022), Hallmer *et al.*, (2018) e Ishimaru *et al.*, (2022), entre outros,

sugerem que a menor incidência de ONMB encontrada em seus estudos esteja relacionada à boa higiene e qualidade de saúde bucal de sua população. Karna *et al.*, (2018), em sua revisão sistemática com 2.332 pacientes oncológico encontrou redução de 77,3% no risco de desenvolver a complicação nos pacientes que faziam visitas odontológicas regulares após o início do uso da medicação.

Em função da relação entre a intervenção cirúrgica e o desenvolvimento da ONMB a maioria dos *guidelines* sugerem a importância da avaliação e tratamento odontológico antes do início do uso de bisfosfonato, além do seguimento preventivo após o início de uso do medicamento (Khosla *et al.*, 2007; Nancollas *et al.*, 2006; Kawahara *et al.*, 2021; Migliorati *et al.*, 2022; Srivastava *et al.*, 2021). Apesar de plausibilidade, esta indicação ainda é pouco frequentemente na prática clínica, em especial, fora dos grandes centros.

A busca por marcadores preditivos e de diagnóstico precoce de ONMB tem sido um dos alvos dos pesquisadores. Dentre os marcadores de *turnover* ósseo já foram estudados: Ligação cruzada de telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo 1 (CTX), telopeptídeo N-terminal (NTX), osteocalcina e fosfatase alcalina (Traboulsi-Garet *et al.*, 2022; Peisker *et al.*, 2018; Thumbigere-Math *et al.*, 2016; Lazarovici *et al.*, 2010; Moraschini *et al.*, 2019). Além disso, fatores genéticos, como polimorfismo nos genes CCYP2C8, SIRT1/HERC4, tem sido avaliado de forma exploratória. (Kawahara *et al.*, 2021).

O maior trabalho com marcadores foi o de Traboulsi-Garet *et al.*, (2022) que incluiu 1.727 usuários de antirreabsortivo submetidos a exodontia e não encontrou correlação entre o nível de “CTX” e o desenvolvimento de ONMB. Park *et al.*, (2022), também fez a mesma avaliação e concluiu pela não recomendação de CTX como preditor de risco. Dentre os potenciais marcadores a serem estudados estão: N-telopeptídeo (NTX), fosfatase alcalina específica do osso (BAP), osteocalcina (OCN), hormônio paratireóide intacto (PTH), ativador do receptor do ligante k-B do fator nuclear (RANKL), osteoprotegerina (OPG), razão RANKL/OPG, isoforma de fosfatase ácida resistente ao tartarato 5b (TRACP 5b), triiodotironina (T3), tiroxina (T4), hormônio estimulante da tireoide (TSH) e Calcifediol (25-hidróxi-calecalciferol), TRACP 5b e DKK1 (Moraschini *et al.*, 2019; Park *et al.*, 2022).

2. JUSTIFICATIVA

A maioria dos trabalhos que avaliam fatores clínicos de risco para o desenvolvimento das ONMB associadas ao uso de bisfosfonatos apresentam amostra heterogênea com relação as patologias, perfis de pacientes e de uso da droga, mesclando uso de bisfosfonatos orais e intravenosos, oncológicos e não oncológicos. Apesar da maior incidência e gravidade apontada em pacientes oncológicos, os fatores de risco nesta população ainda não estão bem elucidados.

3. OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho foi avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento de ONMB em uma coorte de pacientes oncológicos usuários de bisfosfonatos intravenosos.

3.1. Objetivos específicos

Avaliar, em pacientes oncológicos usuários de bisfosfonatos intravenos:

- O perfil dos pacientes quanto: idade, sexo, doença de base, uso de corticoide, de imunossupressor, de antiangiogenico, de quimioterápico e quanto a avaliação e preparo odontológico antes do início da medicação;
- O perfil de uso dos bisfosfonatos quanto: a indicação (metástase ou osteopenia), frequência, tempo de uso e número total de doses acumuladas;
- A incidência global de osteonecroses dos maxilares;
- A associação entre os fatores relacionados ao paciente e ao uso de bisfosfonatos, com o desenvolvimento de ONMB.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Este foi um estudo de coorte retrospectivo desenvolvido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo após aprovação do CEP local (CAAE: 96418618.4.0000.5440, Parecer: 3.248.605 - Anexo 1). Em função do carácter retrospectivo e observacional o estudo obteve dispensa do TCLE.

4.1 Seleção dos Participantes do Estudo

No hospital das clínicas de Ribeirão Preto, há um ambulatório odontologia com fluxo específico para os pacientes em uso de bisfosfonatos, para seu preparo prévio ao uso e acompanhamento após. Nossa amostra foi de conveniência, pois usamos os dados gerados por essa população atendida no ambulatório de rotina. Foram incluídos no estudo pacientes oncológicos em tratamento exclusivo na instituição, com histórico de uso de bisfosfonato intravenoso, em função da condição oncológica, entre junho de 2016 e fevereiro de 2019. Foram excluídos da amostra pacientes que não estavam fazendo seguimento no serviço de odontologia do hospital, que tinham iniciado uso do medicamento há menos de seis meses da data da coleta de dados para o estudo, com histórico de uso de outros medicamentos controladores do metabolismo ósseo (em especial antirreabsortivos e antiosteoclásticos), portadores de doenças ósseas, com histórico de câncer na região de cabeça e pescoço, que haviam sido submetido a tratamento radioterápico prévio na região de cabeça e pescoço, com histórico de necrose em outros ossos, portadores de doenças neurológicas, psicomotoras ou psiquiátricas que dificultassem o autocuidado, os não aderentes ao tratamento oncológico, que fizeram tratamento oncológico em outras instituições e aqueles com prontuários com informações incompletas.

A pré-seleção dos pacientes foi realizada junto ao serviço de prescrição eletrônica do hospital através do levantamento de todas as prescrições/infusões de ácido zoledrônico intravenoso entre o período de junho de 2016 a fevereiro de 2019. Após exclusão das repetições de registros e infusões não realizadas, os prontuários foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Todas as dosagens de bisfosfonatos intravenosos usadas no hospital, por padronização, é sempre o ácido zoledrônico de 4mg.

A instituição onde o estudo foi desenvolvido é um hospital universitário que possui equipe de odontologia hospitalar há mais de 30 anos. O serviço conta com um

ambulatório específico destinado à prevenção e tratamento de osteonecrose induzida por medicamento. O protocolo de atenção prevê avaliação odontológica e preparo de boca antes do início de uso de medicamentos antirreabsortivos, seguimento preventivo para os usuários de medicação endovenosa e tratamento dos casos de necrose instaladas. Nem todos os usuários da medicação são inseridos no programa de atenção odontológica antes do início do medicamento, seja por falha no encaminhamento do prescritor, seja por falta de adesão do paciente.

O preparo odontológico consiste em tratamento dos focos infecciosos orais (lesões e/ou infecções intraorais), adequação da saúde periodontal através de orientação e educação de cuidados orais e realização de tratamento periodontal completo com raspagem e alisamento radicular supragengivais e, quando necessário, subgengivais, tratamentos de caries ativas e realização de dentística, abertura coronária e encaminhamento para tratamento endodôntico em unidade básica de saúde da cidade de origem quando constatado doenças endodônticas, exodontia de dentes não tratáveis, seja por mobilidade acentuada ou perda de estrutura dentária por fraturas ou cárie. O seguimento periódico é individualizado, mas consiste em retornos com frequência mínima semestral para avaliação e manutenção de saúde periodontal e qualidade da higiene oral.

4.2. Coleta de Dados

A variável desfecho do estudo foi o desenvolvimento ou não de necrose óssea em maxila e mandíbula, enquanto as de exposição foram divididas em: 1. Variáveis do paciente; 2. Variáveis do tratamento oncológico e 3. Variáveis relacionadas ao ácido zoledrônico. Todas as coletas foram realizadas por dois pós-graduandos treinados e calibrados. Além disso, os coletores discutiam possíveis dúvidas e divergências durante a avaliação dos prontuários.

4.3. Variáveis de exposição

4.3.1. Variáveis do paciente

As variáveis de exposição relacionadas ao paciente foram: Idade, sexo, tabagismo, doença de base e comorbidades. Para os casos que desenvolveram necrose foi levada em consideração a idade no diagnóstico da necrose, para os que não desenvolveram a complicação foi considerada a idade do paciente no dia da coleta dos dados. Para facilitar a análise, os pacientes foram divididos por faixa etária da seguinte forma: 20-39 anos, 40-

59 anos e acima de 60 anos. Foi classificado como tabagista o paciente com histórico de hábito de fumar nos últimos 5 anos por pelo menos 6 meses consecutivos, aqueles com histórico de interrupção por período menor de 1 ano também foram considerados como tabagistas.

Os tumores sólidos foram classificados de acordo com o órgão envolvido e não com os tipos histológicos. Já as doenças oncohematológicas foram classificadas de acordo com os grandes tipos histológicos (linfomas, leucemias, mieloma múltiplo, etc.). As comorbidades apresentadas pelos pacientes foram anotadas e depois agrupadas nos grupos de CID (classificação internacional de doença).

4.3.2. Variáveis do tratamento oncológico

Foram consideradas variáveis do tratamento oncológico: 1. Uso crônico de corticoide; 2. Uso de imunossupressor; 3. Uso de antiangiogênico e 4. Tratamento quimioterápico. Foi definido como “sim” para o uso crônico de corticoide os pacientes que fizeram uso de dose maior ou igual a 10mg/kg de prednisolona ou equivalente de prednisona de forma contínua por pelo menos 3 meses.

Para serem considerados como “sim” para o uso de imunossupressor e antiangiogênico, os pacientes deveriam ter feito uso destas classes de medicamentos por pelo menos 6 meses consecutivos, durante a história oncológica. Para classificação como “sim” para o uso de quimioterápico, os pacientes deveriam ter sido expostos a este tipo de tratamento durante a história oncológica, independentemente do tempo e número de sessões.

4.3.3. Variáveis do tratamento com ácido zoledrônico

Foram consideradas variáveis relacionadas ao uso de ácido zoledrônico endovenoso: 1. Avaliação odontológica antes do início do uso do medicamento; 2. Uso prévio de bisfosfonatos por via oral; 3. Motivo da indicação do uso do medicamento; 4. Frequência de uso; 5. Tempo de uso e 6. Número acumulado de doses.

Foram considerados como submetidos a avaliação odontológica antes do início do medicamento, aqueles pacientes que passaram por avaliação em nosso serviço de odontologia e que cumpriram o protocolo de atendimento inicial, com realização de radiografia panorâmica e adesão aos tratamentos, quando indicados. Aqueles casos que não passaram por avaliação odontológica em nosso serviço, ou que passaram e não aderiram aos procedimentos indicados para o preparo de boca, foram considerados como

“não” para avaliação odontológica pré-início de uso do ácido zoledrônico. Os raros casos em que os pacientes trouxeram relatórios de dentistas externos indicando que estavam aptos a iniciar o uso do medicamento, também foram considerados como “sim” para essa avaliação.

Considerou-se uso prévio de bisfosfonatos por via oral, os casos em que os pacientes haviam feito uso de qualquer dose e por qualquer tempo da medicação por via oral antes do início da medicação endovenosa. O motivo de indicação do uso de bisfosfonato foi classificado em dois: 1. Por metástase: nos casos em que havia diagnóstico de metástase, ou infiltração óssea (doenças oncohematológicas) pela doença de base; 2. Por osteopenia: nos casos em que a indicação foi para tratamento ou prevenção de osteopenia secundária ao tratamento para a doença de base.

A frequência de uso foi classificada em mensal, trimestral, semestral, anual ou único. A frequência única foi definida nos casos em que o paciente fez uma única dose do medicamento e não retomou o uso. Nos casos de uso único com interrupção por um período e retomada posterior foi considerada a frequência de uso contínuo iniciada posteriormente, porém a dose inicial foi somada ao número de doses acumuladas. Nos casos em que o paciente havia feito uso por uma frequência menor (mensal por exemplo) e depois de um tempo ajustado para uma frequência maior (trimestral), o paciente foi classificado pela frequência predominante na história de uso da medicação. Por exemplo, caso o paciente tenha feito um acumulado de 20 doses e dessas 15 foram mensais e 5 trimestrais, a frequência foi classificada como mensal. Essa situação foi identificada principalmente nos portadores de Mieloma múltiplo, em que o protocolo institucional prevê dois anos de uso mensal com transição para trimestral.

O tempo de uso foi considerado como o número de meses decorridos desde a primeira dose do medicamento até o dia da coleta de dados, para os casos em que o paciente mantinha o uso do medicamento, ou até a última dose, nos casos em que o paciente já havia interrompido o uso antes da coleta de dados. Para facilitar a análise estatística e com base nos padrões avaliados na literatura, o tempo de uso foi classificado da seguinte forma: até 1 ano (1 mês a 12 meses); de 1 a 2 anos (13 meses até 24 meses); 2 a 3 anos (25 meses até 36 meses); 3 a 4 anos (37 meses até 48 meses) e mais que 4 anos (acima de 49 meses). O número acumulado de doses do medicamento foi definido pelo número de infusões endovenosas realizadas desde o início da história de uso da medicação até o momento da coleta de dados.

4. Variável desfecho

A variável desfecho do estudo foi o desenvolvimento ou não de osteonecrose em mandíbula ou maxila desde o começo do uso da medicação até o momento da coleta de dados. A classificação, o osso acometido e o provável fator desencadeante da necrose foram anotados para serem descritos nas avaliações demográficas, mas não foram objetos de avaliação estatística.

Tanto para o diagnóstico, quanto para a classificação foram utilizados os critérios definidos pela AOMSS (Ruggiero et al. 2022). Apesar de os pacientes terem sido atendidos no ambulatório de odontologia com a presença de residentes e dentistas-contratados, o ambulatório de osteonecrose é coordenado por dois cirurgiões dentistas com experiência de pelo menos 6 anos na área e treinados para o diagnóstico, classificação e tratamento desta alteração. Todas as evoluções e condutas são validadas por estes profissionais.

4.5. Análise dos resultados

Os dados coletados foram tabulados e submetidos a análise estatística pelo pacote R (R Core Team, 2016). Com exceção da idade e do uso acumulado de doses de ácido zoledrônico, que foram estudados como variável contínua (mediana), as demais variáveis foram apresentadas de forma categórica, em porcentagem de ocorrência. A análise exploratória foi realizada pelo teste do qui-quadrado a partir de tabelas de contingência, montadas com os desfechos (OMRM sim X OMRM não) para cada variável de exposição. As variáveis que apresentaram significância estatística na análise inicial, foram submetidas ao teste de regressão logística multivariada. Foram consideradas preditoras de risco para osteonecrose as variáveis que apresentaram intervalo de confiança que não continham o valor 1,0. Para todas as avaliações foi adotado nível de significância de 95%.

5. RESULTADOS

Ao todo foram triados 3.996 prontuários de pacientes que fizeram uso de ácido zoledrônico endovenoso durante o período de interesse do estudo, no HCFMRP-USP. Ao final 354 pacientes foram incluídos. A figura 4 apresenta o fluxograma do estudo.

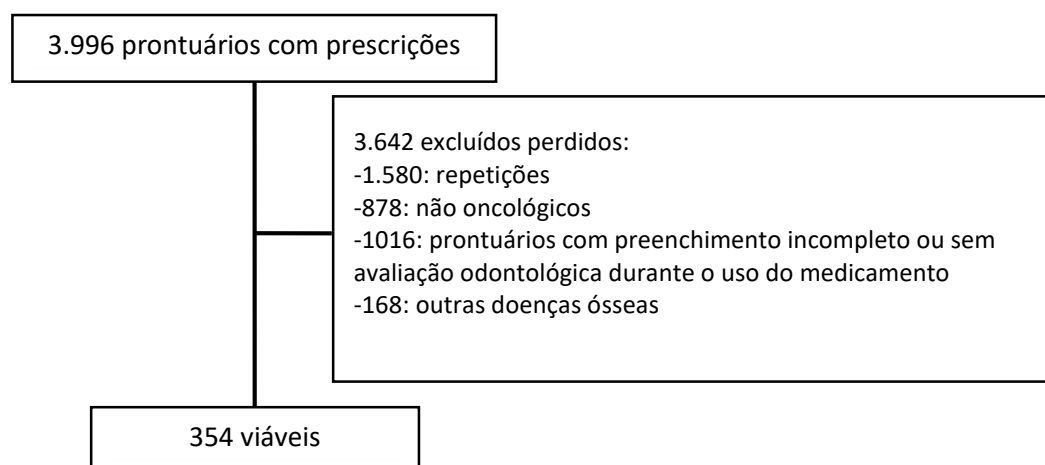


Figura 4: Fluxograma do estudo

A população do estudo foi composta preferencialmente por pacientes idosos (mediana 73 anos), a maioria (72%) do sexo masculino, um terço eram fumantes e foram encontrados mais de 17 tipos de câncer que levaram à indicação do uso de bisfosfonato endovenoso. No entanto, 85% dos casos se concentraram em câncer de próstata, (56,2%), câncer de mama (16,4%) e em mieloma múltiplo (12,7%). Metade da população fez uso de quimioterapia convencional, aproximadamente 30% fizeram uso crônico de corticoide e de imunossupressor e 21% de antiangiogênico (Tabelas 1 e 2).

A incidência de outras comorbidades foi alta, metade dos pacientes apresentavam pelo menos uma doença além da oncológica e quase 10% apresentavam mais de uma comorbidade. As mais comuns foram as doenças cardiovasculares (58,7%) e as nutricionais, metabólicas e endocrinológicas (26%). (Tabela 2)

A maioria dos pacientes (67%) foram submetidos à avaliação odontológica e preparo de boca antes do início do uso de bisfosfonatos. A grande maioria (81%) fez uso do medicamento para tratamento de metástase óssea, a cada três (41%), ou seis (31%) meses. Apenas 19% fizeram uso mensal. Trinta e quatro por cento fez uso por até 1 ano,

22% entre 1 e 2 anos e 20% entre 2 e 3 anos. A mediana de número de doses acumuladas foi de 7 e a incidência global de necrose foi de 5,1%. (Tabelas 1 e 2)

Tabela 1: Dados demográficos

Variáveis	Resultados (N=354)	
Idade	73 (23-99)	
Sexo (M:F)	257:97	
Tabagista	110(31,0%)	
Uso crônico de corticoide	116(32,7%)	
Uso de Imunossupressor	100(28,3%)	
Uso de Antiangiogênico	74(21,0%)	
Quimioterapia prévia	181(51,1%)	
Avaliação Odontológica pré-bisfosfonato	240(67,8%)	
Uso prévio de bisfosfatos por via oral	14(3,95%)	
Indicação de uso de bisfosfonato	Metástase	290(81,9%)
	Osteopenia	64(18,1%)
Frequência de uso	Mensal	68(19,2%)
	Trimestral	146(41,3%)
	Semestral	113(31,9%)
	Anual	27(7,6%)
Tempo de uso	Até 1 ano	122(34,5%)
	1-2 anos	79(22,3%)
	2-3	72(20,3%)
	3-4	34(9,6%)
	Mais que 4 anos	47(13,3%)
Número acumulado de doses de bisfosfonato	7(1-73)	
Necrose	18(5,1%)	

M: masculino; F: feminino

A avaliação exploratória identificou maior incidência de pacientes que fizeram uso crônico de corticoide (9,6% x 2,9%, p; 0,029), de imunossupressor (10,5% x 3,1%, p: 0,033), que não passaram por avaliação odontológica antes do início de uso do bisfosfonato (14% x 0,8%, p=0,000), que fizeram uso mensal (14%, p: 0,006) e com mais de 4 anos de uso da medicação (14,9%, p: 0,012) no grupo que desenvolveu necrose, quando comparado com o grupo sem necrose. (Tabela 3)

Tabela 2: Dados demográficos: doença de base e comorbidades

Variáveis-Patologias		Resultados N(%)
Doença de Base	Próstata	199 (56,2)
	Mieloma Múltiplo	58(16,4)
	Mama	45(12,7)
	Pulmão	15(4,2)
	Reto/Colón	5(1,4)
	Gástrico	5(1,4)
	Renal	5(1,4)
	Hepático	3(0,8)
	Ovário	2(0,6)
	Ósseo	2(0,6)
	Bexiga	2(0,6)
	Neuroendócrino	2(0,6)
	SNC	2(0,6)
	Outros	9(2,6)
Comorbidades	Doenças cardio vasculares	208(58,7)
	D. Nutri/Metabol/Endocrinológicas*	94(26,5)
	Doenças ósseas	70(19,7)
	Doenças Renais	18(5,1)
	Doenças psicológicas e psicossomáticas	14(3,9)
	Doenças Autoimunes e Reumatológicas	8(2,3)
	Doenças do Trato digestivo	4(1,1)
	Doenças Hematológicas	4(1,1)
	Doença Pulmonar	2(0,6)
	Outros	3(0,8)

*Doenças nutricionais; metabólicas e endocrinológicas

Tabela 3: Análise exploratória

Variável	Classe	Sem necrose (N=336)	Necrose (N=18)	P**
Idade	20-39	2,4%	0,0%	0,519
	40-59	13,4%	22,2%	
	Acima de 60	84,2%	77,8%	
Sexo	Feminino	92,80%	7,2%	0,282
	Masculino	95,7%	4,3%	
Tabagismo	Sim	96,4%	3,6%	0,602
	Não	94,3%	5,7%	
Uso crônico de corticoide	Sim	90,4%	9,6%	0,029
	Não	97,1%	2,9%	
Uso de Imunossupressor	Sim	89,5%	10,5%	0,033
	Não	96,9%	3,1%	
Uso de Antiangiogênico	Sim	90,1%	9,9%	0,154
	Não	96,1%	3,9%	
Quimioterapia prévia	Sim	93,4%	6,6%	0,228
	Não	96,5%	3,5%	
Av. Odontol. pré-bisfosfonato	Sim	99,2%	0,8%	0,000
	Não	86,0%	14,0%	
Uso prév. Bisfos. por via oral*	Sim	92,9%	7,1%	0,525
	Não	95,0%	5,0%	
Indicação	Metástase	5,4%	94,6%	1,000
	Osteopenia	4,7%	95,3%	
Frequência	Mensal	85,3%	14,7%	0,006
	Trimestral	97,9%	2,1%	
	Semestral	95,6%	4,4%	
	Anual	100,0%	0,0%	
Tempo de uso	Até 1 ano	98,4%	1,6%	0,012
	1-2 anos	92,4%	7,6%	
	2-3	97,1%	2,8%	
	3-4	97,1%	2,9%	
	Mais que 4 anos	85,1%	14,9%	

*Uso prévio de bisfosfonato por via oral; **teste do qui-quadrado

Não foi identificada diferença estatisticamente significativa quanto à doença de base, enquanto o grupo com necrose apresentou maior incidência de doenças nutricionais, metabólicas e endocrinológicas (11,7%). Além disso, as doenças do trato digestivo também foram mais frequentes entre os pacientes que desenvolveram necrose (33%). (Tabela 4)

Tabela 4: Análise exploratória

Variáveis-Patologias		Sem necrose (%)	Com necrose (%)	P***
Doença de Base	Próstata	97,0%	3,0%	0,456
	Mieloma Múltiplo	87,9%	12,1%	
	Mama	93,3%	6,7%	
	Pulmão	91,7%	8,3%	
	Reto/Colón	100,0%	0,0%	
	Gástrico	100,0%	0,0%	
	Renal	100,0%	0,0%	
	Hepático	100,0%	0,0%	
	Ovário	100,0%	0,0%	
	Ósseo	100,0%	0,0%	
	Bexiga	100,0%	0,0%	
	Neuroendócrino	100,0%	0,0%	
	SNC	100,0%	0,0%	
	Melanoma	100,0%	0,0%	
	Adrenal	100,0%	0,0%	
	Pâncreas	100,0%	0,0%	
Outros	83,3%	16,7%		
Comorbidades	D. Cardiovasculares	94,8%	5,2%	0,05
	D. Nutri/Metabol/End.*	88,3%	11,7%	
	Doenças ósseas	95,0%	5,0%	
	Doenças Renais	100,0%	0,0%	
	D. Autoimunes e Reumatológicas	100,0%	0,0%	
	Doenças do Trato digestivo	66,7%	33,3%	
	Doenças Hematológicas	100,0%	0,0%	
	Doença Pulmonar	100,0%	0,0%	
	Outros	100,0%	0,0%	

*Doenças nutricionais; metabólicas e endocrinológicas; **Doenças nutricionais; metabólicas; endocrinológicas e Hematológicas; ***teste do qui-quadrado

A distribuição das necroses foi semelhante para mandíbula e maxila, um único paciente apresentou a complicação nos dois ossos ao mesmo tempo. O fator de risco desencadeante mais comum (50%) foi a exodontia, seguido de doença periodontal (22%). Um paciente apresentou necrose associada a instalação de implante e 11% dos casos foram de necrose espontânea, sem fator desencadeante identificado. A maioria das necroses (61%) foram diagnosticadas em estágio 2, enquanto 33% foram classificadas como estágio 1 e apenas 1 caso em estágio 0. O mieloma múltiplo e câncer de próstata apresentaram frequência semelhante e foram responsáveis por 72% dos casos de necroses, o câncer de mama por 16% e o de pulmão por 5% dos casos. Apenas 1 caso teve a doença

oncológica não diagnosticada (outros). A Tabela 5 apresenta os dados referentes às necroses diagnosticadas.

Tabela 5: Características das necroses instaladas (N=18)

Característica		N (%)
Idade		70 (58,3-84,7)
Sexo M:F		11(61%):7(39%)
Osso acometido	Maxila	8 (44,4%)
	Mandíbula	9 (50,0%)
	Maxila+mandíbula	1 (5,6%)
Fator desencadeante	Exodontia	9 (50,0%)
	Doença Periodontal	4 (22,2%)
	Trauma protético	2 (11,1%)
	Implante	1 (5,6%)
	Não identificado	2 (11,1%)
Classificação da Necrose	0	1 (5,5%)
	1	6 (33,3%)
	2	11 (61,1%)
	3	0 (0,0%)
Doença de Base	Mieloma múltiplo	7 (38,8%)
	Câncer de próstata	6 (33,3%)
	Câncer de mama	3 (16,6%)
	Câncer de pulmão	1 (5,5%)
	Outros	1 (5,5%)

A regressão logística multivariada apresentou o maior tempo de uso de bisfosfonato (odds:2,20, IC: 1,11-4,59) e a presença de doenças nutricionais, metabólicas e endocrinológicas (odds:5,16, IC: 1,28-21,34) como fatores de risco independentes para a ocorrência de necrose. Enquanto a avaliação e preparo odontológico antes do início do medicamento (odds:0,05, IC:0,01-0,23) e a menor frequência de uso do medicamento (odds:0,20, IC:0,05-0,71) foram fatores protetores para o desenvolvimento da complicação (Tabela 6).

Tabela 6-Regressão Logística Multivariada

Variável	Coefficiente	P	Odds Ratio	IC (95%)
Uso Crônico de Corticóide	-0,04	0,97	0,96	0,16-6,17
Aval. Odonto.Prévia	-2,91	0,00	0,05	0,01-0,23
Frequência de Uso	-1,59	0,02	0,20	0,05-0,71
Tempo de Uso	0,79	0,03	2,20	1,11-4,59
D. Nutri/Metabol/End.*	1,64	0,02	5,16	1,28-21,34
Doenças do Trato digestivo	1,39	0,33	4,01	0,14-65,09

*Doenças nutricionais; metabólicas e endocrinológicas.

6.DISSCUSSÃO

As complicações imediatas e tardias das ONMB são fatores importantes de morbidade em pacientes oncológicos usuários de ácido zoledrônico. A associação entre condição inflamatória/infecciosa em cavidade oral com desfechos sistêmicos como sepse, alteração do controle da glicemia, endocardite, doenças cardiovasculares e parto prematuro já foi descrita na literatura (Li et al., 2000; Reutemaa et al., 2008; Oppermann et al., 2012). Essa inter-relação é suportada pelas teorias de foco de infecção e infecção focal e tem como base a resposta inflamatória sistêmica e a translocação de microrganismos dos tecidos bucais por via hematogênica (Hata et al., 2022; Wen et al., 2011; Badros et al., 2021).

Apesar de não ser uma complicação frequente, o perfil da população afetada é composto predominantemente por pacientes com maior risco de desfechos críticos, como idosos, portadores de doenças oncológicas e imunossuprimidos. Além disso, a despeito da redução da mortalidade, observa-se aumento da incidência e da sobrevida de paciente com doença oncológica ativa (Siegel et al., 2022). Portanto, o aumento de prescrições de longo prazo de bisfosfonatos intravenoso é considerado efeito certo desse processo. Neste cenário, o conhecimento das condições de risco para o desenvolvimento da complicação nesta população específica é fundamental para a criação de estratégia de assistência individualizada.

Uma das maiores críticas dos estudos exploratórios encontrados na literatura é o fato de incluírem em uma mesma coorte de pacientes com diferentes patologias de base, em uso de diferentes tipos de medicamentos antiosteoclásticos e vias de administração. Como no Brasil, o ácido zoledrônico intravenoso é o medicamento controlador do metabolismo ósseo mais prescrito em pacientes oncológicos, tanto para o controle de metástases ósseas, quanto para osteopenia, optamos por restringir nossa população a este perfil de paciente (Ruggiero et al., 2022; Kawahara et al., 2021; Pérez-Sayáns et al., 2017; Kasegawa et al., 2019).

A incidência de ONMB encontrada em nosso estudo (5%) está dentro do intervalo de 1 a 8% descrito na literatura (Traboulsi-Garet et al., 2022; Gadgaard et al., 2022; Bullock et al., 2022; Suryani et al., 2022). Ishimaro *et al.*, (2022) e Gadgaard *et al.*, (2022) em suas coortes retrospectivas em pacientes oncológicos encontraram incidências inferiores às nossa. Ambos trabalharam com registros de dados nacionais e apontaram a definição da ocorrência de necrose como um fator de confusão importante em seus trabalhos. O primeiro encontrou incidência de 1, 47% entre os japoneses (n:155.226) e o

segundo de 1,9% entre os dinamarqueses (n:33.975). Além do possível subdiagnóstico, o fato de ambos terem incluído diferentes tipos de controladores de metabolismo ósseo e diferentes vias de administração pode ter contribuído para a maior quantidade encontrada em nossa população. O perfil de pacientes pode ter sido outro fator, na coorte japonesa a maioria dos pacientes eram portadores de câncer de pulmão (27%), mama, próstata e mieloma múltiplo somaram apenas 40%. Entre os dinamarqueses, mama e próstata somaram 60% da população, enquanto 20% apresentaram câncer de pulmão. Nossa população foi prioritariamente composta por casos de próstata, mama e mieloma (85%), apenas 4% apresentavam doença em pulmão. A literatura tem apontado a menor sobrevida nos portadores de câncer de pulmão como provável causa da reduzida incidência de ONMB nesta população (Gadgaard et al., 2022; Hata et al., 2022).

Por outro lado, Hata *et al.*, (2022) e Boonyapakorn *et al.*, (2008) descreveram maior incidência de ONMB, 4,7% após 2 anos, 18,1% após 5 anos e 32,1% após 8 anos na coorte japonesa e 28% na coorte alemã. Ambos os trabalhos inseriram apenas usuários de bisfosfonatos endovenosos portadores de metástase óssea, ou com mieloma múltiplo. Apesar de não terem descrito, provavelmente a frequência de uso do medicamento foi maior na população destes dois autores do que na nossa. Em nosso estudo, também incluímos pacientes em tratamento para osteopenia que fazem uso do medicamento semestral ou anual, enquanto os pacientes com metástase fazem uso mensal ou trimestral. Outro fator a se considerar, é o fato de que todos os nossos pacientes fizeram acompanhamento odontológico durante o uso da medicação e quase 70% fizeram avaliação e preparo odontológico antes do início do medicamento, o que não aconteceu nos outros dois trabalhos.

O perfil de osso acometido é variado na literatura e parece depender da população incluída, dos procedimentos realizados e dos medicamentos utilizados. Kawahara *et al.*, (2021), em uma coorte mista de pacientes oncológicos e não oncológicos e com diferentes tipos de medicamentos (3198 casos) encontrou maior incidência em mandíbula (65%). Hasegawa *et al.*, (2019) avaliou pacientes oncológicos submetidos a extração dentária e encontrou os procedimentos em mandíbula com maior risco do que os realizados em maxila. Por outro lado, no estudo de Marcianò *et al.*, (2021), apesar da maior frequência (70%), a mandíbula não foi fator de risco para a coorte de 75 italianos oncológicos usuários de bisfosfonatos e denosumabe. Boonyapakorn *et al.*, (2008), em uma coorte alemã de 80 pacientes oncológicos usuários de bisfosfonatos, também não encontraram o osso (maxila ou mandíbula) como fator de risco para o desenvolvimento de necrose.

Aparentemente o maior risco envolvendo a mandíbula para a população geral, não se repete nos estudos específicos de população oncológica. Nosso resultado está de acordo com esse achado. As exodontias, a doença periodontal e trauma protético foram os fatores desencadeantes mais comuns em nossa amostra. De forma geral, esses achados se repetem na literatura, tanto nas populações mistas (Hallmer et al., 2018; Kawahara et al., 2021), quanto na oncológica (Passeri et al., 2021; Marcianò et al., 2021; Hasegawa et al., 2019).

Marcianò *et al.*, (2021), 75 italianos, Boonyapakorn *et al.*, (2008), 80 alemães e Hasegawa et al., (2019), 85 japoneses, em seus trabalhos envolvendo exclusivamente pacientes oncológicos também não encontraram associação entre idade e o desenvolvimento de necrose. No entanto, Ishimaro *et al.*, (2022), na maior coorte de oncológicos publicada (155.206 pacientes), encontrou maior incidência nos pacientes mais velhos. A avaliação baseada nos registros nacionais, as dificuldades em definir os casos de necrose e o fato de incluir vários medicamentos e vias de administração podem ter sido fatores determinantes para este achado discrepante.

Nossa população foi predominantemente masculina (72,6%). Esse perfil se justifica pela prevalência de câncer de próstata (56,2%), compatível com a epidemiologia brasileira (INCA, 2020). Assim como em nosso estudo, a maioria das avaliações em pacientes oncológicos não descreve o sexo como fator de risco (Marcianò et al., 2021; Kawahara et al., 2021; Hasegawa et al., 2019; Hata et al., 2022). Ishimaro *et al.*, (2022), foram os únicos que encontraram associação entre sexo masculino e a ocorrência das complicações. Os possíveis motivos para o achado discrepante já foram discutidos anteriormente.

Poucos estudos avaliaram a associação entre tabaco e o desenvolvimento de ONMB. Pérez-Sayáns *et al.*, (2017) também não encontraram associação entre tabaco e o desenvolvimento da complicação em sua coorte mista de 26 pacientes com necrose em maxila e mandíbula. Diferente do nosso estudo, os autores incluíram vários medicamentos e doenças de base. Wessel *et al.*, (2008), em seu estudo tipo caso controle, com 30 casos de necrose em pacientes oncológicos, encontraram tabagismo como potencial fator de risco. Os autores usaram o quantitativo de cigarro utilizado pelos pacientes no último ano. Esta é uma limitação do nosso estudo, nossos dados permitiram apenas a classificação como tabagista ou não.

Apenas 24,5% dos nossos pacientes não apresentavam outra comorbidade além da doença oncológica. Vinte e nove por cento apresentava uma comorbidade, 24,8% duas e 21% três ou mais comorbidades. Em nossa coorte as doenças nutricionais, metabólicas

e endocrinológicas aumentaram em 5 vezes o risco de desenvolvimento de necrose. Tendo em vista que o diabetes foi a doença mais frequente neste grupo, nossos achados estão de acordo com o de outros autores. Wick *et al.*, (2021), em estudo tipo caso-controle incluiu 80 pacientes (40 com e 40 sem necrose) com diferentes doenças de base, todos usuários de bisfosfonatos intravenosos ou oral, encontrou hipertensão arterial, diabetes mellitus e doenças vasculares como comorbidades de risco associadas ao desenvolvimento de necrose. Kawahara *et al.*, (2022), em revisão narrativa, também envolvendo diferentes patologias de base e bisfosfonatos, encontraram maior frequência de diabetes entre os casos de necrose. Gadgaard *et al.*, (2022) e Pérez-Sayáns *et al.*, (2017) descreveram o diabetes mellitus como patologia mais frequente entre os casos de necrose em suas coortes de pacientes oncológicos. Mesmo sendo as mais comuns em nossa coorte, as doenças cardiovasculares não apresentaram significância em nenhuma de nossas avaliações.

Discordando dos demais estudos, Ishimaru *et al.*, (2022), em sua coorte com 155.206 pacientes oncológicos, descreveu doença renal e demência como únicas comorbidades associadas ao risco de necrose. Além de todas as questões relacionadas a coleta de dados, já discutidas anteriormente, a diferença do perfil populacional pode ter contribuído para a discrepância de resultados encontrados na população japonesa. Enquanto as doenças de sistema nervoso central, demência, anemia, cardiopatia e doenças renais foram as mais frequentes entre os japoneses, em nossa população as doenças nutricionais, metabólicas e endocrinológicas, seguidas das doenças ósseas foram predominantes. As doenças renais representaram apenas 5% da nossa amostra. Interessantemente, 25% da população japonesa fazia uso de hipoglicemiante, o que contradiz a baixa incidência de diabéticos descrito na amostra.

Apesar de quase 90% das necroses da nossa população estarem concentradas nos pacientes com mieloma múltiplo (38,8%), câncer de próstata (33,3%) e de mama (16,6%), a doença de base não apresentou diferença significativa nem na avaliação exploratória, nem na regressão multivariada. Dentre as coortes que incluíram pacientes oncológicos, apenas Hasegawa *et al.*, (2019) também não encontraram associação entre doença de base e o desenvolvimento da complicação. Nesse estudo, foram incluídos 85 pacientes oncológicos, usuários de bisfosfonatos e denosumabe que foram submetidos a exodontia. O câncer de pulmão foi apontado como fator protetor nas coortes de Ishimaru *et al.* (2022), de Gadgaard *et al.*, (2022) e no estudo caso-controle de Marcianò *et al.*, (2021). Todos os autores correlacionaram esse achado à menor sobrevida desses pacientes. Nossa população apresentou apenas 4,2% de casos com envolvimento pulmonar.

Por outro lado, o câncer de rim tem sido apontado como fator de risco dentre os tipos tumorais, com uma das explicações prováveis ser que esses pacientes podem ser tratados com inibidores de TKi como, por exemplo, o Sunitinibe. Gaadgaard *et al.*, (2022), Hata *et al.*, (2022) em duas coortes oncológicas com 33.975 e 862 pacientes, respectivamente, indicaram esse tipo de tumor como risco independente importante para o desenvolvimento da complicação. Enquanto, Boonyapakorn *et al.*, (2008) em sua coorte, composta apenas por usuários de bisfosfonatos, portadores de metástase óssea e mieloma múltiplo, descreveram câncer de mama e mieloma múltiplo como fatores de risco. A incidência de câncer renal, tanto na nossa (1,4%), quanto na amostra desses autores (3,0%) foi baixa. O tamanho da nossa população estudada e o fato de termos inseridos pacientes com indicação de uso da medicação por osteopenia podem justificar a não associação entre o tipo tumoral e a ocorrência de necrose.

Apesar de a porcentagem de pacientes com histórico de uso crônico de corticoide, imunossupressor, antiangiogênico e quimioterapia ter sido maior no grupo com necrose do que no sem a complicação, nenhuma dessas variáveis apresentou significância estatística em nossa análise exploratória. Os estudos que incluíram pacientes com patologias oncológicas e não oncológicas e diferentes tipos de medicamentos frequentemente apontam quimioterapia, hormonioterapia e uso de corticoide como fatores de risco para o desenvolvimento da complicação (Suryani *et al.*, 2022; Kawahara *et al.*, 2021; Wick *et al.*, 2022; Srivastava *et al.*, 2021).

Essa mesma regularidade não tem sido encontrada nos estudos específicos com pacientes oncológicos. As variabilidades regionais de perfil de doença oncológica, tratamentos realizados, além de diferentes critérios para classificação e definição de uso dos medicamentos chamam a atenção entre os estudos. Ishimaru *et al.*, (2022) descreveu o uso de corticoide e de Bevacizumabe como fatores de risco independentes para o desenvolvimento da complicação entre os pacientes oncológicos. Marcianò *et al.*, (2021) em seu estudo caso-controle com 75 pacientes oncológicos descreveu o uso de “novas moléculas” como risco. No primeiro estudo o uso de corticoide (65% da população) foi admitido como consumo de qualquer dose, por qualquer tempo. Já em nosso estudo, a classificação como usuário crônico de corticoide exigia uso mínimo por 6 meses, com dose maior ou igual a 10mg/kg dia de prednisolona, ou equivalente de prednisona (32% da população). Marcianò *et al.*, (2021), os autores não avaliaram especificamente o uso de corticoide e optaram por criar uma categoria de novas moléculas em que incluíam terapia alvo, imunoterapia e radiofarmacos. Nesta mesma linha, Hasagawa *et al.*,

descreveram o uso de imunossupressor como risco em pacientes oncológicos usuários de bisfosfonatos e denosumabe submetidos a exodontia. Em nosso estudo, as “novas moléculas” foram classificadas em função do mecanismo de ação e nossos pacientes não foram necessariamente submetidos a exodontia.

Por outro lado, estudos em pacientes oncológicos que utilizaram critérios parecidos com os do nosso estudo e apresentavam população semelhante também não descreveram nenhuma medicação como fator de risco. Gadgaard *et al.*, (2022), Hata *et al.*, (2022) e Boonyapakorn *et al.*, (2008) avaliaram e não encontraram correlação entre quimioterapia e o desenvolvimento de necrose. Os dois últimos, também não encontraram associação entre o uso crônico de corticoide e o desenvolvimento da complicação. A importância dessas variáveis parece sofrer influência do perfil populacional e dos tratamentos realizados. A normatização dos critérios parece ser fundamental para melhor definição do papel dessas variáveis.

Em nossa coorte, a maior frequência e tempo de uso do ácido zoledrônico foram fatores de risco independentes para o desenvolvimento de necrose. A maioria dos estudos concordam com este achado independente da população estudada (Passeri *et al.*, 2021; Hoff *et al.*, 2008., Suryani *et al.*, 2022; Kawahara *et al.*, 2021; Wick *et al.*, 2022). Gadgaard *et al.*, (2022), Pérez-Sayáns *et al.*, (2017), Hata *et al.*, (2022) e Boonyapakorn *et al.*, (2008) também encontraram tempo de uso como risco independente em suas coortes oncológicas. Em nossa revisão, não encontramos coortes oncológicas que tenham avaliado a frequência de uso do medicamento como fator de risco. No entanto, estudos envolvendo população mista também descreveram o mesmo achado (Passeri *et al.*, 2021; Kawahara *et al.*, 2021; Wessel *et al.*, 2008).

Assim como neste trabalho, a maioria dos estudos em populações oncológicas não apontam o número de doses como fator de risco para o desenvolvimento da complicação (Gadgaard *et al.*, 2022; Ishimaru *et al.*, 2022; Hata *et al.*, 2022; Pecholova *et al.*, 2013). Dentre os estudos que incluíram exclusivamente pacientes oncológicos, apenas Marcianò *et al.*, (2021) associaram o número de doses com o risco de necrose, o fato de sua população ser composta apenas por pacientes com metástase óssea, ou Mieloma múltiplo pode ter contribuído para esse achado, uma vez que esses pacientes fazem uso da medicação com maior frequência do que os que utilizam por osteopenia. Boonyapakorn *et al.*, (2008), também incluíram população parecida, mas não avaliariam o número de doses como fator de risco. Dessa forma, a presença de pacientes em uso de ácido

zoledrônico por osteopenia pode ter diluído esse achado em nossa população, uma amostra maior talvez apontasse a variável como risco para a complicação.

A que saibamos, nosso estudo foi pioneiro em avaliar e apontar a atenção por equipe odontológica treinada e direcionada para o início do uso do medicamento antiosteoclastico como fator protetor importante no desenvolvimento de necrose. A regressão multivariada apontou risco 95% menor na população que recebeu preparo odontológico do que naquela que iniciou o uso do medicamento sem esse cuidado. Vale ressaltar, que todos os pacientes incluídos no estudo faziam seguimento regular odontológico após o início do medicamento. No entanto, 32% iniciaram o tratamento sem o preparo odontológico prévio.

Ishimaru *et al.*, (2021), em sua coorte oncológica não encontrou correlação entre consulta odontológica até um ano antes do início de uso de bisfosfonato com o desenvolvimento de ONMB. O autor chamou a atenção para o fato de que as consultas odontológicas não foram direcionadas para esse fim. Vários outros estudos sugerem a importância do acompanhamento odontológico após o início do tratamento medicamentoso. No entanto, nenhum avaliou o impacto da atenção odontológica direcionada para o início do medicamento (Marcianò *et al.*, 2021; Gadgaard *et al.*, 2022; Ishimaru *et al.*, 2022; Kawahara *et al.*, 2021; Boonyapakorn *et al.*, 2008; Hata *et al.*, 2022).

A baixa ocorrência do desfecho de interesse em nossa coorte, que pode ter reduzido a capacidade de identificação de outras variáveis importantes para o desenvolvimento da complicação. Apesar de todos os dentistas estarem treinados e os atendimentos revisados pelos mesmos dois dentistas contratados, o fato de os dados não terem sido coletados especificamente para o estudo aumenta o risco de viés. Além disso, o registro da condição de saúde bucal por índices como o de higiene oral, de placa e índices periodontais possibilitariam a avaliação da associação da condição de saúde bucal com a ocorrência de necrose, porém, ressaltamos que tais avaliações, apesar de terem protocolos no serviço, não foram realizadas apenas por pesquisadores treinados e calibrados para o estudo, e sim, por toda a equipe odontológica. Apesar dessas limitações, até onde sabemos, este foi o primeiro estudo brasileiro com uma coorte específica de pacientes oncológicos, usuários de bisfosfonato endovenosos e que foram submetidos a busca ativa por necrose durante o período de avaliação. Novos estudos prospectivos, com maior amostragem em pacientes oncológicos brasileiros são necessários para confirmar nossos achados.

7. CONCLUSÃO

Com base nos dados apresentados, pode-se concluir que a presença de doenças nutricionais, metabólicas e endocrinológicas, a maior frequência e tempo de uso do medicamento foram fatores de risco independentes, enquanto a avaliação e preparo odontológico antes do início do uso do ácido zoledrônico foi fator protetor para o desenvolvimento de osteonecrose em maxila e mandíbula em nossa coorte de pacientes oncológicos, usuários de ácido zoledrônico endovenoso. Mais estudos prospectivos avaliando a condição de saúde bucal ao longo do período de uso do medicamento devem ser desenvolvidos para elucidar esta relação.

REFERÊNCIAS

- 1- Marx, ER. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J Oral Maxillofac Surg.** 2003; Sep;61(9): 1115-7.doi: 10.1016/s0278-2391(03)00720-1.
- 2- Passeri, LA., Bértolo, M.B., Abuabara, A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev Bras Reumatol.** 2021. 51(4):401-7.
- 3- Grisar, K., Schol, M., Schoenaers, J., Dormaar, T., Coropciuc, R., Vander Poorten, V., Politis, C. Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences. **Int J Oral and Maxillofacial Surg.** 2016; 45:1592–1599. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.06.016>
- 4- Marciandò, A., Ingrassiotta, Y., Isgrò, V., L’Abbate, L., Foti, SS., Picone, A., et al. Cancer Patients at Risk for Medication- Related Osteonecrosis of the Jaw. A Case and Control Study Analyzing Predictors of MRONJ Onset. **J Clin Med.** 2021; Oct;10(20): 4762. DOI: 10.3390/jcm10204762
- 5- Aghaloo TL, Cheong S, Bezouglaia O, Kostenuik P, Atti E, Dry SM, *et al.* RANKL inhibitors induce osteonecrosis of the jaw in mice with periapical disease. **J Bone Miner Res.** 2014; 29(4): 843-54. doi: 10.1002/jbmr.2097
- 6- Kim, H.Y. Review and Update of the Risk Factors and Prevention of Antiresorptive-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Endocrinol Metabol (Seoul).** 2021; Oct;36(5): 917-927. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1170>
- 7- Choi WS, Lee JI, Yoon HJ, Min CK, Lee SH. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a preliminary retrospective study of 130 patients with multiple myeloma. **Maxillofac Plast Reconstr Surg.** 2017; Jan 5;39(1). doi: 10.1186/s40902-016-0099-4
- 8- Poxleitner P, Engelhardt M, Schmelzeisen R, Voss P. The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. **Dtsch Arztebl Int.** 2017;114(5):63-69. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0063
- 9 - Nicolatou-Galitis, O., Schiødt, M., Mendes, RA., Ripamonti, C., Hope, S., Drudge-Coates, L., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.** 2019; Feb;127(2): 117-135 <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.008>
- 10 - Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, *et al.* Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. **J Bone Miner Res.** 2008 Jun;23(6):826-36. DOI: 10.1359/jbmr.080205
- 11- Reiriz AB, de Moraes De Zorzi P, Lovat CP. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A Case Report. **Clinics (Sao Paulo, Brazil).** 2008; Apr;63(2):281–284. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322008000200020>

- 12- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, *et al.* Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. **J Bone Miner Res.** 2015; 30(1): 3-23. DOI: 10.1002/jbmr.2405
- 13- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. **J Bone Miner Res.** 2007 Oct;22(10):1479-91. DOI: 10.1359/jbmr.0707onj
- 14- Drake MT., Clarke BL., Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. **Mayo Clin Proc.** 2008; Sep;83(9): 1032–45. doi: 10.4065/83.9.1032
- 15- Nancollas GH., Tang R., Phipps RJ., Henneman Z., Gulde, S., Wu, W., *et al.* Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. **Bone.** 2006; May;38(5): 617–27. doi: 10.1016/j.bone.2005.05.003
- 16- Paulo S., Abrantes AM., Laranjo M., Carvalho L., Serra A., Botelho MF., *et al.* Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: specificities. **Oncol Rev.** 2014; Sep;8(2): ,254. DOI: 10.4081/oncol.2014.254
- 17- Ebetino FH., Hogan A-ML., Sun S., Tsoumpra MK., Duan X., Triffitt JT., *et al.* The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. **Bone.** 2011; Jul;49(1): 20–33. doi: 10.1016/j.bone.2011.03.774
- 18- Russell RGG. Bisphosphonates: from bench to bedside. **Ann N Y Acad Sci.**2006; Apr;1068: 367–401. <https://doi.org/10.1196/annals.1346.041>
- 19- Rogers MJ., Gordon S., Benford HL., Coxon FP., Luckman SP., Monkkonen J., *et al.* Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. **Cancer.** 2000; Jun;88(12 Suppl.): 2961–78. DOI: 10.1002/1097-0142(20000615)88:12+<2961::aid-cncr12>3.3.co;2-c
- 20- Baron R., Ferrari S., Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. **Bone.** 2011; Apr;48(4): 677-92. doi: 10.1016/j.bone.2010.11.020.
- 21- Ruggiero, SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson, ER., Ward, BB., Kademani, D. Position Paper on Medication- Related Osteonecrosis of the Jaw – 2022 Update. **J Oral Maxillofac Surg.** 2022. Acessado em: https://www.aaoms.org/docs/govt_affairs/advocacy_white_papers/mronj_position_paper.pdf
- 22- McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. **Oral Dis.** 2018; 24:527–536. <https://doi.org/10.1111/odi.12708>

- 23- Karna H, Gonzalez J, Radia HS, Sedghizadeh PP, Enciso R. Risk-reductive dental strategies for medication related osteonecrosis of the jaw among cancer patients: A systematic review with meta-analyses. **Oral Oncol.** 2018 Oct; 85:15-23. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.08.003
- 24- Traboulsi-Garet, B., Jorba-Garcia, A., Camps-Font, O, Alves, F.A., Figueiredo, R., Valmaseda-Castellon, E. Is serum C-terminal telopeptide cross-link of type 1 collagen a reliable parameter for predicting the risk of medication-related osteonecrosis of the jaws? A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy **Clin Oral Investig.** 2022; 26:2371–2382. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04383-3>
- 25- Gadgaard, NR., Olesen, TB., Svane, HML., Heide-Jørgensen U., Nørholt SE., Ehrenstein, V. Osteonecrosis of the jaw among cancer patients in Denmark: risk and prognosis. **Int J Oral Maxillofac Surg.** 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2022.02.009>
- 26- Bullock, G., Miller, CA., McKechnie, A., Hearnden, V. A Review Into the Effects of Pamidronic Acid and Zoledronic Acid on the Oral Mucosa in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Front Oral Health.** 2022; Feb; 9:822411. <https://doi.org/10.3389/froh.2021.822411>
- 27-Suryani, IR., Ahmadzai, I., Shujaat, S., Ma, H. Non-antiresorptive drugs associated with the development of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. **Clin Oral Investig.** 2022; Mar; 26:2269–2279. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04331-7>
- 28- Ishimaru, M., Ono, S., Kojiro, M., Matsui, H., Hagiwara, Y., Yasunaga, H. Prevalence, Incidence Rate, and Risk Factors of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis and Cancer: A Nationwide Population-Based Study in Japan. **J Oral Maxillofac Surg.** 2022; 80(4): 714-727. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2021.12.007>
- 29- Hallmer, F., Andersson, G., Götrick, B., Warfvinge, G., Anderud, J., Bjørnland, T. Prevalence, initiating factor and treatment outcome of medication- related osteonecrosis of the jaw - a four year prospective study, **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.** 2018; 126(6): 477-485. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.08.015>
- 30- Allen MR, Ruggiero SL. A review of pharmaceutical agents and oral bone health: how osteonecrosis of the jaw has affected the field. **Int J Oral Maxillofac Implants.** 2014; 29(1): e45-57.
- 31- Koth VS., Figueiredo MA., Salum F.G., Cherubini K. Interrelationship of clinical, radiographic and haematological features in patients under bisphosphonate therapy. **Dentomaxillofac Radiol.** 2017; Apr; 46(4): 20160260. doi: 10.1259/dmfr.20160260
- 32- Fedele S., Bedogni G., Scoletta M., Favia G., Colella G. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed.

Br J Oral Maxillofac Surg. 2015; Jan;53(1): 13–17. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.09.001>

33- Schiodt, M., Otto, S., Fedele, S., Bedogni, A., Nicolatou-Galitis, O., Guggenberger, R., et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. **Oral Dis.** 2019; Oct;25(7): 1815–1821. DOI: 10.1111/odi.13160

34- Ruggiero SL, Kohn N: Disease stage and mode of therapy are important determinants of treatment outcomes for medication-related osteonecrosis of the jaw. **J Oral Maxillofac Surg.** 2015 Dec;73(12 Suppl): 94-100. DOI: 10.1016/j.joms.2015.09.024

35- Rollason V, Laverrière A, MacDonald LCI, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **Cochrane Database Syst Rev.** 2016; Feb;26;2:CD008455. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008455.pub2>

36- Kawahara, M., Kuroshima, S., Sawase, T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. **Int J Implant Dent.** 2021; May;7(1):47. <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00323-0>

37- Pérez-Sayáns, M., Vidal-Real, C., García-García, JMSA. Osteonecrosis of the Jaws. Prevalence, Risk Factors and Role of Microbiota and Inflammation in a Population of Spain. In: Zorzi, A., de Miranda, J. A., editors. **Osteonecrosis [Internet]**. London: IntechOpen; 2017 [cited 2022 Jul 06]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/55899> doi: 10.5772/intechopen.69315 17.

38- Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, et al. Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. **J Bone Miner Res.** 2017; Oct;32(10):2022-2029. doi: 10.1002/jbmr.3191.

39- Hasegawa T, Hayashida S, Kondo E, Takeda Y, Myamoto H, Kawaoka Y, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. **Osteoporosis International.** 2019 Jan;30(1):231-239 <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4746-8>

40- Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, Funahara R, Tachibana A, Kobayashi M, Kondou E, et al. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? **Osteoporos int.** 2017; Aug;28(8):2465-2473. doi:10.1007/s00198-017-4063-

7

- 41- Vescovi P., Manfredi M., Merigo E., Meleti M., Fornaini C., Rocca J., et al. Surgical approach with Er: YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). **Lasers in Med Sci.** 2010. Jan;25(1):101-113. DOI: 10.1007/s10103-009-0687-y
- 42- Freiburger JJ., Padilla-Burgos R., McGraw T., Suliman HB., Kraft KH., Stolp BW., et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: A randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. **J Oral Maxillofac Surg.** 2012; Jul;70(7): 1573-1583. doi: 10.1016/j.joms.2012.04.001.
- 43- Watanabe T, Asai K, Fukuhara S, Uozumi R, Bessho K. Effectiveness of surgery and hyperbaric oxygen for antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: A subgroup analysis by disease stage. **PLoS ONE.** 2021; 16(1): e0244859. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244859>
- 44- Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S, et al. Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Int J Dent.** 2014;2014:107690. doi: 10.1155/2014/107690
- 45- Atalay B., Yalcin S., Emes Y., Aktas I., Aybar B., Issever H., et al. Bisphosphonate related osteonecrosis: Laser-assisted surgical treatment or conventional surgery?. **Lasers in Med Sci.** 2011; Nov;26(6): 815-823. DOI: 10.1007/s10103-011-0974-2
- 46- Rodriguez-Lozano, FJ., Oñate-Sánchez, RE. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. **Med Oral, Patol Oral y Cir Bucal.** 2016;21(5): 595-600. doi: 10.4317/medoral.20980
- 47- Şahin, O., Akan, E., Tatar., B., Ekmekcioğlu, C., Ünal, N., Odabaşı, O. Combined approach to treatment of advanced stages of medication-related osteonecrosis of the jaw patients. **Braz J Otorhinolaryngol.** 2021. DOI: 10.1016/j.bjorl.2021.04.004
- 48- Delfrate, G., Mroczek T., Mecca LEA., Andreis, JD., Fernandes, D., Lipinski, LC., et al. Effect of pentoxifylline and α -tocopherol on medication-related osteonecrosis of the jaw in rats: Before and after dental extraction. **Arch Oral Biol.** 2022; May;137:105397. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105397>
- 49- Windmeier, C., Gressner, AM. Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis. **Gen Pharmacol.** 1997; 29; 2:181–196. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(96\)00314-X](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(96)00314-X)
- 50- Shuid, AN., Mehat, Z., Mohamed, N., Muhammad, N., Soelaiman, IN. Vitamin E exhibits bone anabolic actions in normal male rats. **J Bone and Miner Metab.** 2010; 28:149–156. <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0122-2>

- 51- Delanian, S., Depondt, J., & Lefaix, J. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. **Head & Neck**. 2005; Feb;27(2): 114–123. <https://doi.org/10.1002/hed.20121>
- 52- Owosho, AA., Estilo, CL., Huryn, JM., Yom, SK. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**. 2016;122: 455–459. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.06.019>
- 53- Cella L., Oppici A., Arbasi M., Moretto M., Piepoli M., Vallisa D., et al. Autologous boné marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. **Head Face Med**. 2011; Aug;7:16 DOI: 10.1186/1746-160X-7-16
- 54- Gonzalez-Garcia M., Rodriguez-Lozano FJ., Villanueva V., Segarra-Fenoll D., Rodriguez- Gonzalez MA, Onate-Sanchez R, et al. Cell therapy in bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. **J Craniofac Sur**. 2013. May;24(3): 226–228. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3182869968
- 55- De Santis, GC., de Macedo, LD., Orellana, MD., Innocentini, L., Ferrari, TC., Ricz, H., Caruso, SR., Fernandes, TR., Covas, DT. Mesenchymal stromal cells administration for osteonecrosis of the jaw caused by bisphosphonate: report of two cases. **Acta oncologica (Stockholm, Sweden)**, 2020; 59(7): 789–792. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1730004>
- 56- Curi MM., Cossolin GSI., Koga DH., Zardetto C., Christianini S., Feher O., et al. Bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaws—an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. **J Oral Maxillofac Surg**. 2011; Sep;69(9): 2465-2472. DOI: 10.1016/j.joms.2011.02.078
- 57- Kim J., Kim S., Kim M. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw: A prospective feasibility study. **Br J Oral Maxillofac Surg**. 2014; Nov;52(9):854-859. DOI: 10.1016/j.bjoms.2014.07.256
- 58- Cheung A., Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. **N Engl J Med**. 2010; Dec;363(25): 2473-2474. DOI: 10.1056/NEJMc1002684
- 59- Wen D., Qing L., Harrison G., Golub E., Akintoye SO. Anatomicsite variability in rat skeletal uptake and desorption of fluorescently labeled bisphosphonate. **Oral Dis**. 2011;17(4): 427–32. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2010.01772.x
- 60- Chang, J., Hakam, AE., McCauley, LK. Current Understanding of the Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw. **Curr Osteoporos Rep**. 2018; Oct;16(5): 584–595. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0474-4>

- 61- Alsalih, A., Dam, A., Lindberg, P., Truedsson, A. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Initiated by Zoledronic Acid and Potential Pathophysiology. **Dentistry J (Basel)**. 2021; Jul;9(8): 85. <https://doi.org/10.3390/dj9080085>
- 62- Russmueller G, Seemann R, Weiss K, Stadler V, Speiss M, Perisanidis C, *et al*. The association of medication-related osteonecrosis of the jaw with *Actinomyces spp.* infection. **Sci Rep**. 2016 Aug;6: 31604. doi: 10.1038/srep31604.
- 63- Landesberg R., Cozin M., Cremers S., Woo V., Kousteni S., Sinha S., *et al*. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. **J Oral Maxillofac Surg**. 2008; May;66(5): 839–47. doi: 10.1016/j.joms.2008.01.026
- 64- Cozin M., Pinker BM., Solemani K., Zuniga JM., Dadaian SC., Cremers S., *et al*. Novel therapy to reverse the cellular effects of bisphosphonates on primary human oral fibroblasts. **J Oral Maxillofac Surg**. 2011; Oct;69(10): 2564–78. doi: 10.1016/j.joms.2011.03.005
- 65- Kobayashi Y., Hiraga T., Ueda A., Wang L., Matsumoto-Nakano M., Hata K., *et al*. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. **J Bone Miner Metab**. 2010; Mar;28(2): 165–75. <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0128-9>
- 66- Sadat-Ali, M., AlMasoud, NA., Hegazi, TM., Acharya, S., Alsulaiman, AA., Ahmed, A., *et al*. Treatment of bisphosphonate induced osteonecrosis of jaw in rats using an angiogenesis factor (A-Heal) and ABMDO (Autologous Bone Marrow Derived Osteoblasts). **Saudi Dental Journal**. 2022; Dec;34(6);2: 100-106. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2021.12.006>
- 67- Soma, T., Iwasaki, R., Sato, Y., Kobayashi, T., Ito, E., Matsumoto, T., *et al*. Osteonecrosis development by tooth extraction in zoledronate treated mice is inhibited by active vitamin D analogues, anti-inflammatory agents or antibiotics. **Sci Rep**. 2022; Jan;12(1): 19. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03966-6>
- 68- Aguirre, JI., Castillo, EJ., Kimmel, DB. Biologic and Pathologic Aspects of Osteocytes in the Setting of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) **Bone**. 2021; Dec; 153:116168. doi:10.1016/j.bone.2021.116168.
- 69- Wick, A., Bankosegger, P., Otto, S. Hohlweg-Majert B., Steiner, T., Probst, F., *et al*. Risk factors associated with onset of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab. **Clin Oral Invest**. 2022; 26:2839–2852. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04261-4>

- 70- Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. **Oral Oncol.** 2008; 44(9):857-69. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2007.11.012
- 71- Soutome S, Hayashida S, Funahara M, Sakamoto Y, Kojima Y, Yanamoto S, *et al.* Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? **PLoS ONE.** 2018;Jul 26;13(7):e0201343. DOI: 10.1371/journal.pone.0201343
- 72- Martins AS, Correia JA, Salvado F, Caldas C, Santos N, Capelo A, Palmela P. Relevant Factors for Treatment Outcome and Time to Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws – A Retrospective Cohort Study, **J CranioMaxillofac Surg.** 2017; 45(10):1736–1742. doi: 10.1016/j.jcms.2017.07.014.
73. Mânea HC, urechescu HC, Balica NC, Pricop MO, Baderca F, Poenaru M, *et al.* Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaw – epidemiological, clinical and histopathological aspects **Rom J Morphol Embryol.** 2018, 59(3):825–831. PMID: 30534822
- 74- Hata, H., Imamachi, K., Ueda, M. Matsuzaka, M., Hiraga, M., Osanai, T., *et al.* Prognosis by cancer type and incidence of zoledronic acid–related osteonecrosis of the jaw: a single-center retrospective study. **Supportive Care Cancer.** 2022; May;30(5): 4505–4514. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-06839-4>
- 75- Mânea H.C., Urechescu, H.C., Balica N.C., Pricop M.O., Baderca F., Poenaru, M., *et al.* Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaw – epidemiological, clinical and histopathological aspects. **Rom J Morphol Embryol.** 2018: 59(3): 825–831. PMID: 30534822
- 76- Migliorati CA. Oral Complications in Cancer Patients-Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). **Front Oral Health.** 2022; 3:866871. doi:10.3389/froh.2022.866871
- 77- Srivastava, A., Nogueras Gonzalez, GM., Geng, Y., Won, AM., Cabanillas, ME., *et al.* Prevalence of medication related osteonecrosis of the jaw in patients treated with sequential antiresorptive drugs: systematic review and meta-analysis. **Support Care Cancer.** 2021; May;29(5): 2305–2317. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05882-3>
- 78- Peisker A, Raschke GF, Fahmy MD, Guentsch, A., Roshanguias, K., Kai C König, KC., *et al.* Cross-sectional study of four serological bone turnover markers for the risk assessment of medication-related osteonecrosis of the jaw. **J Craniofac Surg.** 2018; Mar;29(2): 137–140. doi: 10.1097/SCS.0000000000004224

79. Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hughes PJ., Basi, DL., Tsai, ML., Swenson, KK., et al. Serum markers of bone turnover and angiogenesis in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after discontinuation of long-term intravenous bisphosphonate therapy. **J Oral Maxillofac Surg.** 2016; Apr;74(4): 738–746. DOI: 10.1016/j.joms.2015.09.028
80. Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente, C., Kenety, H., Givol, N., et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. **J Oral Maxillofac Surg.** 2010; Sep;68(9): 2241–2247. DOI: 10.1016/j.joms.2010.05.043
81. Moraschini V, de Almeida DCF, Figueredo CM, Calasans-Maia MD. Association between biomarkers and medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.** 2019, Jun;127(6): 504–515. DOI: 10.1016/j.oooo.2019.02.014
- 82- Park, JH., Cho, S., Kim, SJ, Jeong, TD, Mun, YC, Kim., JW. Serum biomarkers for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study. **Osteoporos Int.** 2022; Feb;33(2): 367–377. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06137-5>
- 83- Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. **Clin Microbiol Rev.** 2000;13(4):547-558. doi:10.1128/CMR.13.4.547
- 84- Reutemaa, R., Lauhio, A., Cullinan, MP., Seymour, GJ. Oral infections and systemic disease-an emerging problem in medicine. **Clin Microbiol Infect.** 2007; Nov;13(11):1041-1047.
- 85- Oppermann, RV., Weidlich, P., Musskopf, ML. Periodontal disease and systemic complications. **Braz. Oral. Res.** 2012. 26(1). <https://doi.org/10.1590/S1806-83242012000700007>
- 86- Wen D., Qing L., Harrison G., Golub E., Akintoye SO. Anatomical site variability in rat skeletal uptake and desorption of fluorescently labeled bisphosphonate. **Oral Dis.** 2011;17(4): 427–32. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2010.01772.x
- 87- Badros, AZ., Meddeb, M., Weikel, D., Philip, S., Milliron, T., Lapidus, R., et al. Prospective Observational Study of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma: Microbiota Profiling and Cytokine Expression. **Front Oncol.** 2021; Jun; 11:704722. DOI: 10.3389/fonc.2021.704722
- 88- Siegel, RL., Miller, KD., Fuchs, HE., Jemal, A. Cancer Statistics, 2022. **ACS Journals.** 2022; Jan;72;1;7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>

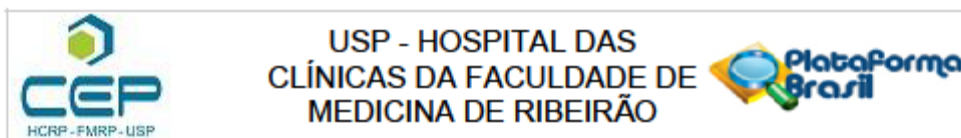
89- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020**. Rio de Janeiro: **INCA**, 2020. Acessado em: 02/07/2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>.

90- Pechalova, PF., Poriyova, E.G., Pavlov, NV., Bakardjiev, A. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws – Diagnosis and Management. In: Motamedi, MHK., editor. **A Textbook of Advanced Oral and Maxillofacial Surgery [Internet]**. London: IntechOpen; 2013 [cited 2022 Jun 28]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/42180> doi: 10.5772/53858

91- Wessel, JH., Dodson, TB., Zavras, AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(4), 625–631. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.11.032>

ANEXOS

Anexo 1 - Parecer de Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: LEVANTAMENTO DO PERFIL DAS OSTEONECROSES DOS MAXILARES ASSOCIADAS AO USO DE BISFOSFONATOS ATENDIDAS EM UM HOSPITAL DE NÍVEL TERCIÁRIO: UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA.

Pesquisador: VICTOR AUGUSTO MINARI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 96418618.4.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.248.605

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda ao projeto de pesquisa conforme carta datada de 01 de abril de 2019.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o perfil epidemiológico, microbiológico, os tratamentos empregados e os fatores associados ao prognóstico das osteonecroses dos maxilares associadas ao uso de bisfosfonatos diagnosticadas em um hospital brasileiro de nível terciário.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não modificado com a emenda.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificativa da Emenda:

Solicito a inserção dos pesquisadores: Christiano de Oliveira Santos (CPF: 803.278.345-87, Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2616494546822544>), Hugo Gaêta Araujo (CPF 398495428-02, Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1652639775122637>) e Gustavo de Andrade Castilho (CPF 43855137838 e Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1933994479144753>) como participantes do Projeto intitulado "Levantamento do perfil das osteonecroses dos maxilares associadas ao uso de bifosfonatos atendidas em hospital de nível terciário: uma análise retrospectiva" e aprovado pelo CEP do HCFMRP-USP, sob o número CAE 96418618.4.0000.5440. A solicitação de inserção se faz pela

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.248.005

necessidade de suporte à avaliação dos achados radiográficos nos pacientes do projeto. Solicito ainda o aceite da alteração do Cronograma Inicial, conforme enviado. Essa alteração se fez necessária em função das dificuldades encontradas para levantar as prescrições de medicamentos no sistema o que tornou a coleta de dados mais complexa do que o previsto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados na emenda:

- solicitacao.pdf
- CronograEMENDA.pdf
- ProjetoEMENDA.pdf

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP analisou e aprovou a emenda referente à alteração do cronograma e na equipe de pesquisa assim como o Projeto de pesquisa 01/04/2019.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_126688_4_É1.pdf	01/04/2019 10:41:28		Aceito
Outros	solicitacao.pdf	01/04/2019 10:36:40	VICTOR AUGUSTO MINARI	Aceito
Cronograma	CronograEMENDA.pdf	01/04/2019 10:23:58	VICTOR AUGUSTO MINARI	Aceito
Brochura Pesquisa	ProjetoEMENDA.pdf	01/04/2019 10:23:23	VICTOR AUGUSTO MINARI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaconsentimento.pdf	21/08/2018 21:40:33	VICTOR AUGUSTO MINARI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetoosteonecrosefinal.pdf	21/08/2018 21:39:32	VICTOR AUGUSTO MINARI	Aceito
Orçamento	orcamentoaprovacao.pdf	21/08/2018 21:36:44	VICTOR AUGUSTO MINARI	Aceito
Orçamento	orcamentoofficio.pdf	21/08/2018 21:36:32	VICTOR AUGUSTO MINARI	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-000
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO



Continuação do Parecer: 3.246.605

Folha de Rosto	180716170151_0001.pdf	05/08/2018 12:43:38	VICTOR AUGUSTO MINARI	Aceito
----------------	-----------------------	------------------------	--------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 08 de Abril de 2019

Assinado por:

MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Página 02 de 02