



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

**ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA
INTEGRADA**

RAFAELA SAVIO MELZER

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE OSTEONECROSE
MEDICAMENTOSA DOS MAXILARES EM PACIENTES COM
MIELOMA MÚLTIPLO**

Curitiba

2020

RAFAELA SAVIO MELZER

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE OSTEONECROSE
MEDICAMENTOSA DOS MAXILARES EM PACIENTES COM
MIELOMA MÚLTIPLO**

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Odontologia da
Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
como parte dos requisitos para obtenção
do título de Mestre em Odontologia, Área
de Concentração em Clínica Odontológica
Integrada (Ênfase em Estomatologia).**

**Orientadora: Prof^a. Dr^a. Aline Cristina
Batista Rodrigues Johann**

**Coorientadores: Prof. Dr. Laurindo Moacir
Sassi e Prof^a. Dr^a. Maria Isabela Guebur.**

Curitiba

2020

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Pamela Travassos de Freitas – CRB 9/1960

M532e
2020
Melzer, Rafaela Savio
Estudo retrospectivo de osteonecrose medicamentosa dos maxilares em
pacientes com mieloma múltiplo / Rafaela Savio Melzer ; orientadora: Aline
Cristina Batista Rodrigues Johann ; coorientadores: Laurindo Moacir Sassi,
Maria Isabela Guebur. – 2020.
26, [3] f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
Curitiba, 2020
Bibliografia: f. 19-25

1. Odontologia. 2. alfa-Tocoferol. 3. Difosfonatos. 4. Mieloma múltiplo.
5. Maxilares. 6. Perfil de saúde. 7. Pentoxifilina. 8. Osteonecrose. I. Johann,
Aline Cristina Batista Rodrigues. II. Sassi, Laurindo Moacir. III. Guebur, Maria
Isabela Guebur. IV. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Pós-
Graduação em Odontologia. V. Título.

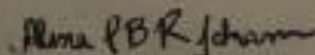
CDD 20. ed. – 617.695

TERMO DE APROVAÇÃO

RAFAELA SAVIO MELZER

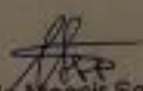
**Estudo retrospectivo de osteonecrose medicamentosa dos maxilares em
pacientes com mieloma múltiplo**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como parte dos requisitos parciais para a obtenção do Título de **Mestre em Odontologia**, Área de Concentração em **Clinica Odontológica Integrada com Ênfase em Estomatologia**.



Orientador(a): Prof.^a Dr.^a Aline Cristina Batista Rodrigues Johann
Programa de Pós-Graduação em Odontologia, PUCPR

Prof. Dr. Edvaldo Antonio Ribeiro Rosa
Programa de Pós-Graduação em Odontologia, PUCPR



Prof. Dr. Laurindo Moncir Sassi
Hospital Erasto Gaertner, HEG-PR

Curitiba, 13 de novembro de 2020.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos pacientes que sofreram e ainda sofrem com mieloma múltiplo. Dedico também aos pacientes que desenvolveram necrose óssea medicamentosa. Todos vocês permitiram que este trabalho pudesse ser realizado.

AGRADECIMENTOS

À Deus e à Santa Apolônia.

Às três mulheres da minha vida: Mãe, Tha e Ju. Foi por vocês que cheguei até aqui e será por vocês que irei adiante.

À orientadora, professora Aline, que assumiu uma grande responsabilidade na reta final, mas que nem por isso deixou de fazer com grande maestria e conhecimento.

Aos meus co-orientadores Dr Sassi e Dra Isabela. Assim como na residência, vocês foram meus pais na orientação do mestrado. Às duas pessoas mais genuínas e generosas, meu eterno carinho, admiração e respeito.

Ao professor Sérgio Ignácio por sempre estar disposto a ajudar e compartilhar seus conhecimentos.

À minha grande amiga e inspiração profissional Cintia Milani. Sempre sendo uma pessoa maravilhosa e um ombro amigo durante as adversidades da vida.

Ao Hospital Erasto Gaertner. Primeiramente, por me ensinar “Humanismo, Ciência e Afeto” e em segundo lugar, porém não menos importante, por permitir que minha formação acadêmica continuasse sendo com os pacientes do hospital.

À coordenadora do Programa de Pós-Graduação de Odontologia, professora Evelise. Sempre solícita, presente e justa.

EPÍGRAFE

“Estou ciente de que não vou mudar o mundo, mas descobri que posso mudar a vida de alguém e, em consequência, eu mudo a minha vida”.

Ulysses Paes

SUMÁRIO

Página título	1
Resumo	2
Abstract	2
Introdução	3
Material e Métodos.....	6
Resultados	9
Discussão.....	13
Conclusão	18
Referências	19
Anexos	26

1 ARTIGO 1 - VERSÃO EM PORTUGUÊS

2 Página título

3 Título: ESTUDO RETROSPECTIVO DE OSTEONECROSE
4 MEDICAMENTOSA DOS MAXILARES EM PACIENTES COM MIELOMA
5 MÚLTIPLO

6

7 **Autores:** Rafaela Savio Melzer^a; Maria Isabela Guebur^b; Laurindo Moacir
8 Sassi^b; Aline Cristina Batista Rodrigues Johann^{ac}

9

10 **Afiliação Institucional:**

11 ^aPontifícia Universidade Católica do Paraná, Escola de Ciências da Vida,
12 Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Área de Concentração em
13 Multidisciplinaridade em Saúde, Ênfase em Biociências.

14 ^bHospital Erasto Gaertner, Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial.

15

16 **Autor Correspondente:**

17 ^cProf^a Dra Aline Cristina Batista Rodrigues Johann.

18 Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Escola de Ciências da Vida,
19 Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Área de Multidisciplinaridade em
20 Saúde com ênfase em Biociências. Rua Imaculada Conceição, 1155, Prado Velho
21 80.215-901 Curitiba, PR, Brasil. Telefone: +55 41 3271-2592 Fax: +55 41 3271-
22 1405. E-mail: alinecristinabatista@yahoo.com.br.

23

24

1 **Resumo**

2 O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica maligna, cujo tratamento
3 envolve o uso de bisfosfonatos e anticorpos monoclonais, os quais podem estar
4 relacionados com a osteonecrose medicamentosa. O objetivo foi verificar a
5 presença de osteonecrose medicamentosa dos maxilares em pacientes
6 submetidos ao tratamento de mieloma múltiplo que fizeram uso de quimioterápicos
7 associados ou não a bisfosfonatos e/ou anticorpos monoclonais, além de traçar o
8 perfil epidemiológico dos pacientes que desenvolveram e não desenvolveram a
9 osteonecrose medicamentosa. Esse estudo retrospectivo observacional de 15
10 anos consistiu na avaliação de 461 prontuários de pacientes diagnosticados com
11 mieloma múltiplo oriundos do hospital oncológico de referência do Estado do
12 Paraná, Hospital Erasto Gaertner. Observou-se que tanto o grupo que desenvolveu
13 osteonecrose quanto o grupo que não desenvolveu, não há diferença estatística
14 significante quando avaliados separadamente acerca de sexo, transplante de
15 medula óssea e etnia. Contudo, o grupo com osteonecrose apresentou maior
16 frequência na utilização de bisfosfonatos, não evoluíram à óbito, eram não
17 tabagistas, a mandíbula foi o sítio anatômico mais acometido e o tipo de exposição
18 óssea de forma espontânea foi a mais observada. A utilização combinada de
19 pentoxifilina e tocoferol foi responsável pelo sucesso na resolução dos casos de
20 osteonecrose medicamentosa. Isolar a doença de base permitiu maior controle e
21 conhecimento quanto as medicações utilizadas para o seu tratamento, de forma a
22 auxiliar o cirurgião-dentista sobre o desenvolvimento e tratamento da osteonecrose
23 medicamentosa.
24

25 **Palavras-chave:** Mieloma múltiplo; Osteonecrose; Perfil epidemiológico;
26 Bisfosfonatos; Pentoxifilina; alfa-Tocoferol.

27 **Abstract**

28 Multiple myeloma is a malignant hematological neoplasm, whose treatment
29 involves the use of bisphosphonates and monoclonal antibodies, which may be
30 related to medication-related osteonecrosis. The objective was to verify the
31 presence of medication-related osteonecrosis of the jaws in patients undergoing
32 multiple myeloma treatment who used chemotherapy associated or not with
33 bisphosphonates and/or monoclonal antibodies, in addition to tracing the
34 epidemiological profile of patients who developed and did not develop medication-
35 related osteonecrosis. This 15-year retrospective observational study consisted of
36 evaluating 461 medical records of patients diagnosed with multiple myeloma from
37 the oncology referral hospital in Paraná state, Hospital Erasto Gaertner. It was
38 observed that both the group that developed osteonecrosis and the group that did
39 not develop, no statistically significant difference when evaluated separately
40 regarding sex, bone marrow transplant and ethnicity. However, the group with
41 osteonecrosis showed a higher frequency in the use of bisphosphonates, did not
42 progress to death, were non-smokers, the mandible was the most affected
43 anatomical site and the type of bone exposure spontaneously was the most
44 observed. The combined use of pentoxifylline and tocopherol was responsible for
45 the successful resolution of cases of medication-related osteonecrosis. Isolating the
46 underlying disease allowed for greater control and knowledge regarding the

1 medications used for the treatment, in order to assist the dentist on the development
2 and treatment of medication-related osteonecrosis.

3
4 **Keywords:** Osteonecrosis; Hematologic neoplasms; Multiple myeloma;
5 Pentoxifylline; Tocopherols.

6 **Introdução**

7 No Brasil, aproximadamente sete mil pacientes são diagnosticados com
8 mieloma múltiplo por ano¹. Esta doença representa 10% das malignidades
9 hematológicas, além de ser considerada o segundo tipo mais comum de câncer
10 relacionado ao sangue, seguida das leucemias^{2,3}. Com uma prevalência pelo sexo
11 masculino, acomete duas vezes mais melanodermas e, o seu diagnóstico ocorre,
12 na maioria dos casos, em torno da sexta década de vida³. No mieloma múltiplo
13 ocorre uma proliferação descontrolada de células do tipo B, na medula óssea, a
14 qual é responsável pelo aumento da produção de paraproteína plasmática e
15 imunoglobulinas, principalmente IgG, IgA e, de forma mais discreta, IgM^{4,5,6}. A
16 proliferação anormal de células plasmáticas resulta na supressão da medula óssea
17 e pode ocasionar reabsorção óssea devido nível elevado de cálcio no sangue,
18 resultando a hipercalcemia^{7,8}. Estimado como uma das formas mais eficazes de
19 tratamento, o transplante de medula óssea (TMO) autólogo pode auxiliar no
20 tratamento desta neoplasia, assim como a inclusão de medicamentos como os
21 bisfosfonatos e anticorpos monoclonais, os quais ajudam, também, na sobrevivência
22 do paciente⁹.

23 Os bisfosfonatos também são prescritos para pacientes com hipercalcemia,
24 osteoporose e, também na Doença de Paget¹⁰. Eles são classificados de acordo
25 com a sua cadeia lateral ao átomo de carbono podendo ser considerados como
26 nitrogenados (alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e zoledronato) e
27 não nitrogenados (clodronato e etidronato)^{11, 12}.

28 Um dos efeitos adversos mais observados no uso de bisfosfonatos é a
29 necrose óssea, visto que esta medicação possui elevada afinidade de ligação com
30 a hidroxiapatita, o que dificulta a adesão dos osteoclastos à superfície óssea, além
31 de promover a sua morte celular¹³. Esses fármacos são análogos sintéticos dos
32 pirofosfatos, cujo mecanismo de ação ocorre através da inibição da reabsorção

1 óssea, sendo liberados localmente e, absorvidos por osteoclastos, os quais inibem
2 sua maturação e os levam à apoptose¹⁴.

3 Os anticorpos monoclonais têm sido utilizados, associados ou não, aos
4 bisfosfonatos para tratamento do mieloma múltiplo e também podem causar
5 necrose óssea¹⁵. Os anticorpos monoclonais são desenvolvidos em laboratório,
6 apresentam um determinado antígeno como alvo específico¹⁶ e são classificados
7 como antirreabsortivos e antiangiogênicos^{10, 17}. Os anticorpos monoclonais
8 antirreabsortivos podem causar a necrose óssea pelo fato de atuar contra o
9 ativador do receptor do fator de ligação kappa-B (RANKL), o que impede a
10 diferenciação de osteoclastos, promovendo a apoptose e resultando na inibição da
11 reabsorção óssea por depleção de osteoclastos maduros^{18,19}. Por outro lado, os
12 anticorpos monoclonais antiangiogênicos são antagonistas do fator de crescimento
13 endotelial vascular (VEGF) e podem neutralizar os efeitos biológicos da atividade
14 do fator de crescimento ou bloquear o receptor de VEGF e suas vias de sinalização,
15 não havendo dessa forma, a neoformação vascular, o que resultará em necrose²⁰.

16 Como os bisfosfonatos e os anticorpos monoclonais podem causar
17 osteonecrose, em 2014 foi estabelecido o diagnóstico de osteonecrose
18 medicamentosa e ele é feito quando há tratamento atual ou prévio com agentes
19 antirreabsortivos ou antiangiogênicos; o osso, exposto ou não, pode ser sondado
20 através de uma fístula intra-oral ou extra-oral na região maxilofacial, que persiste
21 por mais de oito semanas, e quando não há histórico de radioterapia na região de
22 cabeça e pescoço ou doença metastática óbvia nos ossos gnáticos²¹.

23 O tratamento realizado para a osteonecrose medicamentosa consiste na
24 ressecção cirúrgica associada ou não à terapia antimicrobiana ou com a utilização
25 de fibrina rica em plaquetas^{22,23,24}. Contudo, até o presente momento, poucos
26 estudos demonstram a eficácia da utilização de pentoxifilina e tocoferol (protocolo
27 pento) para o tratamento da osteonecrose medicamentosa^{25,26,27}.

28 Os estudos existentes demonstram o acompanhamento de osteonecrose
29 medicamentosa causada ou por bisfosfonato ou anticorpo monoclonal por um
30 período de não mais que dez anos e a população estudada é composta por
31 pacientes oncológicos diagnosticados com câncer de mama, câncer de próstata,
32 câncer de pulmão, mieloma múltiplo, metástases ósseas e pacientes com
33 osteoporose^{25,28,29,30}. Ao nosso conhecimento, não há estudos avaliando apenas

1 uma doença de base isolada das demais neoplasias malignas, bem como uma
2 avaliação por um período de 15 anos onde os pacientes fizeram uso de
3 bisfosfonatos e/ou anticorpos monoclonais.

4 Dessa forma, o presente estudo tem por objetivo verificar a presença de
5 osteonecrose medicamentosa dos maxilares em pacientes submetidos ao
6 tratamento de mieloma múltiplo que fizeram uso de quimioterápicos associados ou
7 não a bisfosfonatos e/ou anticorpos monoclonais. Além disso, traçar o perfil
8 epidemiológico dos pacientes que desenvolveram osteonecrose medicamentosa
9 em relação aos pacientes que não desenvolveram, verificar o sítio anatômico de
10 maior acometimento, a forma de tratamento mais eficiente e o tipo de exposição
11 óssea.

1 **Material e Métodos**

2 Este estudo retrospectivo observacional, de base quantitativa de dados
3 secundários de três fontes sendo prontuários do Serviço de Arquivo Médico e
4 Estatístico (SAME) do hospital oncológico de referência no Estado do Paraná,
5 Hospital Erasto Gaertner (HEG, Curitiba-PR), do livro de registros de transplante
6 de medula óssea do Serviço de Hemoterapia do HEG e do livro de registro de
7 atendimentos do Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do HEG, entre os anos de
8 2004 e 2018, onde foram incluídos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo
9 como doença de base e que não foram submetidos a tratamento antineoplásico
10 anterior. Os dados foram coletados por um profissional especialista em cirurgia
11 bucomaxilofacial devidamente capacitado e qualificado, uma vez que trabalhou na
12 presente instituição oncológica atuando diretamente no Serviço de Cirurgia
13 Bucomaxilofacial. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa
14 do HEG sob o parecer nº 3.198.509 em 14/03/2019 (Anexo 1).

15 Foram excluídos os prontuários de pacientes: submetidos à radioterapia
16 prévia em região de cabeça e pescoço e/ou radioterapia paliativa; evoluíram à óbito
17 antes do tratamento e/ou antes da confirmação do resultado do
18 anatomopatológico; anatomopatológico inconclusivo ou ausente para mieloma
19 múltiplo; outros tumores; perda de seguimento; abandono de tratamento;
20 quimioterapia realizada em outro hospital e informações incompletas.

21 As variáveis analisadas foram: sexo, idade, tabagismo, óbito, tipo de
22 transplante de medula óssea realizado, medicação utilizada na quimioterapia,
23 presença ou ausência de necrose óssea, localização anatômica (maxila,
24 mandíbula ou maxila e mandíbula acometidas concomitantemente), medicação
25 utilizada (bisfosfonatos, anticorpo monoclonal ou a combinação de ambos), tipo de
26 exposição da osteonecrose (espontânea ou provocada), forma de tratamento e
27 tempo de evolução para o surgimento da osteonecrose, todos constantes na ficha
28 de coleta de dados. Os bisfosfonatos, anticorpo monoclonal ou ambos foram
29 prescritos pelos médicos do Serviço de Hemoterapia do HEG.

30 Dos 114.158 pacientes atendidos ao longo dos 15 anos, 541 (0,47%)
31 apresentavam o diagnóstico de mieloma múltiplo como doença de base. Após a
32 aplicação dos critérios de elegibilidade, totalizou-se 461 (0,40%) prontuários

passíveis de inclusão no estudo. As exclusões de prontuários encontram-se na tabela 1:

Tabela 1: Número e razão de prontuários excluídos após aplicação dos critérios elegibilidade.

Prontuários excluídos	Número
Óbito antes do tratamento	10
Óbito antes do AP*	07
Falta de AP* para mieloma múltiplo	13
AP* inconclusivo	02
Radioterapia paliativa	10
Radioterapia em região de cabeça e pescoço	07
Outros tumores	12
Perda de seguimento	13
Abandono de tratamento	01
Quimioterapia realizada em outro hospital	02
Informações incompletas	03
TOTAL	80

*AP = anatomopatológico.

Foram identificados os casos que apresentaram osteonecrose dos maxilares associados a medicamentos em pacientes submetidos ao tratamento de mieloma múltiplo segundo a classificação de osteonecrose medicamentosa definida no *Position Paper* da Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial²¹, a qual levou em conta apenas a presença ou ausência de necrose óssea e o sítio de envolvimento, sem considerar a sua extensão.

Os dados foram digitados em uma base de dados no programa Microsoft® Excel 2010, sendo processados e analisados com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 25.0.

Como o tamanho amostral para o grupo que não desenvolveu osteonecrose medicamentosa foi maior que 30 ($n = 447$), a distribuição amostral de médias tendeu à normalidade, portanto, optou-se por testes paramétricos. O tamanho amostral do grupo que desenvolveu osteonecrose medicamentosa foi inferior a 30 ($n = 14$) e os testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk indicaram distribuição normal para a variável idade nesse grupo. O teste paramétrico t de Student para amostras independentes foi usado para comparar a idade média dos dois grupos.

No teste de homogeneidade de variâncias de Levene, evidenciou-se que a variável idade é homogênea. Realizou-se o teste Qui-Quadrado de Pearson para as demais variáveis nominais dicotômicas ou politômicas. Quando a contagem

1 mínima esperada apresentou valor menor que 1, empregou-se o valor do teste Qui-
2 Quadrado com correção de razão de verossimilhança. Após o teste Qui-Quadrado
3 indicar dependência entre variável dependente e grupo ($p < 0,05$), aplicou-se o
4 teste Z de diferença entre duas proporções, visando identificar quais categorias de
5 variável dependente demonstrava diferença entre grupo.
6

1 **Resultados**

2 Observou-se que, ao longo dos 15 anos de estudo, 3% (14/461)
3 desenvolveram osteonecrose induzida por medicamentos (ONIM) e 97% (447/461)
4 não desenvolveram. A idade média de pacientes sem osteonecrose ($58,80 \pm$
5 $11,181$) foi semelhante a idade de pacientes com osteonecrose ($58,36 \pm 6,122$), $p=$
6 $0,800$.

7 A porcentagem de pacientes que utilizaram bisfosfonatos foi maior no grupo
8 com osteonecrose quando comparado com o grupo sem osteonecrose. O poder
9 do teste Z de diferença entre duas proporções ao rejeitar H_0 foi de 94,1%. Uma
10 maior frequência da quimioterapia não associada a bisfosfonatos ou ao anticorpo
11 monoclonal foi verificada no grupo sem osteonecrose quando comparado com
12 osteonecrose. Para as demais variáveis, não foi observada diferença
13 estatisticamente significativas (Tabela 2).

14 No grupo de pacientes sem osteonecrose observou-se que: homens e
15 mulheres apresentaram a mesma frequência, não houve diferença entre
16 transplante de medula óssea, órbitos e não órbitos, tabagismo e medicamentos
17 utilizados. Para o grupo de pacientes com osteonecrose, também não foram
18 observadas diferenças entre sexos e o transplante de medula óssea, porém
19 identificou-se uma maior frequência em pacientes que não evoluíram à óbito, eram
20 não tabagistas e faziam uso de bisfosfonatos.

21

Tabela 2: Pacientes com Mieloma Múltiplo estratificados de acordo com a ausência ou presença de osteonecrose.

Variável	Pacientes sem osteonecrose	Pacientes com osteonecrose	Teste Qui-quadrado Valor de p
SEXO			0,928
Homens	250 (55,9%)Aa	8 (57,1%)Aa	
Mulheres	197 (44,1%)Aa	6 (42,9%)Aa	
TMO*			0,197
Autólogo	180 (40,3%)Aa	9 (64,3%)Aa	
Alógeno	1 (0,2%)Aa	0 (0,0%)Aa	
Não	266 (59,5%)Aa	5 (35,7%)Aa	
ÓBITO			0,164
Sim (devido doença de base)	212 (47,4%)Aa	4 (28,6%)Aa	
Não	235 (52,6%)Aa	10 (71,4%)Ba	
TABAGISMO			0,143
Sim	183 (40,9%)Aa	3 (21,4%)Aa	
Não	264 (59,1%)Aa	11 (78,6%)Ba	
MEDICAÇÃO			0,009
Bisfosfonato	259 (57,9%)Aa	12 (85,7%)Ab	
Anticorpo monoclonal	5 (1,1%)Aa	1 (7,1%)Ba	
Combinado	13 (2,9%)Aa	1 (7,1%)Ba	
Quimioterapia não associada a Bisfosfonatos ou ao Anticorpo monoclonal**	170 (38%)Aa	0 (0,0%)Bb	

Teste Z de diferença entre duas proporções: letras minúsculas diferentes em linhas indicam diferenças entre grupo ($p < 0,05$).

Letras maiúsculas diferentes em coluna indicam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

*Transplante de Medula Óssea (TMO).

**Quimioterapia não associada a bisfosfonatos ou ao anticorpo monoclonal: Melfalan, Talidomida, Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Cisplatina, Bortezomib, Velcade, Alkeran, Metotrexato e Etoposídeo.

A mandíbula foi o sítio de maior acometimento da osteonecrose medicamentosa. O bisfosfonato ácido zoledrônico, utilizado de forma isolada ou administrado em conjunto com outro tipo de bisfosfonato, pamidronato, foram os tratamentos para mieloma múltiplo mais frequentes nos casos de ONIM. Uma maior frequência de exposição óssea do tipo espontânea foi observada. Quatro pacientes pertencentes ao grupo que desenvolveu osteonecrose medicamentosa evoluíram à óbito devido ao mieloma múltiplo. O protocolo pentó foi o tratamento para osteonecrose que apresentou uma maior frequência, seguido da sua associação com a sequestrectomia. (Tabela 3).

Tabela 3: Pacientes com Mieloma Múltiplo com osteonecrose estratificados de acordo com o sítio anômico acometido, as medicações responsáveis pela osteonecrose, o tipo de exposição da osteonecrose e a forma de tratamento.

Variável	Frequência
SÍTIO DA OSTEONECROSE	
MANDÍBULA	09 (64,3%)a
MAXILA	03 (21,4%)b
AMBOS	02 (14,3%)b
TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO	
BISFOSFONATO Ácido Zoledrônico	05 (35,7%)a
BISFOSFONATO Pamidronato	02 (14,3%)a
BISFOSFONATO Ácido Zoledrônico + Pamidronato	05 (35,7%)a
ANTICORPO MONOCLONAL Daratumumab	01 (7,1%)b
COMBINADO Bisfosfonato + Anticorpo Monoclonal	01 (7,1%)b
TIPOS DE EXPOSIÇÃO DE OSTEONECROSE	
ESPONTÂNEA	9 (64,3%)a
PROVOCADA pós exodontia	2 (14,3%)b
PROVOCADA pós instalação de implante	1 (7,1%)b
ESPONTÂNEA E PROVOCADA*	2 (14,3%)b
TRATAMENTO	
PROTOCOLO PENTO	05 (35,7%)a
SEQUESTRECTOMIA	01 (7,1%)b
PROTOCOLO PENTO + SEQUESTRECTOMIA	03 (21,4%)a
PROTOCOLO PENTO + HEMIMANDIBULECTOMIA	01 (7,1%)b

Teste Z de diferença entre duas proporções: letras minúsculas diferentes indicam diferenças entre grupo ($p < 0,05$).

*Em uma das arcadas dentárias a exposição foi espontânea e na outra provocada pós exodontia.

Dentre os pacientes submetidos ao tratamento proposto, oito apresentaram resolução completa da exposição da osteonecrose enquanto que, um paciente evoluiu para fratura patológica e o outro apresentou resolução da osteonecrose em mandíbula, porém a exposição óssea permaneceu em maxila. Estes pacientes que não apresentaram resolução continuaram em tratamento após a conclusão deste estudo.

Observou-se que, em três casos isolados com uso de bisfosfonatos, os pacientes desenvolveram osteonecrose medicamentosa em menos de um ano de administração do fármaco. O paciente que fez uso de anticorpo monoclonal, desenvolveu a osteonecrose 10 anos após a sua administração.

Dos 461 prontuários incluídos no estudo, 96% (443/461) eram pertencentes à pacientes brancos, 2,4% (11/461) pertencentes à pardos, 0,65% (3/461)

1 pertencentes à pretos e, em 0,9% (4/461) não haviam informações referentes à
2 etnia. A variável etnia não indicou diferenças estatisticamente significativas quando
3 comparada com as variáveis sexo, transplante de medula óssea, óbito, tabagismo
4 e medicação.
5

1 Discussão

2 O presente estudo isolou pela primeira vez uma doença de base em
3 pacientes que desenvolveram osteonecrose medicamentosa e uma frequência de
4 3% foi observada. A literatura demonstra que a frequência de ONIM é de
5 37,6%^{29,31,32}. Este índice é bem mais elevado que o exibido neste estudo, pois os
6 pacientes que compõe os demais trabalhos são pertencentes à diversas áreas
7 oncológicas e, em alguns casos, foram realizados estudos multicêntricos^{10,28,30}.
8 Enquanto que o presente trabalho foi realizado apenas no hospital oncológico de
9 referência do Estado do Paraná. A frequência de osteonecrose medicamentosa
10 neste trabalho mostrou-se como um evento raro.

11 Estudos evidenciam que grupos de pacientes que utilizaram bisfosfonatos
12 foi maior no grupo com osteonecrose quando comparado com o grupo sem
13 osteonecrose^{31,32}. O presente estudo corrobora o fato apresentado. Por outro lado,
14 em um estudo realizado por Wazzan *et al* (2018), pacientes que não
15 desenvolveram ONIM apresentaram maior frequência de uso de bisfosfonatos em
16 comparação ao grupo com osteonecrose, uma vez que os pacientes possuíam
17 maior qualidade de saúde bucal²⁹. Neste trabalho não foi avaliado a qualidade de
18 saúde bucal dos pacientes, apenas a presença ou ausência de osteonecrose
19 medicamentosa. Logo, não se pode afirmar se os pacientes que desenvolveram
20 osteonecrose medicamentosa apresentavam uma condição de saúde bucal inferior
21 comparados aos pacientes que não desenvolveram a osteonecrose.

22 O perfil epidemiológico do paciente sem osteonecrose apresenta uma
23 discreta predileção pelo sexo feminino, não tabagistas, com média de idade entre
24 57 e 61 anos e com maior frequência no uso de bisfosfonatos^{25,28,29}. Este estudo
25 evidenciou que não há diferenças estatisticamente significativas envolvendo as
26 variáveis sexo, tabagismo e medicação utilizada e, a média de idade assemelha-
27 se com a reportada na literatura (58,8 anos). Por outro lado, o perfil de pacientes
28 com osteonecrose apresenta uma maior frequência por: homens, mandíbula como
29 sítio de maior acometimento, não tabagistas, o uso de bisfosfonatos como
30 medicação e a média de idade é de 62 anos^{25,28,29}. O presente estudo corrobora a
31 literatura quanto às variáveis tabagismo, bisfosfonatos e sítio de maior
32 acometimento. Porém não apresenta diferenças entre os sexos e, a média de idade
33 apresenta-se com discreta inferioridade, sendo ela de 58,3 anos.

1 Observou-se, no presente trabalho, que o mieloma múltiplo foi
2 diagnosticado em uma população composta por 96% de pacientes brancos. Talvez
3 este fato seja observado em decorrência da região onde o hospital oncológico teve
4 os dados coletados. Uma vez que, segundo o último censo realizado pelo Instituto
5 Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a região sul é composta por mais de
6 20 milhões de brancos, enquanto que as demais populações, juntas, somam quase
7 6 milhões de pessoas³³. Todos os pacientes que desenvolveram osteonecrose
8 medicamentosa eram brancos.

9 A pentoxifilina é um inibidor da fosfodiesterase derivado da metilxantina e
10 exerce um efeito anti-TNF- α , aumenta a flexibilidade das membranas das células
11 sanguíneas, melhora a microcirculação e o fluxo sanguíneo periférico, além da
12 oxigenação tecidual^{26,34}. O tocoferol, também chamado de vitamina E, é um agente
13 antioxidante que protege a membrana fosfolipídica dos danos oxidativos e a
14 membrana celular contra a peroxidação lipídica^{35,36}. Ele diminui as espécies
15 reativas de oxigênio, resultando na cicatrização do tecido lesionado³⁷. Quando
16 combinados, a pentoxifilina e o tocoferol são eficazes na redução da fibrose
17 induzida por radiação e diminuem a expressão protéica da molécula do fator
18 transformador de crescimento (TGF- β) de forma mais eficaz que qualquer
19 medicamento isoladamente³⁸.

20 Estudo realizado por Bohn *et al* (2016), envolvendo pacientes irradiados da
21 mesma instituição do presente trabalho, demonstrou êxito na resolução das
22 osteorradionecroses (ORN) quando o protocolo pento foi empregado³⁹. Em 2018,
23 Kolokythas *et al*, publicaram em uma revisão sistemática e meta-analítica que o
24 protocolo pento apresentou resultados bem-sucedidos em casos avançados de
25 ORN⁴⁰. Quando a exposição de osso necrótico é provocada pelo uso de
26 medicamentos como os bisfosfonatos, a literatura também evidencia sucesso com
27 a utilização do protocolo pento^{25,41}, o presente trabalho corrobora este fato.

28 Em 2012, Mcleod *et al*, demonstraram que o tratamento proposto para a
29 ORN com o protocolo pento consistia na ingestão de 400mg de pentoxifilina duas
30 vezes ao dia e 1000UI de tocoferol uma vez ao dia⁴². Dessa maneira, baseado na
31 conduta frente a ORN, o Serviço de Cirurgia Bucomaxilofacial do HEG
32 implementou o protocolo pento, utilizando a mesma posologia, ao tratamento da
33 ONIM, o que levou à resolução dos casos clínicos. Até onde se tem conhecimento,

o protocolo pento é proposto somente para o tratamento de ORN⁴³. No entanto, o presente estudo buscou demonstrar a eficácia do protocolo pento para o tratamento de ONIM, assim como os poucos estudos existentes^{28,41}.

As diferenças encontradas na resolução da ONIM possivelmente podem ser atribuídas ao protocolo empregado, uma vez que autores realizaram controle da infecção local por meio de higiene, antibioticoterapia e, em casos de não resolução, debridamento cirúrgico, ressecção óssea e utilização de plasma rico em plaquetas^{28,44,45}. Além disso, alguns estudos não tinham como população estudada pacientes exclusivamente oncológicos portadores de mieloma múltiplo e/ou que também fizeram uso de anticorpos monoclonais^{30,46,47}. No presente estudo, os pacientes portadores de ONIM foram submetidos ao tratamento envolvendo o protocolo pento com ou sem sequestrectomia e hemimandibulectomia. Evidenciou-se que a utilização do protocolo pento no tratamento da necrose óssea induzida por medicamentos vem proporcionando sucesso, bem como nos casos de osteorradionecrose (ORN) em que o mesmo protocolo é empregado.

Estudos sugerem que a localização exata da ONIM é em mandíbula e ocorre com maior frequência a exposição óssea de forma provocada^{25,28,43}. No presente estudo, observou-se que o sítio de maior acometimento foi a mandíbula. Entretanto, em três casos a maxila foi afetada e em outros dois casos, tanto mandíbula quanto maxila foram acometidas concomitantemente. Analisou-se também que a forma espontânea de exposição de osteonecrose foi a que apresentou maior frequência. O uso isolado de bisfosfonatos ou a combinação de dois tipos de bisfosfonatos também resultou em uma maior frequência de casos de ONIM, convergindo com trabalhos onde o bisfosfonato administrado de forma isolada foi responsável por uma maior frequência no desenvolvimento de ONIM^{34,48}.

Quando Marx demonstrou o surgimento de necrose óssea causada pelo uso de bisfosfonatos, em 78% dos casos (28 pacientes), a exposição de osso necrótico ocorreu após intervenção cirúrgica⁴⁹. No ano seguinte ao primeiro relato de osteonecrose causada por medicamentos, Ruggiero *et al* (2004) identificaram prontuários de pacientes com vários diagnósticos oncológicos (56 pacientes, 88,9%), incluindo sete casos (11,1%) de tratamento para osteoporose, onde todos faziam uso de pamidronato e/ou zoledronato. Em apenas nove casos a exposição

1 de osteonecrose foi espontânea⁵⁰. Este estudo difere-se dos acima mencionados,
2 uma vez que foram avaliados somente prontuários de pacientes que tinham
3 mieloma múltiplo como doença de base, onde nove casos apresentaram a necrose
4 óssea de forma espontânea.

5 No presente estudo, três pacientes que fizeram uso somente de bisfosfonato
6 apresentaram o desenvolvimento de osteonecrose medicamentosa em períodos
7 inferiores a um ano, foram eles de seis, sete e oito meses, respectivamente. Dentre
8 esses casos, dois pacientes apresentaram a osteonecrose de forma espontânea e
9 um caso após exodontia do canino superior direito. Observou-se neste estudo que
10 o uso isolado de anticorpo monoclonal (Daratumumab®) foi responsável pela
11 exposição espontânea de osso necrótico após 10 anos de utilização. O caso
12 apresentado por Neuprez *et al* (2014) demonstrou que, em apenas nove meses de
13 uso de Denosumab®, a região submetida a remoção cirúrgica do terceiro molar
14 não cicatrizou e resultou na presença de osso necrótico⁵¹. Acredita-se que estudos
15 multicêntricos posteriores envolvendo hospitais oncológicos de referência se
16 façam necessários para elucidar e aumentar o conhecimento a respeito do tempo
17 de surgimento de ONIM devido ao uso de anticorpos monoclonais.

18 A fisiopatologia da ONIM ainda permanece desconhecida, uma vez que é
19 considerada uma doença multifatorial^{43,52}. Hipóteses sugerem que há alteração na
20 remodelação óssea, inibição da angiogênese, toxicidade dos tecidos moles,
21 infecção e supressão da imunidade⁵². O diagnóstico é baseado no histórico médico
22 e de medicamentos dos pacientes, bem como nas características clínico-
23 radiográficas do osso necrótico exposto ou não⁵³. Estudos farmacogenéticos estão
24 sendo desenvolvidos para determinar se as diferenças genéticas influenciam a
25 variabilidade da resposta do paciente frente a esses medicamentos⁵⁴. Neste
26 estudo, o diagnóstico ocorreu de acordo com a definição da Associação Americana
27 de Cirurgias Orais e Maxilofaciais e estudos posteriores poderão ser
28 desenvolvidos para avaliar a confirmação ou não da influência genética na resposta
29 do paciente que faz uso de bisfosfonatos e/ou anticorpos monoclonais.

30 A literatura demonstra que a nicotina apresenta efeito adverso na
31 cicatrização e regeneração óssea, uma vez que age nos pequenos vasos
32 sanguíneos produzindo vasoconstrição periférica, venoconstrição sistêmica e

1 aumento da resistência vascular coronariana, além de inibir a expressão gênica de
2 proteína morfogenética óssea em osteoblastos⁵⁵.

3 A nicotina resulta no acúmulo de fatores indutores de hipóxia e prejudica a
4 cicatrização, pois acarreta diminuição da proliferação de fibroblastos e decréscimo
5 na produção de colágeno^{56,57}. O benzopireno, além de ser um agente cancerígeno
6 encontrado na fumaça do cigarro, é responsável pela diminuição da formação
7 osteoclástica, uma vez que inibe o ativador do receptor do fator de ligação kappa-
8 B (RANKL)^{58,59}. Evidenciou-se que tanto a nicotina quanto o benzopireno afetam,
9 porém não impedem a cicatrização óssea⁶⁰. No presente estudo, apenas três
10 pacientes que apresentaram ONIM eram tabagistas, no entanto, não se tem
11 conhecimento se a cicatrização óssea foi atrasada ou não pois, uma vez que foi
12 proposto o tratamento com o protocolo pente, houve completa resolução dos
13 quadros clínicos. A associação entre os componentes do cigarro e as medicações
14 causadoras de osteonecrose é um assunto que pode ser analisado em estudos
15 posteriores.

1 Conclusão

2 Observou-se que, mesmo se tratando de um evento raro, a osteonecrose
3 associada a medicamentos na região de cabeça e pescoço pode ser observada
4 nos pacientes portadores de mieloma múltiplo. Obter o perfil epidemiológico do
5 paciente portador de ONIM possibilita, através deste estudo retrospectivo, auxiliar
6 o diagnóstico e tratamento, o qual proporcionará maior conforto frente a qualidade
7 de vida bucal.

1 Referências

1. Mancini, N. Mieloma múltiplo e obesidade estão interligados. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia On-line (ABRALE). 2019, <https://www.abrale.org.br/revista-online/mieloma-multiplo-e-obesidade-estao-interligados/> acesso em: 09/05/2019.
2. Lipe, B. C.; Lansigan, F.; Gui, J.; Meehan, K. Bone marrow transplant for multiple myeloma: impact of distance from the transplant center. Clin Adv Hematol Oncol 2012: 10(1):28-32. PMID: 22398804.
3. Rajkumar, S. V.; Kumar, S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. Elsevier 2016: 91(1):101-119. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.11.007.
4. Stevenson, J. D.; Wall, C.; Patel, A.; Lim, J. Multiple myeloma: a review. Orthop Trauma 2014: 28(3):187-193. doi: 10.1016/j.mporth.2014.05.007.
5. Angtuaco, E. J. C.; Fassas, A. B. T.; Walker, R.; Sethl, R.; Barlogie, B. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. Radiology 2004: 231(1):11-23. doi: 10.1148/radiol.2311020452.
6. Fonseca, R.; Barlogie, R.; Bataille, R.; Bastard, C.; Bergsagel, P.L.; Chesi, M.; et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: A workshop report. Cancer Res 2004: 64(4):1546-1558. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-2876.
7. Koshiaris, C.; den Bruel, A. V.; Oke, J. L.; Nicholson, B. D.; Shepard, E.; Braddick, M.; et al. Early detection of multiple myeloma in primary care using blood tests: a case-control study in primary care. Br J Gen Pract 2018: 68(674):e586-e593. doi: 10.3399/bjgp18X698357.
8. Goldner, W. Cancer-related hypercalcemia. J Oncol Pract 2016: 12(5): 426-432. doi: 10.1200/JOP.2016.011155.
9. Bladé, J.; Rosiñol, L.; De Larrea, C. F. How I treat relapsed myeloma. Blood 2015: 125(10):1532-1540. doi: 10.1182/blood-2014-10-551531.
10. Andriani, A.; Petrucci, M. T.; Caravita, T.; Montanaro, M.; Villivà, A.; Levi, A.; et al. Evolution of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia: a retrospective multicentric study. Blood Cancer J 2012: 2(3):e62. doi: 10.1038/bcj.2012.9.

11. George, E. L.; Lin, Y. L.; Saunders, M. M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A mechanobiology perspective. *Bone Reports* 2018; 8:104-109. doi: 10.1016/j.bonr.2018.03.003.
12. Drake, M. T; Clarke, B. L.; Khosla, S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(9):1032-1045. doi: 10.4065/83.9.1032.
13. Zandi, M.; Dehghan, A.; Janbaz, P.; Malekzadeh, H.; Amini, P. The starting point for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Alveolar bone or oral mucosa? A randomized, controlled experimental study. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45(1):157-161. doi: 10.1016/j.jcms.2016.10.015.
14. Eid, A.; Atlas, J. The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone necrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am* 2014; 26(2):231-237. doi: 10.1016/j.coms.2014.01.009.
15. You, T. M.; Lee, K. H.; Lee, S. H.; Park, W. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: A case report and management based on pharmacokinetics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 120:548-553. doi: 10.1016/j.oooo.2015.07.017.
16. Shepard, H. M.; Phillips, G. L.; Thanos, C. D.; Feldman, M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clin Med* 2017; 17(3):220-232. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-220.
17. Mahajan, S.; Tandon, N.; Kumar, S. The evolution of stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2018; 9(5):123-133. doi: 10.1177/2040620718761776.
18. Aghaloo, T. L.; Felsenfeld, A. L.; Tetradis, S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(5):959-963. doi: 10.1016/j.joms.2009.10.010.
19. Lumachi, F.; Brunello, A.; Roma, A.; Basso, U. Cancer-induced hypercalcemia. *Anticancer Res* 2009; 29:1551-1556. PMID: 19443365.
20. Hamadeh, I. S.; Ngwa, B. A.; Gong, Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 455-464. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.04.007
21. Ruggiero, S. L.; Dodson, T. B.; Fantasia, J.; Goodday, R.; Aghaloo, T.; Mehrotra, B.; et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw-2014

- update. Am Assoc Oral Maxillofac Surg 2014: 1-26. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
22. Caldronney, S.; Ghazali, N.; Dyalram, D.; Lubek, J. E. Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw. Int J Oral Maxillofac Surg 2017: 46(7): 871-876. doi: 10.1016/j.ijom.2017.01.023.
23. Pichardo, S. E. C.; van Merkesteyn, J. P. R. Surgical treatment of a cohort of 150 patients with stage II/III medication-related osteonecrosis of the jaw. Int J Maxillofac Surg 2017: 46: 148. doi: 10.1016/j.ijom.2017.02.510.
24. Cubuk, S.; Kencer, T.; Akdeniz, S.; Bayram, B. Surgical treatment and platelet-rich fibrina application in stage 2 medication-related osteonecrosis of the jaw: case series. Int J Oral Maxillofac Surg 2019: 48: 229. doi: 10.1016/j.ijom.2019.03.703.
25. Owosho, A. A.; Estilo, C. L.; Huryn, J. M.; Yom, S. K. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. OOOO Journal 2016: 122(4):455-459. doi: 10.1016/j.oooo.2016.06.019.
26. Epstein, M. S.; Wicknick, F. W.; Epstein, J. B.; Berenson, J. R.; Gorsky, M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: Pentoxifylline and tocoferol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010: 110:593-596. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.05.067.
27. Magremanne, M.; Reyckler, H. Pentoxifylline and Tocopherol in the Treatment of Yearly Zoledronic Acid–Related Osteonecrosis of the Jaw in a Corticosteroid-Induced Osteoporosis. J Oral Maxillofac Surg 2014: 72(2):334-337. doi: 10.1016/j.joms.2013.06.188.
28. Choi, W. S.; Lee, J. I.; Yoon, H. J.; Min, C. K.; Lee, S. H. Medication related osteonecrosis of the jaw: a preliminar retrospective study of 130 patients with multiple myeloma. Maxillofac Plast Reconstr Surg 2017: 39:1. doi: 10.1186/s40902-016-0099-4.
29. Wazzan, T.; Kashtwari, D.; Almaden, W. F.; Gong, Y.; Chen, Y.; Moreb, J.; et al. Radiographic bone loss and the risk of medication-related

- osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in multiple myeloma patients – A retrospective case control study. *Spec Care Dentist* 2018; 38:356-361. doi: 10.1111/scd.12318.
30. Fung, P. P. L.; Bedogni, A.; Petri, A.; Porter, S.; Campisi, G.; Bagan, J.; et al. Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A multicentre retrospective cohort study. *Oral Dis* 2017; 23(4): 477-483. doi: 10.1111/odi.12632.
31. Fedele, S.; Bedogni, G.; Scoletta, M.; Favia, G.; Colella, G.; Agrillo, A.; et al. Up to quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015; 53:13-17. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.09.001.
32. Varadarajan, P.; Toro, J. J.; Lee, S.; Schneider, D.; Neumon, B.; Frye, B.; et al. Hematopoietic progenitor cell transplantation toxicities in multiple myeloma patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a longitudinal cohort study. *Support Care Cancer* 2012; 20:2969-2975. doi: 10.1007/s00520-012-1429-4.
33. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2010, <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/3175#resultado> acesso em: 28/10/2020.
34. Patel, V.; Gadiwalla, Y.; Sassoon, I.; Sproat, C.; Kwok, J.; McGurk, M. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016; 54:342-345. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.11.027.
35. Rudolph, R.; Berg, J. V.; Schneider, J. A.; Fischer, J. C.; Poolman, W. L. Slowed growth of cultured fibroblasts from human radiation wounds. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82(4):669-675. doi: 10.1097/00006534-198810000-00019.
36. Delanian, S.; Porcher, R.; Balla-Mekias, S.; Lefaix, J. L. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21:2545-2550. doi: 10.1200/JCO.2003.06.064.
37. Mandell, G. L. Cytokines, phagocytes, and pentoxifylline. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25(2): 20-22. doi: 10.1097/00005344-199500252-00005.

38. Lyons, A. J.; Brennan, P. A. Pentoxifylline – A review of its use in
osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2017: 55(3):230-234. doi:
10.1016/j.bjoms.2016.12.006.
39. Bohn, J. C.; Schussel, J. L.; Stramandinoli-Zanicotti, R. T.; Sassi, L. M.
Tissue repair in osteoradionecrosis using pentoxifylline and tocopherol—
report of three cases. *Oral Maxillofac Surg* 2016: 20(1):97-101. doi:
10.1007/s10006-015-0522-5.
40. Kolokythas, A.; Rasmussen, J. T.; Reardon, J.; Feng, C. Management of
osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline–tocopherol: a systematic
review of the literature and meta-analysis. *I J Oral Maxillofac Surg* 2019:
48(2):173-180. doi: 10.1016/j.ijom.2018.08.007.
41. Magremanne, M.; Reyckler, H. Pentoxifylline and Tocopherol in the
Treatment of Yearly Zoledronic Acid–Related Osteonecrosis of the Jaw in a
Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2014:
72(2):334-337. doi: 10.1016/j.joms.2013.06.188.
42. Mcleod, N. M. H.; Pratt, C. A.; Mellor, T. K.; Brennan, P. A. Pentoxifylline and
tocoferol in the management of patients with osteoradionecrosis, the
Portsmouth experience. *B J Oral Maxillofac Surg* 2012: 50:41-44. doi:
10.1016/j.bjoms.2010.11.017.
43. Gresar, K.; Schol, M.; Schoenaers, J.; Dormaar, T.; Coropciuc, R.; Vander
Poorten, V.; et al. Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis
of the jaw: similarities and differences. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016:
45:1592-1599. doi: 10.1016/j.ijom.2016.06.016.
44. Blus, C.; Szmukler-Moncler, S.; Giannelli, G.; Denotti, G.; Orrù, G. Use of
ultrasonic bone surgery (Piezosurgery) to surgically treat bisphosphonate-
related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). A case series report with at least
1 year of follow-up. *Open Dent J* 2013: 7:94-101. doi:
10.2174/1874210601307010094.
45. Cetiner, S.; Sucak, G. T.; Kahraman, S. A.; Aki, S. Z.; Kocakahyaoglu, B.;
Gultekin, S. E.; et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple
myeloma treated with zoledronic acid. *J Bone Miner Metab* 2009: 27:435-
443. doi: 10.1007/s00774-009-0047-9.

- 1 46. Goodwin, J. S.; Zhou, J.; Kuo, Y. F.; Baillargeon, J. Risk of jaw osteonecrosis
2 after intravenous bisphosphonates in cancer patients and patients without
3 cancer. *Mayo Clin Proc* 2016: 92(1):106-113. doi:
4 10.1016/j.mayocp.2016.09.015.
- 5 47. Higuchi, T.; Soga, Y.; Muro, M.; Kajizono, M.; Kitamura, Y.; Sendo, T.; et al.
6 Replacing zoledronic acid with denosumab is a risk factor for developing
7 osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018:
8 125(6):547-551. doi: 10.1016/j.oooo.2018.02.010.
- 9 48. Mawardi, H.; Glotzbecker, B.; Richardson, P.; Woo, S. B. Hematopoietic cell
10 transplantation in patients with medication-related osteonecrosis of the jaws.
11 *Biol Blood Marrow Transplant* 2016: 22(2):344-348. doi:
12 10.1016/j.bbmt.2015.08.021.
- 13 49. Marx, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced
14 avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*
15 2003: 61:1115-1118. doi: 10.1016/s0278-2391(03)00720-1.
- 16 50. Ruggiero, S. L.; Mehrotra, B.; Rosenberg, T. J.; Engroff, S. L. Osteonecrosis
17 of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63
18 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004: 62:527-534. doi:
19 10.1016/j.joms.2004.02.004.
- 20 51. Neuprez, A.; Coste, S.; Rompen, E.; Crielaard, J. M.; Reginster, J. Y.
21 Osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient treated with
22 denosumab. *Osteoporosis Int* 2014: 25(1):393-395. doi: 10.1007/s00198-
23 013-2437-z.
- 24 52. Guo, Z.; Cui, W.; Que, L.; Li, C.; Tang, X.; Liu, J. Pharmacogenetics of
25 medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-
26 analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019: 49:298-309. doi:
27 10.1016/j.ijom.2019.07.016.
- 28 53. Mauceri, R.; Panzarella, V.; Morreale, I.; Campisi, G. Medication-related
29 osteonecrosis of the jaw in a cancer patient receiving lenvatinib. *Int J Oral*
30 *Maxillofac Surg* 2019: 48:1530-1532. doi: 10.1016/j.ijom.2019.07.010.
- 31 54. Silva, J. S. P.; Pullano, E.; Raje, N. S.; Troulis, M. J.; August, M. Genetic
32 predisposition for medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic

- review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019: 48:1289-1299. doi: 10.1016/j.ijom.2019.04.014.
55. Zheng, L. W.; Ma, L.; Cheung, L. K. Changes in blood perfusion and bone healing induced by nicotine during distraction osteogenesis. *Bone* 2008: 43:355-361. doi: 10.1016/j.bone.2008.04.002.
56. Hollinger, J. O.; Schmitt, J. M.; Hwang, K.; Soleymani, P.; Buck, D. Impact of nicotine on bone healing. *J Biomed Mater Res* 1999: 45(4): 294-301. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(19990615)45:4<294::aid-jbm3>3.0.co;2-1.
57. Lassig, A. A. D.; Bechtold, J. E.; Lindgren, B. R.; Pisansky, A.; Abayo Itabiyi, B. S.; Yueh, B.; et al. Tobacco exposure and wound healing in head and neck surgical wounds. *Laryngoscope* 2017: 128(3): 618-625. doi: 10.1002/lary.26813.
58. Voronov, I.; Li, K.; Tenenbaum, H. C.; Manolson, M. F. Benzo[a]pyrene inhibits osteoclastogenesis by affecting RANKL-induced activation of NF-kB. *Biochem Pharmacol* 2008: 75(10):2034-2022. doi: 10.1016/j.bcp.2008.02.025.
59. Iqbal, J.; Sun, L.; Cao, J.; Yuen, T.; Lu, P.; Bab, I.; et al. Smoke carcinogens cause bone loss through the aryl hydrocarbon receptor and induction of Cyp1 enzymes. *Proc Natl Acad Sci* 2013: 110(27):11115-20. doi: 10.1073/pnas.1220919110.
60. Saldanha, J. B.; Pimentel, S. P.; Casati, M. Z.; Sallum, E. A.; Barbieri, D.; Moreno Junior, H.; et al. Guided bone regeneration may be negatively influenced by nicotine administration: A histologic study in dogs. *J Periodontol* 2004: 75:565-571. doi: 10.1902/jop.2004.75.4.565

Anexos

Anexo 1 - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética



Continuação do Parecer: 3.198.509

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Considerações Finais a critério do CEP:

Gostaríamos de informar que a projeto de pesquisa intitulado como: "PREVALÊNCIA DE OSTEONECROSE MEDICAMENTOSA EM MAXILARES DE PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 15 ANOS", cujo número de protocolo é P.P. nº 2790 e tem como pesquisador responsável V. Sa. Foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e foi Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1287529.pdf	14/02/2019 10:49:24		Aceito
Outros	CARTACOMASPENDENCIASLISTADAS.pdf	14/02/2019 10:48:59	Rafaela Savio Melzer	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOCORRIGIDO.docx	14/02/2019 10:48:42	Rafaela Savio Melzer	Aceito
Outros	DirecaoTecnica.pdf	25/01/2019 11:04:55	Rafaela Savio Melzer	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	25/01/2019 11:04:07	Rafaela Savio Melzer	Aceito
Outros	UsoDeDados.pdf	22/01/2019 10:04:36	Laurindo Moacir sassi	Aceito
Outros	TermoDeResponsabilidade.pdf	22/01/2019 10:04:24	Laurindo Moacir sassi	Aceito
Outros	TermoDeConfidencialidade.pdf	22/01/2019 10:04:11	Laurindo Moacir sassi	Aceito
Outros	Orientador.pdf	22/01/2019 10:03:44	Laurindo Moacir sassi	Aceito
Outros	Encaminhamento.pdf	22/01/2019 10:03:34	Laurindo Moacir sassi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	22/01/2019 10:03:18	Laurindo Moacir sassi	Aceito