

KELLY MEIRELES VARELA

**IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO DA
OSTEONECROSE DOS MAXILARES EM PACIENTES
SUBMETIDOS AO TRATAMENTO DE CÂNCER COM
BISFOSFONATOS**

Recife – PE

2017

KELLY MEIRELES VARELA

**IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO DA OSTEONECROSE DOS
MAXILARES EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO DE CÂNCER
COM BISFOSFONATOS**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia na área de concentração em Clínica Integrada.

Orientador: Profº Drº Gustavo Pina Godoy

Co-orientador: Profª Drª Fabiana Moura da Motta Silveira.

Recife – PE

2017

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

V293i Varela, Kelly Meireles.
 Identificação de fatores de risco da osteonecrose dos maxilares em
 pacientes submetidos ao tratamento de câncer com bisfosfonatos / Kelly
 Meireles Varela. – 2017.
 79 f.: il.; tab.; 30 cm.

 Orientador: Gustavo Pina Godoy.
 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
 CCS. Pós-graduação em Odontologia. Recife, 2017.

 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Difosfonatos. 2. Osteonecrose da arcada osseodentária associada
 a difosfonatos. 3. Fatores de risco. 4. Oncologia. I. Godoy, Gustavo Pina
 (Orientador). II. Título.

617.6 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2017-209)

KELLY MEIRELES VARELA

**IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO DA OSTEONECROSE DOS
MAXILARES EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO DE CÂNCER
COM BISFOSFONATOS**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia com área de concentração em Clínica Integrada.

Data da aprovação: 23 /02 /2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho

Prof. Dra. Éricka Janine Dantas da Silveira

Prof. Dra. Claudia Cazal de Lira

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dra. Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Diretor Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ODONTOLOGIA**

Profa. Dra. Alessandra Albuquerque Tavares Carvalho

COLEGIADO

Profa. Dra. Alessandra Albuquerque Tavares Carvalho

Prof. Dr. Anderson Stevens Leônidas Gomes

Profa. Dra. Andrea Cruz Camara

Profa. Dra. Andrea dos Anjos Pontual

Prof. Dr. Arnaldo de França Caldas Júnior

Profa. Dra. Bruna de Carvalho Farias Vajgel

Prof. Dr. Carlos Menezes Aguiar

Prof. Dr. Danyel Elias da Cruz Perez

Profa. Dra. Flávia Maria de Moraes Ramos Perez

Prof. Dr. Gustavo Pina Godoy

Prof. Dr. Jair Carneiro Leão

Profa. Dra. Jurema Freire Lisboa de Castro

Prof. Dr. Luiz Alcino Monteiro Gueiros

Profa. Dra. Maria Luiza dos Anjos Pontual

Profa. Dra. Renata Cimões Jovino Silveira

SECRETARIA

Oziclere Sena de Araújo

*Dedico este trabalho a minha filha,
Ana Beatriz Varela Lima, que alegra os
meus dias e me faz ter esperança mesmo
diante de todas as dificuldades. Todo meu
amor e carinho para você! Te Amo!*

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu pai eterno, pela disposição e saúde a mim concebidas, por meio das quais pude realizar mais um sonho.

Aos meus queridos pais, Guilherme Varela e Kátia Varela, guerreiros protetores que sempre me incentivaram em tudo. Agradeço a educação, dedicação e amor de toda uma vida. Amo vocês.

Ao meu esposo, Gustavo Lima, por seu apoio, companheirismo e compreensão, sempre me incentivando em todos os meus ideais.

Ao meu orientador Prof^o Dr^o Gustavo Pina Godoy, meu respeito e admiração, muito obrigada pela paciência e contribuição para realização deste trabalho e pelos conhecimentos transmitidos ao longo desse projeto.

A minha co-orientadora Prof. Dr^a Fabiana Moura da Motta Silveira, minha eterna gratidão pela confiança em mim depositada e sabedoria transmitida.

Aos Professores Arnaldo Caldas e Romulo Valente, obrigada pela solicitação colaboração, pela presteza e disposição.

Aos alunos que estiveram comigo, obrigada pela grandiosa participação de vocês. A Elma Gomes, aluna do Pibic, obrigada pelo carinho e pela enorme dedicação.

Ao Instituto de Medicina Integrada Professor Fernando Figueira – IMIP e Hospital de Câncer de Pernambuco - HCP pela oportunidade e parceria no desenvolvimento desse trabalho.

Aos profissionais da Odontologia e Oncologia dos Hospitais Professor Fernando Figueira – IMIP e Hospital de Câncer de Pernambuco - HCP pelo incentivo e colaboração.

Aos meus colegas do mestrado, pela amizade, companheirismo, pelos momentos de descontração, pelos momentos de união, pelos momentos de aprendizado.

Todo meu carinho às funcionárias da Pós-Graduação Oziclere Sena de Araujo, Tamires Cibelly Correia de Oliveira e Tânia Maria Souza Esteves, que sempre atenciosamente me atenderam. Obrigada!

Por fim a cada paciente, os maiores colaboradores deste trabalho, eu agradeço com todo carinho que tenho.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB) é uma importante complicação que pode ocorrer durante o tratamento oncológico e que pode afetar a qualidade de vida do paciente. A literatura relata que existem vários fatores de risco para o desenvolvimento de ONMB e que podem ser agrupados em fatores demográficos, relacionados aos medicamentos, fatores locais e sistêmicos. O objetivo do presente trabalho foi identificar fatores de risco da ONMB em pacientes oncológicos submetidos à terapia com bisfosfonatos endovenosos. Foi realizado um estudo descritivo com delineamento transversal, com uma amostra de 160 pacientes com câncer, submetidos ao uso de BFs. Os dados foram coletados a partir da entrevista, exame clínico e análise dos prontuários dos pacientes. Na análise estatística foi considerado um erro de 5%. A maioria dos pacientes apresentava mais de 60 anos (57,5%), eram do sexo feminino (65%), raça não branca (71,9%), realizavam tratamento para câncer de mama (50%), faziam uso do bifosfonato (pamidronato ou zoledronato) há no máximo dois anos (60,6%). Em relação aos fatores locais apresentavam uso de prótese removível (52,5%) e presença de biofilme dental (58,1%). A maioria dos pacientes relatou que não foi encaminhado ao dentista pelo oncologista (83,1%) nem realizou tratamento odontológico preventivo (76,3%). Foi observado que 5 (3,1%) dos pacientes apresentavam ONMB. Fatores de risco para ONMB tais como sexo, idade, raça, tipo de câncer, presença de biofilme dental e não realização de tratamento odontológico prévio foram encontrados no presente estudo, indicando que os pacientes com câncer que fazem uso de BFs endovenosos devem ser monitorados por equipe odontológica capacitada.

Palavras-chave: Difosfonatos. Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos. Fatores de Risco. Oncologia.

ABSTRACT

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (ONMB) is an important complication that can occur during cancer treatment and affects the quality of life of the patient. The literature reports several risk factors for the development of ONMB that can be grouped into factors related to demographic, medications, local and systemic problems. The objective of the present study was to identify risk factors of osteonecrosis of the jaw in oncology patients submitted to bisphosphonates therapy. We performed a descriptive cross-sectional study, with a sample of 160 cancer patients submitted to intravenous bisphosphonates. The data were collected from the interview, clinical examination and analysis of patients records. In the statistical analysis, we considered a 5% error. Most of the patients had more than 60 years old (57.5%), were female (65.0%), non-white race (71.9%), taking chemotherapy treatment for breast cancer (50%), were using the bisphosphonate (pamidronate or zoledronate) for a maximum of two years (60.6%). In relation to the local factors the majority were using denture (52.5%) and had presence of tooth plaque (58.1%). Most patients reported that they were not refer to the dentist by the oncologist (83.1%) nor did they perform preventive dental treatment (76.3%). It was also observed that 5 (3.1%) patients had osteonecrosis of the jaw associated with the bisphosphonate. Risk factors for ONMB such as gender, age, race, type of cancer, presence of dental plaque and not have perform preventive dental treatment were found in the present study, indicating that cancer patients using intravenous BFs should be monitored by a trained odontology team.

Keywords: Diphosphonates. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. Risk Factors. Medical Oncology.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Caracterização dos pacientes selecionados para o estudo.	33
Tabela 2	Caracterização das condições médicas pré-existentes	34
Tabela 3	Distribuição dos hábitos dos pacientes.	35
Tabela 4	Medicações utilizadas pelos pacientes durante o tratamento.	35
Tabela 5	Descrição dos Bisfosfonatos utilizados pelos pacientes durante o tratamento oncológico.	36
Tabela 6	Distribuição da situação clínica dos pacientes avaliados.	37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BFs	Bisfosfonatos/Bisphosphonates
HCP	Hospital de Câncer de Pernambuco
IMIP	Instituto de Medicina Integrada Professor Fernando Figueira
ONM	Osteonecrose dos Maxilares/Osteonecrosis of the Jaw
ONMB	Osteonecrose dos Maxilares Associada aos Bisfosfonatos/ Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular/Vascular Endothelial Growth Factor

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Tipos de Bisfosfonatos	14
1.2 Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB).....	15
1.3 Fatores de Risco	15
1.4 Objetivos	17
1.4.1 <i>Objetivo Geral</i>	17
1.4.2 <i>Objetivos Específicos</i>	17
2 MÉTODOS	18
2.1 Considerações Bioéticas	18
2.2 Tipo e Localização do Estudo	18
2.3 População da Amostra.....	18
2.4 Critérios de inclusão e exclusão	18
2.5 Tamanho e Cálculo da Amostra	19
2.6 Abordagem dos participantes da pesquisa	19
2.7 Coleta de Dados	20
2.8 Instrumento de Coleta de Dados	20
2.9 Análise de Dados.....	21
3 RESULTADOS	22
3.1 Artigo científico.....	22
4 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS (artigo científico)	39
REFERÊNCIAS (Dissertação).....	42
APÊNDICES	44
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	45
APÊNDICE B – FICHA CLÍNICA.....	49
ANEXOS.....	56
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	57
ANEXO B – NORMAS DA REVISTA <i>Supportive Care in Cancer</i>	69

1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFs) são medicações há muito tempo utilizadas na Medicina, para o tratamento de várias doenças caracterizadas pelo aumento da reabsorção óssea, tais como doença de Paget, osteoporose, mieloma múltiplo, metástases ósseas e hipercalcemia associada a neoplasias [1].

Os BFs são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico e apresentam alta afinidade pelo cálcio [2,3]. A descoberta de que essas drogas podiam inibir a reabsorção óssea foi realizada em 1960 por William Fleisch, após tentativas para identificar agentes que fossem semelhantes ao Pirofosfato e que pudessem também regular a calcificação óssea, sendo assim, potencialmente úteis para a prevenção de calcificação heterotrófica [4].

1.1 Tipos de Bisfosfonatos

Existem grupos de BFs com diferentes características. Eles possuem potências distintas, onde o Etidronato apresenta potência de valor 1 e serve como valor de referência no cálculo das potências relativas aos demais BFs [5]. Alendronato, Ibandronato e Risedronato, que são de uso oral, são usados principalmente para prevenir ou tratar osteoporose ou, em casos específicos, no tratamento da doença de Paget e osteogênese imperfeita. Os BFs mais potentes, Pamidronato e Ácido Zoledrônico são administrados por via intravenosa [6].

Os oncologistas utilizam o Pamidronato e Ácido Zoledrônico, que são capazes de se depositarem no osso e inibir a função osteoclástica, como parte do protocolo de tratamento para pacientes com moderada e severa hipercalcemia associada com câncer, pacientes com lesões osteolíticas associadas ao câncer de mama e mieloma múltiplo em cONMunto com quimioterapia antineoplásica e para lesões osteolíticas originárias de qualquer tumor sólido [7].

O tempo de meia-vida dessa medicação para ser eliminado do osso é variável, mas pode ser extremamente longo, de acordo com o tipo de substância: para o Ibandronato, o tempo de meia-vida varia de 10 a 60 horas; o Zoledronato, 146 horas; o Risedronato, 480 horas; o Pamidronato, 300 dias; e o Alendronato,

mais de 10 anos. Portanto, o metabolismo ósseo dos pacientes pode ser afetado por vários anos, após a terapia farmacológica ter cessado [8].

1.2 Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB)

Com o crescimento da utilização dos BFs e o aumento do tempo de uso desses medicamentos, surgiram os primeiros relatos de complicações associadas à sua administração [9]. A ONMB foi relatada pela primeira vez em 2003 por Marx, quando foram identificadas 36 lesões ósseas em Mandíbula e/ou Maxila em pacientes que faziam uso de Pamidronato ou Zoledronato, descrevendo as lesões como decorrentes de efeito adverso desconhecido grave [10]. Desde então, a ONMB passou a ser reconhecida como uma complicação clínica com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes que utilizam esse fármaco.

A ONMB se caracteriza clinicamente por exposições ósseas na região maxilofacial persistentes por mais de oito semanas, com história médica de uso de BFs e sem história de radioterapia nos maxilares [10,11]. Acredita-se que a ONMB resulte de uma interligação entre metabolismo ósseo alterado pelos BFs, trauma local, aumento da necessidade de reparo ósseo, infecção e hipovascularização [10]. Assim, a necrose óssea seria o resultado da incapacidade do tecido ósseo afetado em reparar e se remodelar frente a quadros inflamatórios desencadeados por estresse mecânico (mastigação), exodontias, irritações por próteses ou infecção dental e periodontal. Adicionalmente, predisposição genética baseada em polimorfismos relacionados às drogas ou ao metabolismo ósseo tem sido apontada no desenvolvimento desta alteração óssea levando a um modelo multifatorial para ONMB [6,11].

Antibioticoterapia, laserterapia, desbridamento cirúrgico e uso de pentoxifilina com tocoferol são opções de tratamento das lesões de ONMB [17,18]. Esses tratamentos, porém, nem sempre alcançam a resolução do quadro clínico sendo a prevenção, sempre, a melhor opção [19,20].

1.3 Fatores de Risco

Existem vários fatores de risco para o desenvolvimento de ONMB, dentre os fatores de risco demográficos destacam-se a idade, o sexo e a raça [12]. Outros

fatores de risco associados são: o tipo de câncer, comorbidades tais como anemia (hemoglobina < 10g/dL), hipertensão, diabetes e hipotireoidismo, terapia com corticoides e outros quimioterápicos, e o uso de álcool e tabaco [2,9].

Os fatores de risco relacionados aos medicamentos incluem a potência particular de cada BFs e o tempo de uso, onde é possível destacar que o zoledronato é mais potente que o pamidronato, e este é mais potente que os BFs orais. Adicionalmente, a administração endovenosa confere um risco mais alto do que a administração oral [13].

Dentre os fatores locais foram descritos principalmente traumas cirúrgicos, como extração dentária (86% dos casos), implantes dentários, higiene oral deficiente, doenças infecciosas orais (cárie, doença periodontal) e trauma ocasionado por próteses removíveis [2,14].

Uma vez iniciada a terapia com BFs, uma rigorosa saúde oral deve ser mantida e todos os pacientes devem ser orientados sobre a necessidade de um acompanhamento clínico odontológico frequente e uma adequação do meio bucal prévia. O protocolo preventivo deve incluir: 1) Avaliação odontológica (exame clínico e radiográfico) antes ou logo após iniciar o tratamento com os BFs; 2) Remoção de focos de infecção e fatores traumáticos para a mucosa oral antes de iniciar o tratamento com BFs; 3) Rígido controle de higiene oral, em qualquer etapa do tratamento, com intuito de evitar infecções e complicações dentárias que possam ocasionar a ONMB; 4) Esclarecimento do paciente quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento da ONMB; 5) Consultas frequentes ao cirurgião-dentista para avaliação das condições orais, controle de higiene, aplicação de flúor, monitoramento radiográfico, adaptação de próteses (a cada seis meses) e 6) Quando for necessário procedimento invasivo na boca, o caso deve ser discutido entre o oncologista e o cirurgião-dentista [6]. A interrupção do tratamento com BFs tem sido considerada em casos graves de ONMB; entretanto, deve-se considerar se os benefícios serão maiores do que o risco de eventos esqueléticos resultantes da interrupção do medicamento [16].

Diante do exposto, o reconhecimento dos fatores de risco em pacientes com câncer submetidos ao uso dos BFs é de suma importância, uma vez que

poderá facilitar medidas que proporcionem ações preventivas. Ademais, poderá ser um importante instrumento para reforçar a necessidade de ações multidisciplinares nas equipes que tratam os referidos pacientes, fatos estes que reforçam a realização do presente estudo.

1.4 Objetivos

1.4.1 *Objetivo Geral*

Identificar fatores de risco da ONMB em pacientes oncológicos submetidos à terapia com bisfosfonatos endovenoso.

1.4.2 *Objetivos Específicos*

1. Identificar características demográficas (idade, gênero, raça);
2. Classificar a doença de base quanto ao tipo de neoplasia;
3. Verificar as medicações utilizadas em associação ao BFs;
4. Determinar tipo e tempo de uso dos BFs utilizados;
5. Identificar fatores de risco bucais e gerais.

2 MÉTODOS

2.1 Considerações Bioéticas

Esta pesquisa foi submetida à análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFPE), que concedeu parecer favorável ao seu desenvolvimento CAEE: 58611516.7.0000.5208.

As informações relatadas se limitaram única e exclusivamente, à expressão dos resultados conforme os objetivos propostos, sempre respeitando e seguindo os princípios éticos, segundo a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos.

2.2 Tipo e Localização do Estudo

Trata-se de um estudo descritivo de delineamento transversal. A coleta foi realizada no período de Setembro de 2016 a Dezembro de 2016, no setor de Oncologia do Adulto no Instituto de Medicina Integrada Professor Fernando Figueira (IMIP) e no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP).

2.3 População da Amostra

Participaram do estudo pacientes maiores de 18 anos, diagnosticados com câncer e submetidos à terapia com BFs endovenosos.

2.4 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão adotados foram:

Critérios de Inclusão

- Pacientes adultos, maiores de 18 anos, com diagnóstico de câncer e

submetidos à terapia com BFs endovenosos.

Crêterios de Exclusão

- Paciente em tratamento radioterápico na região da cabeça e pescoço;

2.5 Tamanho e C culo da Amostra

Os procedimentos estatísticos para o cáculo amostral foram realizados com a utiliza o do software com código aberto para estatísticas epidemiológicas *Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health* (OpenEpi), versão 3.01, um intervalo de confiança 95% foi estabelecido. Por serem amostras aleatórias, preconizou-se o efeito de desenho de valor igual a 1.0, com frequência antecipada com propor o de 50% +/- 5%.

O tamanho da popula o baseou-se em informa es da chefia do setor de oncologia que indicou uma média de 100 pacientes oncológicos, por mês, submetendo-se ao tratamento com BFs. Como resultado, determinou-se uma amostra de 80 pacientes de cada hospital, totalizando 160 Pacientes.

2.6 Abordagem dos participantes da pesquisa

Todos os indivíduos selecionados para fazer parte do estudo foram indagados se gostariam de fazer parte da pesquisa após esclarecimento da mesma. Em caso positivo, foi assinado um termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

Os dados foram coletados por um pesquisador e foi garantido o sigilo em rela o   identifica o do paciente, não havendo exposi o individual de informa es. No entanto, têm sido informado previamente ao paciente que os dados da pesquisa poderão ser apresentados de forma consolidada em congressos,

encontros de pesquisa, jornais e/ou revistas científicas do país ou exterior, obedecendo ao Código de Ética Odontológica.

2.7 Coleta de Dados

Foram utilizados dados primários e secundários, onde os primários foram coletados a partir de entrevista e exame clínico dos pacientes e os dados secundários coletados através da análise dos prontuários dos mesmos pacientes. Os questionários foram devidamente armazenados em pastas de arquivo específicos, antes e depois da digitação e análise, e mantidos sob a responsabilidade da própria pesquisadora. Os exames intra-orais foram realizados na sala de quimioterapia, sob luz artificial de uma lanterna, e para cada paciente foi utilizado um kit clínico odontológico esterilizado e individualizado. O kit clínico continha um espelho bucal, uma sonda periodontal, uma pinça para algodão e gaze. Após cada exame todo material de exame clínico foi devidamente esterilizado na central de esterilização do Departamento de Odontologia da UFPE, seguindo as recomendações preconizadas para uma adequada biossegurança. O processo foi realizado por uma única examinadora, a pesquisadora, e por um anotador, os quais se submeteram a um treinamento prévio, para manter a consistência dos dados.

2.8 Instrumento de Coleta de Dados

Os dados foram coletados utilizando-se um formulário onde estavam discriminadas questões de múltipla escolha e algumas objetivas (APÊNDICE B). Este formulário foi elaborado com base em revisão de literatura. O formulário constou de uma primeira parte com perguntas referente às características sócio-demográficas (idade, gênero, raça), doença base a ser tratada, presença ou não de metástase, comorbidades pré-existentes, tabagismo, etilismo, tipo de BFs utilizados, e medicações prévias. Na segunda parte foi realizado um exame clínico para verificação de saúde bucal, uso de prótese, histórico recente e necessidade de exodontia, trauma local, doença periodontal e presença de ONMB. Para cada paciente foi preenchido um periograma, no qual constaram dados sobre: índice de

placa visível (Ainamo & Bay, 1975), índice de sangramento (Ainamo & Bay, 1975), profundidade de sondagem (6 sítios por dente), perda de inserção clínica, mobilidade e presença de envolvimento de furca. O diagnóstico de periodontite foi estabelecido segundo Associação Americana de Periodontia (American Academy of Periodontology, 2015; Armitage, 1999). A pesquisadora responsável pela coleta de dados foi previamente calibrada por profissional da área com habilitação para este fim.

2.9 Análise de Dados

Para análise dos dados foi construído um banco no programa EPI INFO, versão 3.5.2, onde foi realizada a validação (dupla digitação para posterior comparação e correções das divergências encontradas). Após a digitação e validação do banco foi feita a exportação para o software SPSS, versão 18, onde foi realizada uma análise para avaliar as características pessoais, as condições médicas pré-existentes, os hábitos dos pacientes, os fatores de risco local e a situação clínica dos pacientes. Foram calculadas as frequências percentuais e construídas as respectivas distribuições de frequência das variáveis qualitativas. A comparação dos percentuais encontrados nos níveis dos fatores qualitativos foi feita pelo teste Qui-quadrado para comparação de proporção. Para as variáveis quantitativas foram calculadas as estatísticas: mínimo, máximo, média e desvio padrão. Todas as conclusões foram tiradas considerando um erro de 5%.

3 RESULTADOS

Os resultados desse trabalho serão apresentados na forma de artigo científico o qual será submetido à revista **Supportive Care in Cancer (Anexo B)**.

3.1 Artigo científico

IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO DE CÂNCER COM BISFOSFONATOS

IDENTIFICATION OF RISK FACTORS FOR OSTEONECROSIS OF JAW IN PATIENTS SUBMITTED TO THE TREATMENT OF CANCER WITH BISPHOSPHONATES

Kelly Meireles Varela¹ • Fabiana Moura da Motta Silveira² • Arnaldo de França Caldas Júnior³ • Gustavo Pina Godoy⁴

¹ Master in Clinical Dentistry through Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife/PE, Brasil.

² Doctor in Dental Public Health through Faculdade de Odontologia de Pernambuco (FOP/UPE), Recife/PE, Brasil.

³ Postdoctoral in Epidemiology in Public Health through University of London, London, United Kingdom.

⁴ Doctor in Oral Pathology through Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife/PE, Brasil.

RESUMO

Objetivo Identificar fatores de risco da osteonecrose dos maxilares em pacientes oncológicos submetidos à terapia com bisfosfonatos. *Métodos* Foi realizado um estudo descritivo de delineamento transversal, com uma amostra de 160 pacientes. Os dados foram coletados a partir da entrevista, exame clínico e análise dos prontuários dos pacientes. Todas as conclusões foram tiradas considerando um erro de 5%. *Resultados* Foi observado que a maioria dos pacientes possuía idade a partir de 60 anos (57,5%), eram do sexo feminino (65,0%), raça não branca (71,9%), submetidos ao tratamento quimioterápico para câncer de mama (50,0%) e apresentavam hipertensão arterial (50,6%). Os pacientes fizeram uso do bifosfonato (pamidronato ou zoledronato) há no máximo dois anos (60,6%). Em relação aos fatores locais apresentavam uso de prótese removível (52,5%) e presença de placa (58,1%). A maioria dos pacientes relatou que não foi encaminhado ao dentista pelo oncologista (83,1%) nem realizou tratamento odontológico preventivo (76,3%). Também foi observado que 5 pacientes (3,1%) apresentavam osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. *Conclusão* Fatores de risco para ONMB tais como sexo, idade, raça, tipo de câncer, presença de biofilme dentale não realização de tratamento odontológico prévio foram encontrados no presente estudo, indicando que os pacientes com câncer que fazem uso de BFs endovenosos devem ser monitorados por equipe odontológica capacitada.

Palavras-chave: Difosfonatos. Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos. Fatores de Risco. Oncologia.

ABSTRACT

Objective To identify risk factors for maxillary osteonecrosis in cancer patients submitted to bisphosphonate therapy. *Methods* A descriptive cross-sectional study was performed with a sample of 160 patients. The data were collected from the interview, clinical examination and analysis of patients records. In the statistical analysis, all conclusions were drawn considering a 5% error. *Results* Most of the patients had more than 60 years old (57.5%), were female (65.0%), non-white race (71.9%), taking chemotherapy treatment for breast cancer (50%), were using the bisphosphonate (pamidronate or zoledronate) for a maximum of two years (60.6%). In relation to the local factors the majority were using denture (52.5%) and had presence of tooth plaque (58.1%). Most patients reported that they were not refer to the dentist by the oncologist (83.1%) nor did they perform preventive dental treatment (76.3%). It was also observed that 5 (3.1%) patients had osteonecrosis of the jaw associated with the bisphosphonate. *Conclusion* Risk factors for ONMB such as gender, age, race, type of cancer, presence of dental plaque and not have perform preventive dental treatment were found in the present study, indicating that cancer patients using intravenous BFs should be monitored by a trained odontology team.

Keywords: Diphosphonates. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. Risk Factors. Medical Oncology.

INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFs) são medicações há muito tempo utilizadas na Medicina, para o tratamento de várias doenças caracterizadas pelo aumento da reabsorção óssea. Os oncologistas utilizam esses medicamentos, que são capazes de se depositarem no osso e inibir a função osteoclástica, como parte do protocolo de tratamento para pacientes com moderada e severa hipercalcemia associada a neoplasia, pacientes com lesões osteolíticas associadas ao câncer de mama e mieloma múltiplo em conjunto com quimioterapia antineoplásica e para lesões osteolíticas originárias de qualquer tumor sólido [1,2].

Com o crescimento da utilização dos BFs e o aumento do tempo de uso desses medicamentos, surgiram os primeiros relatos de complicações associadas à sua utilização [3]. A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB) foi relatada pela primeira vez em 2003 por Marx, quando foram demonstradas 36 lesões ósseas em Mandíbula e/ou Maxila em pacientes que faziam uso de Pamidronato ou Zoledronato, descrevendo as lesões como decorrentes de efeito adverso desconhecido grave [4]. Desde então, a ONMB passou a ser reconhecida como uma entidade com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes que utilizam esse fármaco.

Existem vários fatores de risco para o desenvolvimento de ONMB que podem ser agrupados em fatores demográficos, relacionados aos medicamentos, locais ou sistêmicos. Dentre os fatores locais foram descritos principalmente traumas cirúrgicos, como extração dentária (86% dos casos), implantes dentários, pobre higiene oral, doenças infecciosas orais e trauma ocasionado por próteses removíveis [5,6]. Uma vez iniciada a terapia com BFs, uma rigorosa saúde oral deve ser mantida e todos os pacientes devem ser orientados sobre a necessidade de um acompanhamento clínico odontológico frequente e uma adequação do meio bucal prévia.

O reconhecimento dos fatores de risco é de suma importância, uma vez que poderá facilitar medidas que proporcionem ações preventivas. Ademais, poderá ser um importante instrumento para reforçar a necessidade de ações multidisciplinares nas equipes que tratam os referidos pacientes, condições estas que reforçam a

realização do presente estudo. O objetivo desta pesquisa foi identificar fatores de risco da ONMB em pacientes oncológicos submetidos à terapia com BFs.

MÉTODOS

Esta pesquisa foi submetida à análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFPE), que concedeu parecer favorável ao seu desenvolvimento CAEE: 58611516.7.0000.5208. Trata-se de um estudo descritivo de delineamento transversal, com amostra de 160 pacientes, todos maiores de 18 anos, diagnosticados com câncer e submetidos à terapia com BFs endovenosos. Os critérios de exclusão foram: pacientes em tratamento radioterápico na região da cabeça e pescoço. A coleta foi realizada no período de Setembro de 2016 a Dezembro de 2016, no setor de Oncologia do Adulto do Instituto de Medicina Integrada Professor Fernando Figueira (IMIP) e do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP).

Todos os indivíduos selecionados para fazer parte do estudo foram indagados se gostariam de fazer parte da pesquisa após esclarecimento da mesma. Em caso positivo, foi assinado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os dados foram coletados por um pesquisador e foi garantido o sigilo em relação à identificação do paciente, não havendo exposição individual de informações.

Foram utilizados dados primários e secundários, onde os primários foram coletados a partir de entrevista e exame clínico dos pacientes e os dados secundários coletados através da análise dos prontuários dos mesmos pacientes. Os questionários foram devidamente armazenados em pastas de arquivo específicos, antes e depois da digitação e análise, e mantidos sob a responsabilidade da própria pesquisadora. Os exames intra-orais foram realizados na sala de quimioterapia, sob luz artificial de uma lanterna, e para cada paciente foi utilizado um kit clínico odontológico esterilizado e individualizado. O processo foi realizado por uma única examinadora, a pesquisadora, e por um anotador, os quais se submeteram a um treinamento prévio, para manter a consistência dos dados.

Os dados foram coletados utilizando-se um formulário onde estavam discriminadas questões de múltipla escolha e algumas objetivas. Este formulário foi

elaborado com base em revisão de literatura. O formulário constou de uma primeira parte com perguntas referente às características sócio-demográficas (idade, gênero, raça), doença base a ser tratada, comorbidades pré-existentes, tabagismo, etilismo, tipo de BFs utilizados, e medicações prévias. Na segunda parte foi realizado um exame clínico para verificação de saúde bucal, uso de prótese, histórico recente e necessidade de exodontia, trauma local, doença periodontal e presença de ONMB. Para cada paciente foi preenchido um periograma, no qual constaram dados sobre: índice de placa visível (Ainamo & Bay, 1975), índice de sangramento (Ainamo & Bay, 1975), profundidade de sondagem (6 sítios por dente), perda de inserção clínica, mobilidade e presença de envolvimento de furca. O diagnóstico de periodontite foi estabelecido segundo Associação Americana de Periodontia (American Academy of Periodontology, 2015; Armitage, 1999). A pesquisadora responsável pela coleta de dados foi previamente calibrada por profissional da área com habilitação para este fim.

Para análise dos dados foi construído um banco no programa EPI INFO, versão 3.5.2, onde foi realizada a validação (dupla digitação para posterior comparação e correções das divergências encontradas). Após a digitação e validação do banco foi feita a exportação para o software SPSS, versão 18, onde foi realizada uma análise para avaliar as características pessoais, as condições médicas pré-existentes, os hábitos dos pacientes, os fatores de risco local e a situação clínica dos pacientes. Foram calculadas as frequências percentuais e construídas as respectivas distribuições de frequência das variáveis qualitativas. A comparação dos percentuais encontrados nos níveis dos fatores qualitativos foi feita pelo teste Qui-quadrado para comparação de proporção. Para as variáveis quantitativas foram calculadas as estatísticas: mínimo, máximo, média e desvio padrão. Todas as conclusões foram tiradas considerando um erro de 5%. O teste de Mann Whitney foi utilizado para analisar a relação entre presença de Osteonecrose com variáveis de risco apontadas pela literatura consultada neste trabalho.

RESULTADOS

Cento e sessenta (160) pacientes participaram do estudo, verifica-se que a maioria possui idade acima de 60 anos (57,5%), é do sexo feminino (65,0%), da raça

não branca (71,9%), apresenta o câncer de mama como doença base a ser tratada (50,0%) e possui histórico de câncer na família (64,4%). Observa-se também que o teste de comparação de proporção foi significativo em todos os fatores de característica dos pacientes (p -valor $<0,05$), indicando que o perfil descrito é significativamente o mais prevalente no grupo avaliado (Tabela 1).

Tabela 1 Caracterização dos pacientes selecionados para o estudo.

FATOR AVALIADO	N	%	P-VALOR
Hospital			
IMIP	80	50,0	1,000
HCP	80	50,0	
Idade			
Até 40 anos	13	8,1	<0,001
41 a 59 anos	55	34,4	
60 anos ou mais	92	57,5	
Mínimo-máximo	27-100		-
Média±Desvio padrão	60,5±13,3		-
Gênero			
Masculino	56	35,0	<0,001
Feminino	104	65,0	
Raça			
Branca	45	28,1	<0,001
Não branca	115	71,9	
Doença base a ser tratada			
Câncer de mama	80	50,0	<0,001
Mieloma múltiplo	42	26,3	
Câncer de próstata	26	16,2	
Câncer de pulmão	4	2,5	

Outra	8	5,0	
Histórico de câncer			
Sim	103	64,4	<0,001
Não	56	35,0	
Não relatado	1	0,6	
p-valor do teste Qui-quadrado para comparação de proporção (se p-valor < 0,05 os percentuais dos níveis do fator avaliado diferem significativamente).			

Verifica-se que a maioria dos pacientes não possui as comorbidades, no entanto, na condição avaliada hipertensão (50,6%), segundo o teste de comparação de proporção (p-valor = 0,874), foi verificado que o número de pacientes que possui (49,4%) e que não possui (50,6%) são muito próximos (Tabela 2).

Tabela 2 Caracterização das condições médicas pré-existent

CONDIÇÃO AVALIADA	SITUAÇÃO		P-VALOR
	SIM	NÃO	
Diabetes	32(20,0%)	128(80,0%)	<0,001
Hipertensão	79(49,4%)	81(50,6%)	0,874
Hipotireoidismo	9(5,6%)	151(94,4%)	<0,001
Anemia	38(23,7%)	122(76,3%)	<0,001
Osteopenia	36(22,5%)	124(77,5%)	<0,001
Osteoporose	30(18,7%)	130(81,3%)	<0,001

¹p-valor do teste Qui-quadrado para comparação de proporção (se p-valor < 0,05 os percentuais dos níveis do fator avaliado diferem significativamente).

Observa-se na distribuição dos hábitos de vida dos pacientes que a maioria dos pacientes nunca fumou (71,9%) e não consomiam bebida alcoólica (86,3%). O teste de comparação de proporção foi significativo nas duas variáveis (p-valor menor do que 0,05), indicando que o número de pacientes sem o hábito de fumar e ingerir bebida alcoólica é significativamente maior do que os demais (tabela 3).

Tabela 3 Distribuição dos hábitos dos pacientes.

FATOR AVALIADO	N	%	P-VALOR
Fumo			
Nunca fumou	115	71,9	<0,001
Fumante	17	10,6	
Ex fumante	28	17,5	
Etilismo			
Sim	22	13,7	<0,001
Não	138	86,3	

Todos os pacientes no momento da coleta de dados utilizavam quimioterápicos (100,0%) e a maioria corticóides (93,8%). Apenas um paciente estava fazendo uso de medicação para o tratamento de câncer que é antiangiogênico (Sunitinib) e que também está associada à ONMB. Observa-se que 81,9% dos pacientes utilizavam outras medicações tais como analgésicos e medicamentos para hipertensão, diabetes, hipotireoidismo (tabela 4).

Tabela 4 Medicações utilizadas pelos pacientes durante o tratamento.

MEDICAÇÕES	SITUAÇÃO		P-VALOR
	SIM	NÃO	
Corticóides	150(93,8%)	10(6,2%)	<0,001
Quimioterápicos	160(100,0%)	0(0,0%)	-
Antiangiogênicos	1(0,6%)	159(99,4%)	<0,001
Outras medicações	131(81,9%)	29(18,1%)	<0,001

p-valor do teste Qui-quadrado para comparação de proporção (se p-valor < 0,05 os percentuais dos níveis do fator avaliado diferem significativamente).

Quanto ao tipo de BFs utilizado pelos pacientes é possível observar que 49,4% fizeram uso de pamidronato, enquanto que 43,8% utilizou e zoledronato, isoladamente. Em relação ao tempo de uso do BFs a maioria fazia uso há no

máximo dois anos (60,6%). A maioria dos pacientes relatou que não foi encaminhado ao dentista pelo oncologista (83,1%) nem fez tratamento odontológico (76,3%) antes de iniciar a quimioterapia ou iniciar o uso do BFs (tabela 5).

Tabela 5 Descrição dos Bisfosfonatos utilizados pelos pacientes durante o tratamento oncológico.

FATOR AVALIADO	N	%	P-VALOR
Tipo de Bifosfonato			
Pamidronato	79	49,4	<0,001
Zoledronato	70	43,8	
Pamidronato + Zoledronato	11	6,8	
Tempo de uso do Bifosfonato			
0-2 anos	97	60,6	<0,001
2 -5 anos	51	31,9	
>5anos	12	7,5	
Encaminhamento ao dentista antes de iniciar o tratamento			
Sim	27	16,9	<0,001
Não	133	83,1	
Realização de tratamento Odontológico antes de iniciar o tratamento			
Sim	38	23,7	<0,001
Não	122	76,3	

¹p-valor do teste Qui-quadrado para comparação de proporção (se p-valor < 0,05 os percentuais dos níveis do fator avaliado diferem significativamente).

Observou-se em relação aos fatores de risco locais avaliados, verifica-se que apenas 5,6% (9 casos) apresentaram histórico de exodontia, sendo 55,6% na maxila e com maior frequência na região posterior (77,8%). Quanto à necessidade de exodontia, 27,5% (44 casos) apresentavam essa condição, sendo 50,0% na maxila e 50,0% na mandíbula, com a região posterior das arcadas representando a mais prevalente desta necessidade (79,5%).

Acerca do uso de prótese removível, trauma local por prótese, periodontite, dente com mobilidade, sangramento gengival e presença de placa, as condições mais presentes nos pacientes avaliados foram: uso de prótese removível (52,5%) e presença de placa (58,1%) (tabela 6).

Na pesquisa, durante o exame clínico bucal, foi observado que 5 (3%) dos pacientes apresentavam ONMB. A maioria eram mulheres, acima dos 58 anos, da raça não branca, com de câncer de mama e que faziam uso de BFs endovenoso por mais de 2 anos e área mais afetada foi a região posterior da mandíbula. Os cinco pacientes relataram o surgimento da ONMB após realização de exodontia e apenas dois apresentavam dor em região afetada.

Tabela 6 Distribuição da situação clínica dos pacientes avaliados.

FATOR AVALIADO	SITUAÇÃO		LOCAL		REGIÃO	
	SIM	NÃO	MAXILA	MANDÍBULA	ANTERIOR	POSTERIOR
Histórico de exodontia ¹	9 (5,6%)	151 (94,4%)	5 (55,6%)	4 (44,4%)	2 (22,2%)	7 (77,8%)
Necessidade de exodontia ¹	44 (27,5%)	116 (72,5%)	22 (50,0%)	22 (50,0%)	9 (20,5%)	35 (79,5%)
Uso de prótese Removível	84 (52,5%)	76 (47,5%)				
Trauma local ¹	9 (5,6%)	151 (94,4%)	-	-	-	-
Periodontite ¹	26 (16,2%)	134 (83,8%)	-	-	-	-
Dente com mobilidade ¹	34 (21,2%)	126 (78,8%)	-	-	-	-
Sangramento gengival ¹	31 (19,4%)	129 (80,6%)	-	-	-	-
Placa ¹	93	67	-	-	-	-

	(58,1%)	(41,9%)				
Osteonecrose ¹	5	155	1	4	1	4
	(3,1%)	(96,9%)	(20,0%)	(80,0%)	(20,0%)	(80,0%)

Quando analisada a variável “Tempo de uso do Bifosfonato” e a presença de Osteonecrose, empregando-se o teste de Mann Whitney, observou-se uma relação estatisticamente significativa (0,016), indicando ser o tempo de uso um importante fator de risco para a osteonecrose.

DISCUSSÃO

A utilização dos BFs, e o aumento do tempo de uso desses medicamentos, têm desencadeado diversos casos de complicações associadas à sua administração, como a ocorrência da ONMB em pacientes submetidos ao tratamento do câncer [3].

No presente estudo observou-se que a maioria dos pacientes avaliados apresentaram idade de 60 anos ou mais, eram do sexo feminino, de raça não branca, com câncer de mama e apresentavam histórico de câncer na família. A faixa etária e o gênero encontrados como maioria na pesquisa condiz com os achados da literatura que relata maior prevalência desta complicação na população feminina provavelmente um reflexo da doença subjacente para a qual os agentes estão sendo prescritos (câncer de mama) [7,8].

O tipo de câncer desempenha um papel importante como fator de risco potencial para ONMB. Os dados deste estudo estão de acordo com outros estudos realizados indicando que os pacientes que se submetem ao tratamento contra o câncer da mama, mieloma múltiplo e câncer de próstata são os mais afetados por ONMB [7,9,10]. Um estudo realizado por EID (2014) [11] relatou que o risco dessa complicação ocorrer entre pacientes com câncer varia de 50 a 100 vezes mais principalmente quando expostos ao zolendronato.

As comorbidades entre os pacientes com câncer têm sido associadas a um risco aumentado de ONMB, incluindo anemia (Hemoglobina <10g / dL), hipertensão, diabetes, osteopenia e osteoporose [6,8,12]. A maioria dos pacientes no presente

estudo não apresentou comorbidades, no entanto, a variável hipertensão foi a mais encontrada, provavelmente, devido a maioria dos pacientes avaliados apresentaram idade de 60 anos ou mais, sendo assim, mais propensos a desenvolver hipertensão arterial.

Em relação aos hábitos de vida considerados relevantes no contexto da ONMB, a maioria dos pacientes deste estudo relatou não ter antecedente tabagista e nem o hábito de consumir bebidas alcoólicas. No entanto, estudos relataram que o tabagismo é um fator de risco significativo para a ONM. Na cavidade oral, agentes carcinogênicos do fumo atrasam a cicatrização de feridas e pioram a doença periodontal, como também promovem alterações epiteliais que podem gerar alterações neoplásicas (atipia celular). A nicotina no fumo também pode causar aumento da vasoconstrição no osso, conduzindo a estados isquêmicos que podem estar subjacentes à fisiopatologia da ONMB [12-15].

Várias drogas para tratamento do câncer podem induzir ONMB e algumas delas são comumente usadas em associação com os BFs. Destacam-se os corticoides, talidomida, vincristina, ciclofosfamida e metotrexato, as quais têm efeitos antiangiogênicos, como inibição do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e do fator de crescimento fibroblástico predispondo o paciente à ONMB [13]. No presente estudo, todos os pacientes avaliados eram pacientes com câncer que estavam fazendo uso de quimioterápicos e quase todos de corticoides. Em estudo realizado por Saad et al (2006) [16] relataram que os efeitos imunossupressores dos corticosteróides podem retardar a cicatrização e alterar a microflora oral, aumentando assim o risco de infecção oral e ONMB.

Em 2014 a Associação Americana dos Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMR) fez uma atualização das medicações relacionadas com a ONMB e dentre as medicações utilizadas no tratamento para câncer que são antiangiogênicas ou alvos do VEGF destacam-se o Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab e Sirolimus. [10, 17]. Essas medicações quando administradas em adição aos medicamentos anti-reabsortivos, estão associados a um maior risco de ONM. [5,18-20]. Na presente pesquisa observou-se que apenas um paciente fazia uso do Sunitinib para o tratamento de câncer, a baixa quantidade de pacientes que faziam uso dessas

medicações deve-se a necessidade de ação judicial por parte dos pacientes tendo em vista o alto custo da medicação.

Em relação ao tipo de BFs, a maioria dos pacientes da pesquisa usava apenas um tipo de BFs endovenoso, pamidronato ou zoledronato. De acordo com a AAOMR, os BFs inibem a diferenciação e a função dos osteoclastos e aumentam a apoptose, levando à diminuição da reabsorção e remodelação óssea. Além disso, experimentos in vitro demonstram uma redução na angiogênese em resposta ao pamidronato e zoledronato contribuindo para o surgimento da ONMB [10]. Em um estudo realizado por Choi (2007) [21] foi verificado que a inibição da angiogênese pelo pamidronato foi uma das razões para a falta de reparo ósseo. Em quatro semanas foram observados tecidos com poucas estruturas vasculares e, com oito semanas, tecidos muito fibrosos e avasculares. O pamidronato também tem inibição direta sobre os osteoclastos e isso dificulta a renovação óssea e a revascularização. A formação inicial de osso não foi diferente entre os grupos, porém foi mais lenta nos grupos tratados com pamidronato.

Esses BFs são os mais potentes e a meia vida no plasma é de poucas horas, mas no osso, podem durar cerca de 10 anos. Dessa forma metabolismo ósseo dos pacientes pode ser afetado por vários anos após a terapia farmacológica ter cessado [6,18]. Portanto, pacientes que fazem ou fizeram uso de BFs devem participar de um rigoroso protocolo de prevenção de ONMB.

A duração da terapia com BFs também é um fator importante. Vários estudos verificaram que, quanto mais longa, maior o risco para o desenvolvimento de ONMB [5-10]. Em um estudo foi observado que a incidência de ONMB aumenta em 1,5% entre pacientes tratados por 4-12 meses e em 7,7% nos pacientes tratados com BFs durante 37 a 48 meses [20]. A média de ocorrência de ONMB nos pacientes em tratamento com ácido zoledrônico é de 16 meses; nos tratados com pamidronato é de 34 meses; e com BFs orais, de 54 meses [10]. Em outro estudo os pacientes com câncer expostos ao zolendronato, a incidência de ONMB em desenvolvimento foi, respectivamente, 0,5 e 0,8% a 1 ano, 1,0 e 1, 8% aos 2 anos e 1,3 e 1,8% aos 3 anos [12,22]. No presente estudo, a maioria fazia uso de BFs há no máximo dois anos (60,6%), no entanto, os que desenvolveram a doença utilizavam a medicação por mais de dois anos.

Entre os pacientes com ONMB, a extração dentária é o fator de risco mais comum, e em um estudo realizado por Hoff (2008) [8], foi verificado que pacientes que fazem uso de BFs e são submetidos à cirurgia dento-alveolares apresentam risco 53 vezes maior de adquirir ONMB quando comparados aos pacientes que não realizaram exodontia durante o período de tratamento com BFs. No estudo de Woo (2006) [20] mais de 60% dos casos ocorrem depois de cirurgias dentoalveolares e outros 40% são provavelmente relacionados à infecção, trauma dentário e outros traumas físicos. Nesta pesquisa a porcentagem de pacientes com câncer submetidos ao uso de BFs que apresentaram histórico de exodontia e trauma local foi pequena, no entanto, mais de um terço dos pacientes tinham necessidade de exodontia devido a presença de dente com mobilidade severa ou presença de resto radicular. Este dado apresentado é preocupante uma vez que esses pacientes continuam fazendo uso do BFs e correm o risco de desenvolver ONMB devido à perda futura desses elementos dentários.

É importante ressaltar que os benefícios do tratamento com BFs para pacientes com câncer são inegáveis para estabilizar a patologia óssea, prevenir fraturas e aumentar a sobrevida desses pacientes [23]. No entanto, é de suma importância que haja prevenção para ONMB nesses pacientes, principalmente àqueles que fazem uso de Pamidronato e Zolendronato. A presença de ONMB complica o manejo oncológico, nutricional e bucal dos pacientes afetados, portanto, estes devem ser orientados quanto a possibilidade de desenvolver a doença e a necessidade de avaliação odontológica prévia [5].

A literatura aponta que fatores de risco locais, tais como má higiene bucal, doença periodontal e trauma local relacionado às próteses dentárias, aumentam o risco de ONMB. A contribuição destas condições para o risco de ONMB não deve ser subestimada [16]. Na presente pesquisa foi observado que a maioria dos pacientes utilizava prótese removível. As úlceras decorrentes do uso de próteses podem ser uma porta para invasão da flora oral no osso [8]. Vahtsevanos (2009) [22] realizou estudo em que os pacientes que usam próteses dentárias tiveram duas vezes mais risco para o desenvolvimento da ONMB.

É importante ressaltar que a maioria dos pacientes desta pesquisa relatou que não foi encaminhado ao dentista pelo oncologista (83,1%) nem fez tratamento

odontológico (76,3%) antes de iniciar a quimioterapia ou iniciar o uso do BFs. Medidas preventivas iniciadas antes do começo da terapia com BFs reduz a incidência de ONMB em pacientes com câncer. O protocolo preventivo deve incluir: avaliação odontológica (exame clínico e radiográfico) antes ou logo após iniciar o tratamento com BFs, remoção de focos de infecção e fatores traumáticos ocasionados por próteses dentárias, rígido controle de higiene oral para evitar infecções e complicações dentárias que possam ocasionar a osteonecrose, esclarecimento do paciente quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento da lesão, consultas frequentes ao cirurgião dentista para monitoramento da condições orais e em caso de procedimento invasivo na boca, o caso deve ser discutido entre o oncologista e o cirurgião dentista [24]. A presença de ONMB complica o manejo oncológico, nutricional e bucal dos pacientes afetados [5].

Dimopoulos et al (2009) [25] analisaram 90 pacientes com mieloma múltiplo que receberam tratamento dentário e cuidados preventivos da boca, antes de receber o ácido zoledrônico. Quando comparado com um grupo que não tinha recebido quaisquer intervenções dentárias anteriores, os pesquisadores descobriram que o grupo que havia se submetido às ações preventivas apresentou uma redução três vezes menor na incidência para ONMB. Da mesma forma, Ripamonti et al (2009) [24] encontraram uma menor incidência de ONMB em pacientes com tumores sólidos que receberam tratamento dentário preventivo antes de iniciar o BFs, quando comparado a um grupo que não recebeu esses cuidados.

Na pesquisa, durante o exame clínico bucal, foi observado que 5 (3%) dos pacientes apresentavam ONMB. Essa incidência está de acordo com os achados observados em estudo realizado na Universidade de Maryland com 340 pacientes com câncer onde foram encontrados 11 (3%) casos de ONMB, e um outro estudo realizado na Universidade de Toronto com 655 pacientes com câncer onde foram identificados 21(3%) casos de ONMB [9].

A maioria dos pacientes encontrados na pesquisa com ONMB eram mulheres, acima dos 58 anos, da raça não branca, com de câncer de mama e que faziam uso de BFs endovenoso por mais de 2 anos. Os cinco pacientes relataram o surgimento da ONMB após realização de exodontia e apenas dois apresentavam dor

em região afetada. Todos os pacientes foram encaminhados ao ambulatório de odontologia dos hospitais onde receberam tratamento e informações sobre a doença.

4 CONCLUSÃO

Fatores de risco para ONMB tais como sexo, idade, raça, tipo de câncer, presença de biofilme dentale não realização de tratamento odontológico prévio foram encontrados no presente estudo, indicando que os pacientes com câncer que fazem uso de BFs endovenosos devem ser monitorados por equipe odontológica capacitada. Esses pacientes devem participar de um rigoroso protocolo de prevenção para ONMB que deve incluir orientações quanto ao risco de desenvolverem a enfermidade, eliminação de focos de infecção, avaliação clínica e imaginológica oral antes de iniciar o tratamento com BFs e consultas odontológicas periódicas. Sem esses cuidados, a possibilidade dessa complicação pode aumentar, levando a atrasos no tratamento e diminuição da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS (artigo científico)

1. Rocha GCMA, Jaguar GC, Moreira CR, Neves EG, Fonseca FP, Pedreira EM (2012) Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients with bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 114 (5): 196-225
2. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, et al (2002) American society of clinical oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 20(17): 3719-3736
3. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL (2004) Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 527-534
4. Lopes A, Chammas R, Iyeyasu H (2013) Oncologia para graduação. Rev. e Ampl (3) São paulo: lemar
5. Miglioratti CA, Casaglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SK (2005) Managing the care of patients with bisphosphonate associated osteonecrosis. *J Amer Dent Assoc* 136 (12): 658-668
6. Peer A, Khamaisi M (2015) Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 94(02): 252-260
7. Kyrgidis A, Konstantinos V, Georgios K, Charalampos A, et al (2008). Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *Amer J Clin Onco* 26(28): 634-638
8. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al (2008) Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* (23): 826
9. Gabbert TI, Hoffmeister BB, Felsenberg, D (2015). Risk factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* (141): 749-758
10. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al (2014). American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication related osteonecrosis of the jaw. 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* (72): 1938-1956
11. Eid A, Atlas J (2014). The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone necrosis. *Oral maxillofacial surg clin n am* (26): 231-37

12. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI (2008). Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 66(4), 625-631.
13. Assoulini D, Chang C, Greenspan A, et al (2002). Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* (32): 94
14. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, et al (2013). Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* (71): 1360-1366
15. World health organization (who) (1987). Oral health surveys: basic methods. 4. Ed. Geneva: orh/epid
16. Saad F, clarke N, Colombel M (2006). Natural history and treatment of bone complications in prostate cancer. *Eur Urol* (49): 29-40
17. Baqai ZH, Sawair FA, Zaid T, Bsoul N, Edwan GA, Almasad JK, et al. (2010). Osteonecrosis of the jaws related to intravenous bisphosphonates: the experience of a jordanian teaching hospital. *Ann R Coll Surg Engl* (92): 89-94
18. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, et al (2005). Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* (23): 8580-8586
19. Henry DH, Costa I, Goldwasser F, et al (2011). Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J clin oncol* (29): 1125
20. Woo SB, Helstein JW, Kalmar JR (2006). Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann intern med* 144 (10): 753-761
21. Choi JY, Kim HJ, Lee YC, Cho BO, Seong HS, Cho M, Kim SG (2007). Inhibition of bone healing by pamidronate in calvarial bony defects. *Oral Surg, Oral Medic, Oral Pathol, Oral Radiol and Endodonto* 103(3): 321-328.
22. Vahtsevanos K, Athanassios K, Verrou E, et al (2009). Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J clin oncol* 27(32): 5356-5362

23. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI, Zoledronate (2008). smoking and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. J Oral Maxillofac Surg, 66: 625-631
24. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al (2009). Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the national cancer institute of milan. Ann Oncol 20:137
25. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, et al (2009). Reduction of osteonecrosis of the jaw (onm) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. Ann Oncol 20:117

REFERÊNCIAS (Dissertação)

1. ROCHA, G.C.M.A. ;JAGUAR, G.C. ;MOREIRA, C.R. ;NEVES, E.G. ;FONSECA, F.P. ;PEDREIRA, E.M. Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients with bisphosphonates. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 114, n. 5S, p. S196S25, 2012.
2. MIGLIORATTI, C.A. ;CASAGLIA, J. ;EPSTEIN, J. ;JACOBSEN, P.L. ;SIEGEL, M.A. ;WOO, S.K. Managing the care of patients with bisphosphonate associated osteonecrosis. **J Amer Dent Assoc**, v. 136, n. 12, p. 658-68, 2005.
3. THUMBIGERE, V. ;TU, L. ;HUCKABAY, S. ;DUDEK, A.Z. ;LUNOS, S. ;BASI, D.L. et al. A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. **Amer J Clin Oncol**, v. 35, n. 04, p. 386-92, 2012.
4. BAQAI, Z.H. ;SAWAIR, F.A. ;ZAID T. ;BSOUL, N. ;EDWAN, G.A. ;ALMASAD, J.K. et al. Osteonecrosis of the jaws related to intravenous bisphosphonates: the experience of a Jordanian teaching hospital. **Ann R Coll Surg Engl**, v. 92, p. 89-94, 2010.
5. FERREIRA, J.C.D ;CASADO, P.L. ;BARBOZA, E. Osteonecrose associada aos Bisfosfonatos na odontologia. **Rev Perio**, v. 17, n. 04, p. 24-30, 2007.
6. MARTINS, M.A. ;GIGLIO, A. ;MARTINS, M.D. ;PAVESI, V.C.S. ;LASCALA, C.A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonats: importante complicação do tratamento oncológico. **Rev. Bras. Hematol**, v.31, n.1, p. , 2009.
7. BERENSON, J.R. ;HILLNER, B.E. ;KYLE, R.A. ;ANDERSON, K. ;LIPTON, A. et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. **J Clin Oncol**, v. 20, n. 17, p. 3719-36, 2002.
8. BURNHAM, T.H. ;WICKERSHAM, R.M. **Drug facts and comparisons**. 57th ed. St. Louis: Wolter Kluwer, p. 336-49, 2003.
9. RUGGIERO, S.L. ;MEHROTRA, B. ;ROSENBERG, T.J. ;ENGROFF, S.L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 62, p. 527-534, 2004.

10. LOPES, A. ;CHAMMAS, R. ;IYEYASU, H. **Oncologia para Graduação**. 3.ed. rev. e ampl. São Paulo: Lemar, 2013.
11. GABBERT, T.I. ;HOFFMEISTER, B. ;FELSENBERG, D. Risk Factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients. **J Cancer Res Clin Oncol**, v. 141, p. 749-58, 2015
12. THUMBIGERE, V. ;MICHALOWICZ, B.S. ;HODGES, J.S. ; TSAI, M.L. ;SWENSON, K. et al. Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. **J Periodontol**, v. 85, p. 226-233, 2014.
13. WESSEL, J. H. ;DODSON, T.B. ;ZAVRAS, A.I. Zoledronate, smoking and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 66, p. 625-631, 2008.
14. PEER, A. ;KHAMAISI, M. Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. **J Dent Res**, v. 94, n. 02, p.252-60, 2015.
15. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Oral health surveys: basic methods. 4. ed. Geneva: ORH/EPID, 1997
16. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J Oral Maxillofac Surg**. 2007;65(3):369-76.
17. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonaterelated exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg** 2005;63(11):1567-75.
18. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K *et al*. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. **Am J Otolaryngol** 2007;28(3):158-63.
19. ADA. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. **J Am Dent Assoc** 2006;137(8):1144-50.
20. Ruggiero SL, Woo SB. Biophosponate-related osteonecrosis of the jaws. **Dent Clin North Am** 2008;52(1):111-28.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO****CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE****MESTRADO EM ODONTOLOGIA****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)**

Convidamos o (a) Sr. (a) _____ para participar como voluntário (a) da pesquisa “Identificação de fatores de risco para osteonecrose dos maxilares em pacientes com câncer submetidos ao uso de bisfosfonatos” , que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) Kelly Meireles Varela, Av. Prof. Moraes Rêgo nº 1235, Cidade Universitária, 1º andar. Fone: (81) 999788541 (kellymv79@gmail.com) e está sob a orientação de: Profº Gustavo Pina Godoy, Telefone: (81) 994215484, e-mail: gruiga@hotmail.com. Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O objetivo dessa pesquisa é identificar fatores de risco da osteonecrose dos maxilares (morte do tecido ósseo causada pela perda temporária ou permanente da irrigação de sangue aos ossos) em pacientes com câncer submetidos ao uso de bisfosfonatos (medicamentos utilizados quando o câncer se espalha para os ossos).

O(a) Sr. (a) passará por um questionário para obtenção de dados sócio-demográficas (idade, gênero, raça), doença base a ser tratada, presença ou não de metástase, condições médicas pré-existente, medicações prévias utilizadas, tipo de bifosfonato utilizado, dose e tempo de uso e história clínica odontológica.

O(a) Sr. (a) passará por um exame clínico para verificação de saúde bucal, serão utilizados espelho bucal, sonda periodontal, pinça para algodão e gaze, todos devidamente esterilizados.

☐ ☐ **RISCOS:**

O trabalho proposto poderá oferecer risco mínimo de constrangimento aos participantes durante aplicação de questionário e exame clínico bucal, porém, o pesquisador terá intenção de tornar o risco minimizado, através de postura e proximidade física ao paciente, preservando o sigilo dos dados informados bem como os obtidos através do exame clínico.

☐ ☐ **BENEFÍCIOS:**

Busca-se atender a necessidade de oferecer achados com respaldo científico para uma proposta de atendimento e monitoração diferenciada dos pacientes com potencial para desenvolver osteonecrose. A contribuição deste estudo, poderá trazer subsídios que fundamentem a instituição de um protocolo preventivo de caráter multidisciplinar para essa complicação nos serviços de oncologia, o qual impactará na qualidade de vida dos pacientes e na continuidade do uso dos bisfosfonatos.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em pastas de arquivo sob a responsabilidade da pesquisadora Kelly Meireles Varela e do Orientador Profº Gustavo Pina Godoy, no endereço acima informado pelo período de mínimo 5 anos.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br)**. Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital de Câncer de Pernambuco- HCP – Tel: 32178005. Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da IMIP – Tel: 2122–4756.

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “Identificação de fatores de risco para osteonecrose dos maxilares em pacientes com câncer submetidos ao uso de bisfosfonatos”, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim

como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante:

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar

NOME: _____

NOME: _____

ASSINATURA: _____

ASSINATURA: _____

APÊNDICE B – FICHA CLÍNICA

Lista de Checagem

“IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO DE CÂNCER COM BISFOSFONATOS”.

FORMULÁRIO Nº _____

Pesquisador: _____ Data: _____/____/____

Etiqueta do paciente

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Registro: _____

Idade: _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes adultos maiores de 18 anos com diagnóstico de câncer e submetidos ao uso de bisfosfonatos SIM () NÃO ()

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Paciente em tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço:

SIM () NÃO ()

Dados do Paciente

I.D: _____

Telefones: _____

Registro

Hospitalar: _____

Data de Nascimento: _____ / _____ / _____ Idade: _____ anos

Gênero: () Masculino () Feminino

Raça: () branca () negra () parda () amarela () indígena () não relatado

Data do diagnóstico do câncer: _____

Doença base a ser tratada

Tipo: () câncer de mama () câncer de próstata () câncer de pulmão () mieloma múltiplo Outros: _____

Presença de Metástase Óssea: () sim () não () não relatado

Paciente em tratamento radioterápico: () sim () não () não relatado

Em qual região: _____

Histórico de câncer na família: () sim () não () não relatado

Condições Médicas Pré-Existentes

Diabetes: () sim () não () não relatado

Hipertensão: () sim () não () não relatado

Hipotireoidismo: () sim () não () não relatado

Anemia: () sim () não () não relatado

Fumante: () sim () não () não relatado

Pacote por dia?: _____

Há quanto tempo? _____

Etilismo: () sim () não () não relatado

Medicações Prévias (esquemas de quimioterapia):

ATUALMENTE _____

Tipo de Bifosfonato usado no hospital:

() Pamidronato () Zoledronato

Droga/Uso: _____

Início do uso do Bifosfonato: _____

Usou algum tipo de bifosfonato antes?

() sim Qual? _____

() não () não relatado

Foi encaminhado ao dentista ao Dentista antes de iniciar o uso?

() sim () não () não relatado

Fez tratamento Odontológico antes de iniciar o uso?

() sim () não () não relatado

Fatores de Risco Local

Uso de prótese: () Não usa () Uma Prótese Fixa () Mais de uma
 Prótese Fixa () Prótese Parcial Removível () Prótese
 Fixa + Removível () Prótese Total

Histórico recente de exodontia () sim () não Qual
 dente? _____

Necessidade de exodontia () sim () não Qual
 dente? _____

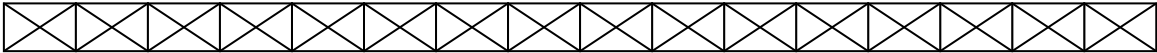
Trauma Local () sim () não
 Onde? _____

Presença de lesão em mucosa oral () sim () não

Qual? _____

Local? _____

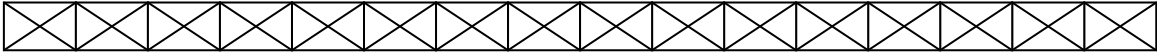
SANGRAMENTO: Faces_____ %_____



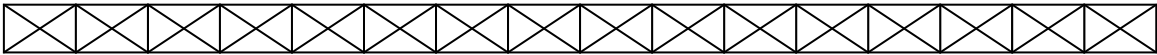
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38



PLACA: Faces_____ %_____

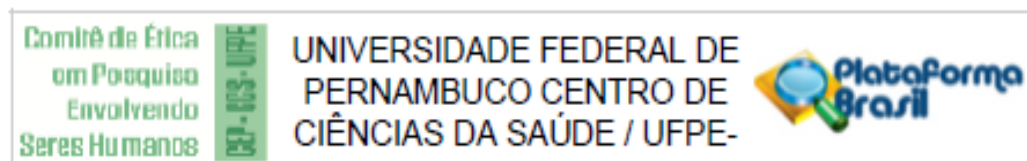


18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38



ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO DE CÂNCER COM

Pesquisador: KELLY MEIRELES VARELA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58611516.7.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.673.544

Apresentação do Projeto:

A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB) é uma complicação que pode ocorrer em pacientes que fizeram uso de bisfosfonato durante o tratamento oncológico. Os fatores de risco que influenciam no desenvolvimento da osteonecrose estão relacionados com o tipo e dose dos bisfosfonatos, duração da terapia, fatores demográficos, sistêmicos e locais, dentre outros.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar fatores de risco da osteonecrose dos maxilares em pacientes oncológicos submetidos ao uso de bisfosfonato.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O trabalho proposto oferece riscos mínimos aos participantes, visto que consiste apenas de exame intraoral e da aplicação de um questionário.

Benefícios:

Oferecer achados com respaldo científico para uma proposta de atendimento e monitoração diferenciada dos pacientes com potencial para desenvolver osteonecrose

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600

UF: PE **Município:** RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

**Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-**



Continuação do Parecer: 1.673.544

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Verifica-se que o local do Estudo Setor de Oncologia do Adulto no Instituto de Medicina Integrada Professor Fernando Figueira – IMIP e Hospital do Câncer de

Pernambuco – HCP. Desenho do estudo Será realizado um estudo de coorte prospectiva em pacientes oncológicos submetidos ao uso de bisfosfonatos no Instituto de Medicina Integrada Professor Fernando Figueira – IMIP e Hospital do Câncer de Pernambuco – HCP com o propósito de identificar os mais frequentes fatores de risco para osteonecrose dos maxilares nesses pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram considerados adequados.

Recomendações:

S/recomendação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.673.544

O CEP/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_774055.pdf	11/08/2016 13:20:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoKellymeireles.doc	11/08/2016 13:20:27	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	termo_confide.jpg	11/08/2016 12:56:14	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	Autorizacao_dados_HCP.jpg	11/08/2016 12:55:51	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	Autorizacao_dados_IMIP.jpg	11/08/2016 12:55:26	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	carta_HCP.jpg	11/08/2016 12:54:52	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	carta_imip.jpg	11/08/2016 12:54:17	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	curriculo_gustavo.pdf	11/08/2016 12:53:56	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	curriculo_fabiana.pdf	11/08/2016 12:53:32	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	curriculo_romulo.pdf	11/08/2016 12:53:07	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	curriculo_kelly.pdf	11/08/2016 12:52:33	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	11/08/2016 12:52:08	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	11/08/2016 12:51:31	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

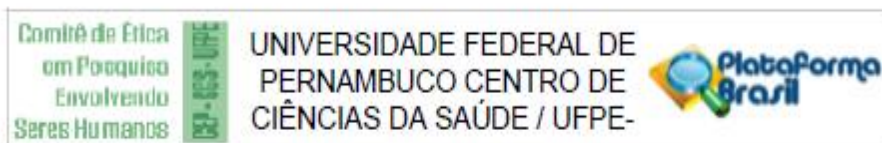
CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.573.544

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RECIFE, 11 de Agosto de 2016

Assinado por:
Gisele Cristina Sena da Silva Pinho
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br

**SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO DE CÂNCER COM

Pesquisador: KELLY MEIRELES VARELA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58611516.7.3002.5205

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.725.603

Apresentação do Projeto:

A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB) é uma complicação que pode ocorrer em pacientes que fizeram uso de bisfosfonato durante o tratamento oncológico. Os fatores de risco que influenciam no desenvolvimento da osteonecrose estão relacionados com o tipo e dose dos bisfosfonatos, duração da terapia, fatores demográficos, sistêmicos e locais, dentre outros. A ONMB afeta a qualidade de vida do paciente e seu tratamento é bastante complexo, portanto, a prevenção é fundamental. Em função disso, médicos e cirurgiões-dentistas devem estar atentos a este problema e trabalhar de forma multidisciplinar, favorecendo o diagnóstico precoce e a prevenção de novos casos em potencial. As orientações aos pacientes com maior risco de desenvolver osteonecrose induzida por bisfosfonato são fundamentais. Os oncologistas devem encaminhar os pacientes para que façam avaliação odontológica prévia e mantenham saúde oral. O protocolo preventivo deve incluir avaliação clínica e radiológica oral antes de o tratamento com bisfosfonatos ser iniciado, para eliminar focos de infecção, seguido de consultas odontológicas

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.040-000

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3217-8005

Fax: (81)3217-8005

E-mail: cep@hcp.org.br

**SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC**



Continuação do Parecer: 1.725.603

periódicas para eliminar possíveis fatores traumáticos e orientação aos pacientes quanto ao risco de desenvolverem ONMB. O presente estudo será elaborado visando identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares em pacientes oncológicos submetidos ao tratamento com bisfosfonatos em hospitais de referência no estado de Pernambuco. Dessa forma, busca-se atender a necessidade de oferecer achados com respaldo científico para uma proposta de atendimento e monitoração diferenciada dos pacientes com potencial para desenvolver osteonecrose. Ressalta-se a contribuição deste estudo, que poderá trazer subsídios que fundamentem a instituição de um protocolo preventivo de caráter multidisciplinar para essa complicação nos serviços de oncologia, o qual impactará na qualidade de vida dos pacientes e na continuidade do uso dos bisfosfonatos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Identificar fatores de risco da osteonecrose dos maxilares em pacientes oncológicos submetidos ao uso de bisfosfonato.

Objetivos Específicos

Em pacientes oncológicos submetidos ao uso de bisfosfonato serão investigadas as seguintes informações:

1. Identificar as características sócio-demográficas (idade, gênero, raça) dos pacientes acometidos;
2. Classificar a doença de base quanto ao tipo de neoplasia, tempo da doença e presença de metástase;
3. Verificar medicações utilizadas em associação ao bisfosfonato;
4. Determinar tipo, dose e tempo de uso dos bisfosfonatos a serem utilizados;
5. Identificar fatores de risco bucais e gerais na amostra estudada;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

trabalho proposto poderá oferecer risco mínimo de constrangimento aos participantes durante

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.040-000

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3217-8005

Fax: (81)3217-8005

E-mail: cep@hcp.org.br

**SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC**



Continuação do Parecer: 1.725.603

aplicação de questionário e exame clínico bucal, porém, o pesquisador terá intenção de tomar o risco minimizado, através de postura e proximidade física ao paciente, preservando o sigilo dos dados informados bem como os obtidos através do exame clínico.

Benefícios:

Busca-se atender a necessidade de oferecer achados com respaldo científico para uma proposta de atendimento e monitoração diferenciada dos pacientes com potencial para desenvolver osteonecrose. A contribuição deste estudo, poderá trazer subsídios que fundamentem a instituição de um protocolo preventivo de caráter multidisciplinar para essa complicação nos serviços de oncologia, o qual impactará na qualidade de vida dos pacientes e na continuidade do uso dos bisfosfonatos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é interessante e relevante. Verifica-se que o estudo será realizado no IMIP e HCP, com pacientes oncológicos. Será um estudo de corte transversal, podendo evoluir para coorte prospectivo. Visa identificar os fatores de risco da osteonecrose dos maxilares em pacientes submetidos a tratamento de câncer com bisfosfonatos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram considerados adequados;
Folha de rosto da UFPE, carimbada e assinada;
TCLE conforme exigências;
Parecer consubstanciado da UFPE, com aprovação, datado de agosto de 2016;
Termo de compromisso e confidencialidade, de acordo;
Autorização de uso de dados do HCP, de acordo;
Autorização de uso de dados do IMIP, de acordo;
Carta de anuência do HCP, de acordo;
Carta de anuência do IMIP, de acordo;
Orçamento e cronograma estão de acordo com exigido;
Instrumentos de coleta de dados estão de acordo com exigido.

Recomendações:

Recomendamos que o pesquisador acrescente no TCLE as informações do CEP/HCP;
Recomendamos acrescentar na Plataforma Brasil os instrumentos de coleta de dados

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597		
Bairro: Santo Amaro		CEP: 50.040-000
UF: PE	Município: RECIFE	
Telefone: (81)3217-8005	Fax: (81)3217-8005	E-mail: cep@hcp.org.br

**SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC**



Continuação do Parecer: 1.725.603

separadamente, pois eles constam apenas no projeto.

Especificar nos objetivos o que realmente quer abordar na pesquisa. Quer reafirmar o protocolo existente?

Quer identificar se os riscos são explicados ao paciente?

Definir o que quer quando fala de fatores de riscos para o desenvolvimento da ONMB. Seu objetivo é o esclarecimento do paciente sobre esses fatores de risco?

Não fica claro, quando lemos o que você escreve nas introdução e os objetivos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está aprovado para iniciar coleta de dados nesta instituição, mas antes o pesquisador principal deverá seguir as recomendações descritas acima.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_774055.pdf	11/08/2016 13:20:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoKellymeireles.doc	11/08/2016 13:20:27	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_774055.pdf	11/08/2016 12:57:32		Aceito
Outros	termo_confide.jpg	11/08/2016 12:56:14	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	Autorizacao_dados_HCP.jpg	11/08/2016 12:55:51	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	Autorizacao_dados_IMIP.jpg	11/08/2016 12:55:26	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	carta_HCP.jpg	11/08/2016 12:54:52	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	carta_imip.jpg	11/08/2016 12:54:17	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	curriculo_gustavo.pdf	11/08/2016 12:53:56	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	curriculo_fabiana.pdf	11/08/2016 12:53:32	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	curriculo_romulo.pdf	11/08/2016 12:53:07	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	curriculo_kelly.pdf	11/08/2016 12:52:33	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE.doc	11/08/2016	KELLY MEIRELES	Aceito

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.040-000

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3217-8005

Fax: (81)3217-8005

E-mail: cep@hcp.org.br

**SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC**



Continuação do Parecer: 1.725.603

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	12:52:08	VARELA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	11/08/2016 12:51:31	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 14 de Setembro de 2016

**Assinado por:
ISABEL CRISTINA LEAL
(Coordenador)**

Endereço: Av. Cruz Cabugã, 1597

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.040-000

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3217-8005

Fax: (81)3217-8005

E-mail: cep@hcp.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO DE CÂNCER COM

Pesquisador: KELLY MEIRELES VARELA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58811516.7.3001.5201

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.747.597

Apresentação do Projeto:

Trata-se a princípio de um estudo de corte transversal para conclusão de mestrado em odontologia e que poderá ser readequado metodologicamente em caso de possível aprovação da pesquisadora principal no processo seletivo de Doutorado em Odontologia pela Universidade Federal de Pernambuco. Tal readequação consistirá provavelmente em tornar o estudo uma coorte prospectiva.

O tamanho da amostra é de 128 participantes

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar fatores de risco da osteonecrose dos maxilares em pacientes oncológicos submetidos ao uso de bisfosfonato.

Objetivo Secundário:

Em pacientes oncológicos submetidos ao uso de bisfosfonato serão investigadas as seguintes informações: 1. Identificar as características sócio-demográficas (idade, gênero, raça) dos pacientes acometidos; 2. Classificar a doença de base quanto ao tipo de neoplasia, tempo da doença e presença de metástase; 3. Verificar medicações utilizadas em associação ao bisfosfonato; 4.

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-550

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -



Continuação do Parecer: 1.747.507

Determinar tipo, dose e tempo de uso dos bisfosfonatos a serem utilizados; 5. Identificar fatores de risco bucais e gerais na amostra estudada;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

trabalho proposto poderá oferecer risco mínimo de constrangimento aos participantes durante aplicação de questionário e exame clínico bucal, porém, o pesquisador terá intenção de tornar o risco minimizado, através de postura e proximidade física ao paciente, preservando o sigilo dos dados informados bem como os obtidos através do exame clínico.

Benefícios:

Busca-se atender a necessidade de oferecer achados com respaldo científico para uma proposta de atendimento e monitoração diferenciada dos pacientes com potencial para desenvolver osteonecrose. A contribuição deste estudo, poderá trazer subsídios que fundamentem a instituição de um protocolo preventivo de caráter multidisciplinar para essa complicação nos serviços de oncologia, o qual impactará na qualidade de vida dos pacientes e na continuidade do uso dos bisfosfonatos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Adequada. Preenche os critérios da bioética. Os critérios de inclusão e exclusão estão bem definidos. Os orientadores tem experiência na área. Se comprometem a iniciar a coleta só após a aprovação pelos CEPs.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão adequados. O termo de consentimento está na folha timbrada da UFPE onde a mestranda faz o mestrado na área de odontologia. Está adequado.

Recomendações:

Não

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
Bairro: Boa Vista CEP: 50.070-550
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 Fax: (81)2122-4782 E-mail: comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -



Continuação do Parecer: 1.747.597

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_774055.pdf	11/08/2016 13:20:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoKellymeireles.doc	11/08/2016 13:20:27	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_774055.pdf	11/08/2016 12:57:32		Aceito
Outros	termo_confide.jpg	11/08/2016 12:56:14	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	Autorizacao_dados_HCP.jpg	11/08/2016 12:55:51	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	Autorizacao_dados_IMIP.jpg	11/08/2016 12:55:26	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	carta_HCP.jpg	11/08/2016 12:54:52	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	carta_imip.jpg	11/08/2016 12:54:17	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	curriculo_gustavo.pdf	11/08/2016 12:53:56	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	curriculo_fabiana.pdf	11/08/2016 12:53:32	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	curriculo_romulo.pdf	11/08/2016 12:53:07	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Outros	curriculo_kelly.pdf	11/08/2016 12:52:33	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	11/08/2016 12:52:08	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	11/08/2016 12:51:31	KELLY MEIRELES VARELA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 27 de Setembro de 2016

Assinado por:

Gláucia Virgínia de Queiroz Lins Guerra
(Coordenador)

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

CEP: 50.070-550

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2122-4756

Fax: (81)2122-4782

E-mail: comitedeetica@imip.org.br

ANEXO B – NORMAS DA REVISTA *Supportive Care in Cancer*

30/09/13

Supportive Care in Cancer



www.springer.com

Medicina - Oncology & Hematology | Supportive Care in Cancer



Supportive Care in Cancer

Editor-in-Chief: Fred Ashbury
 Editor-in-Chief Emeritus: H.-J. Senn

ISSN: 0941-4355 (print version)
 ISSN: 1433-7339 (electronic version)

Journal no. 520

Instructions for Authors

Instructions for Authors

ARTICLE TYPES

- Original Articles – word limit 3500 words, 45 references, no more than six figures/tables.
- Review Articles – generally solicited by the editors but unsolicited proposals containing an abstract and outline can be sent to the editors for consideration. The word limit for Review Articles is up to 4,000 words, excluding figures, charts, references, abstract.
- Letter to the Editor – SCC occasionally accepts letters to the editor pertaining to articles published in the Journal. These should not exceed 1000 words and will be passed to the authors of the article to which the comment applies to solicit a response.

REVIEW PROCEDURE

All manuscripts undergo strict peer review. Manuscripts are initially considered by the Editor-in-Chief. Any manuscript that does not meet the general criteria of the journal, e.g.

- relevance to the aims of the journal with the topic being of overall general interest
- sufficiently original and contributing to the advancement of the field,
- clearly written with appropriate study methods, well-supported data and conclusions which are supported by the data

will be returned to the author without review.

All other submitted manuscripts are assigned to an Associate Editor who will manage the external peer review process and editorial decision. The Journal encourages authors to recommend individuals who could be considered as reviewers, providing the editorial office with full names and contact details. Authors are also given the opportunity to request the exclusion of a specific reviewer. In this case, authors should provide justification for their request.

Each manuscript is reviewed by a minimum of two expert referees who will provide unbiased, critical and independent assessment of the submission. The (corresponding) author is

30/09/13

Supportive Care in Cancer

notified by email of the editorial decision, which will include any applicable criticisms and comments from the reviewers and managing editor. The decision to accept with/without revision or otherwise, will be made by the Editor-in-Chief based on the critical assessments of the experts.

Manuscripts which are returned to the authors for minor or major modifications should be resubmitted online within one or three months, respectively; otherwise, they will be considered withdrawn. Normally, revised manuscripts are reassessed by the same reviewers to determine if the authors have satisfactorily addressed their criticisms and comments. Depending upon this evaluation, the manuscript may be accepted or rejected. Any questions or concerns regarding the editorial decision on a manuscript must be submitted directly to the editorial office within 3 months.

Confidentiality

All manuscripts are treated by the assigned reviewers as privileged and confidential information. Reviewers may request advice from another party, subject to the general principles of confidentiality and permission of the managing editor. Reviewers' comments are not published or made available publicly except with the prior written permission of the reviewer, author and editor. However, reviewers' comments are shared with the other reviewers of the same paper, and reviewers will be notified of the editor's decision. The reviewers' identity remains anonymous. All reviewers are asked to disclose any potential conflict that could influence their opinions of manuscripts, prior to review of manuscript.

MANUSCRIPT PREPARATION

We urge authors to follow the guidelines for authors to speed up the review and publication process.

All manuscripts are subject to copyediting upon acceptance, however, authors are asked to ensure that manuscripts from non-native English language speakers should have the language and grammar checked by a native speaker or a professional agency. Poorly written articles cannot be reviewed and will be returned to the authors.

- Authorship Criteria and Contributions

All listed authors should have seen and approved the final version of the manuscript.

All authors of accepted articles must sign an authorship form affirming that they have met all three of the following criteria for authorship, thereby accepting public responsibility for appropriate portions of the content:

1. substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data;
2. drafting the article or revising it critically for important intellectual content;
3. approval of the version to be published and all subsequent versions.

If authorship is attributed to a group (such as for multi-center trials), the group must designate one or more individuals as authors or members of a writing group who meet full authorship criteria and who accepts direct responsibility for the manuscript.

Other group members who are not authors should be listed in the Acknowledgment section of the manuscript as participating investigators.

Individuals who do not meet the criteria for authorship but who have made substantial, direct contributions to the work (e.g., purely technical help, writing assistance, general or financial or material support) should be acknowledged in the

30/09/13

Supportive Care in Cancer

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

- Purpose (stating the main purposes and research question)
- Methods
- Results
- Conclusions

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

STRUCTURED ABSTRACT

Authors are asked to state the relevance of their manuscript to inform research, policies and/or programs.

TEXT

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.

Use italics for emphasis.

Use the automatic page numbering function to number the pages.

Do not use field functions.

Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.

Use the table function, not spreadsheets, to make tables.

Use the equation editor or MathType for equations.

Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

LaTeX macro package (zip, 182 kB)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

30/09/13

Supportive Care in Cancer

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section before the reference list. The names of funding organizations should be written in full.

SCIENTIFIC STYLE

- Please always use internationally accepted signs and symbols for units (SI units).
- Genus and species names should be in italics.
- Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.

REFERENCES

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. doi: 10.1007/s00421-008-0955-8

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of "et al" in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 341:325-329

Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. doi:10.1007/s001090000086

Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

Online document

30/09/13

Supportive Care in Cancer

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb.
<http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007
 Dissertation
 Trent JW (1975) Experimental acute renal failure. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

www.issn.org/2-22661-LTWA-online.php

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

EndNote style (zip, 2 kB)

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file spbasic.bst which is included in Springer's LaTeX macro package.

TABLES

All tables are to be numbered using Arabic numerals.

Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.

Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.

Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

ARTWORK AND ILLUSTRATIONS GUIDELINES

For the best quality final product, it is highly recommended that you submit all of your artwork – photographs, line drawings, etc. – in an electronic format. Your art will then be produced to the highest standards with the greatest accuracy to detail. The published work will directly reflect the quality of the artwork provided.

Electronic Figure Submission

Supply all figures electronically.

Indicate what graphics program was used to create the artwork.

For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MS Office files are also acceptable.

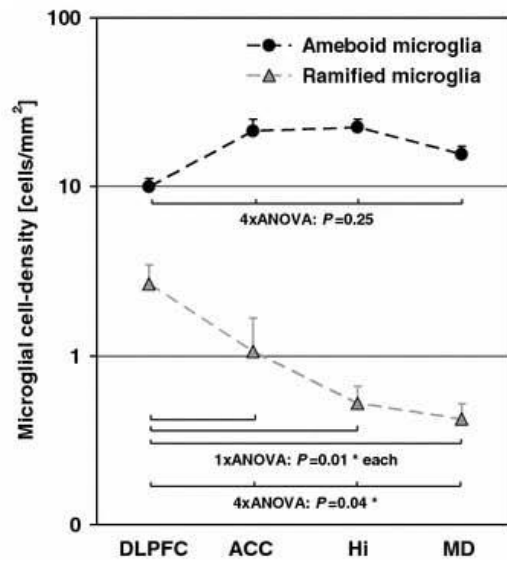
Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line Art

3009/13

Supportive Care in Cancer



Definition: Black and white graphic with no shading.

Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.

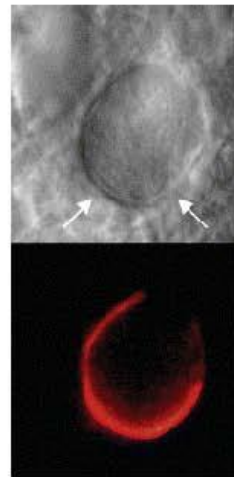
All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.

Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.

Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art

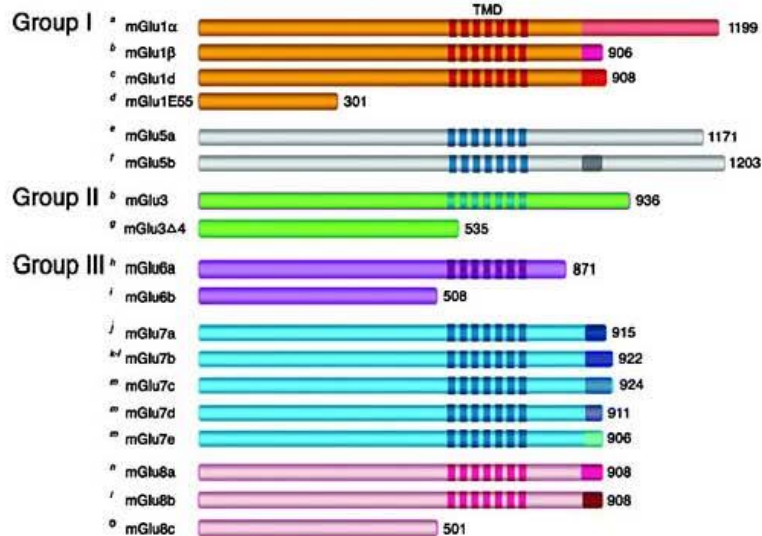
- Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.
- If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.
- Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.



Combination Art

3009/13

Supportive Care in Cancer



- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.
- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

- Color art is free of charge for online publication.
- If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.
- If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.
- Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).

Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).

Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.

Avoid effects such as shading, outline letters, etc.

Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures.

30/09/13

Supportive Care in Cancer

"A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure Captions

Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.

Figure captions begin with the term **Fig.** in bold type, followed by the figure number, also in bold type.

No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.

Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.

Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm.
- For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

- All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)
- Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (color-blind users would then be able to distinguish the visual elements)
- Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

ELECTRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.
- Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.
- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during

30/09/13

Supportive Care in Cancer

downloading.

Audio, Video, and Animations

- Always use MPEG-1 (.mpg) format.

Text and Presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

- Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended.
- If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

Specialized Formats

- Specialized format such as .pdb (chemical), .vrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.
- Refer to the supplementary files as "Online Resource", e.g., "... as shown in the animation (Online Resource 3)", "... additional data are given in Online Resource 4".
- Name the files consecutively, e.g. "ESM_3.mpg", "ESM_4.pdf".

Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

- Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

- The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material
- Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

INTEGRITY OF RESEARCH AND REPORTING

Ethical standards

Manuscripts submitted for publication must contain a statement to the effect that all human studies have been approved by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki. It should also be stated clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study. Details that might disclose the identity of the

30/09/13

Supportive Care in Cancer

subjects under study should be omitted.

The editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned requirements

Conflict of interest

Authors must indicate whether or not they have a financial relationship with the organization that sponsored the research. They should also state that they have full control of all primary data and that they agree to allow the journal to review their data if requested. This note should be added in a separate section before the reference list.

DOES SPRINGER PROVIDE ENGLISH LANGUAGE SUPPORT?

Manuscripts that are accepted for publication will be checked by our copyeditors for spelling and formal style. This may not be sufficient if English is not your native language and substantial editing would be required. In that case, you may want to have your manuscript edited by a native speaker prior to submission. A clear and concise language will help editors and reviewers concentrate on the scientific content of your paper and thus smooth the peer review process.

The following editing service provides language editing for scientific articles in all areas Springer publishes in.

Use of an editing service is neither a requirement nor a guarantee of acceptance for publication.

Please contact the editing service directly to make arrangements for editing and payment.

For Authors from China

文章在投稿前进行专业的语言润色将对作者的投稿进程有所帮助。作者可自愿选择使用Springer推荐的编辑服务,使用与否并不作为判断文章是否被录用的依据。提高文章的语言质量将有助于审稿人理解文章的内容,通过对学术内容的判断来决定文章的取舍,而不会因为语言问题导致直接退稿。作者需自行联系Springer推荐的编辑服务公司,协商编辑事宜。

理文编辑

For Authors from Japan

ジャーナルに論文を投稿する前に、ネイティブ・スピーカーによる英文校閲を希望されている方には、Edanz社をご紹介します。サービス内容、料金および申込方法など、日本語による詳しい説明はエダンズグループジャパン株式会社の下記サイトをご覧ください。

エダンズ グループ ジャパン

For Authors from Korea

영어 논문 투고에 앞서 원어민에게 영문 교정을 받고자 하시는 분들께 Edanz 회사를 소개해 드립니다. 서비스 내용, 가격 및

신청 방법 등에 대한 자세한 사항은 저희 Edanz Editing Global 웹사이트를 참조해 주시면 감사하겠습니다.

Edanz Editing Global

AFTER ACCEPTANCE

Upon acceptance of your article you will receive a link to the special Author Query Application at Springer's web page where you can sign the Copyright Transfer Statement online and indicate whether you wish to order OpenChoice and offprints.

Once the Author Query Application has been completed, your article will be processed and you will receive the proofs.

Open Choice

30/09/13

Supportive Care in Cancer

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer now provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

Springer Open Choice

Offprints

Offprints can be ordered by the corresponding author.

Color illustrations

Publication of color illustrations is free of charge.

Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

Online First

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the printed version, the paper can also be cited by issue and page numbers.

Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution Noncommercial License.

© Springer faz parte do Springer Science+Business Media