



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ANNA CLARA ARAGÃO MATOS CARLOS

ANÁLISE DE FATORES DE RISCO PARA OSTEONECROSE DOS MAXILARES
INDUZIDA POR ÁCIDO ZOLEDRÔNICO: UM ESTUDO OBSERVACIONAL
RETROSPECTIVO

FORTALEZA

2023

ANNA CLARA ARAGÃO MATOS CARLOS

ANÁLISE DE FATORES DE RISCO PARA OSTEONECROSE DOS MAXILARES
INDUZIDA POR ÁCIDO ZOLEDRÔNICO: UM ESTUDO OBSERVACIONAL
RETROSPECTIVO

Dissertação de mestrado submetida à
Coordenação do Programa de Pós-Graduação
em Odontologia, da Universidade Federal do
Ceará, como parte dos requisitos para obtenção
do título de Mestre em Odontologia. Área de
Concentração: Clínica Odontológica; Área
temática: Estomatopatologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de
Barros Silva

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C28

Carlos, Anna Clara Aragão Matos.

Análise de fatores de risco para osteonecrose dos maxilares induzida por ácido zoledrônico: um estudo observacional retrospectivo / Anna Clara Aragão Matos Carlos. – 2023.
54 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Paulo Goberlanio de Barros Silva.

1. Ácido Zoledrônico. 2. Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos. 3. Neoplasia de Mama. 4. Neoplasia de Próstata. I. Título.

CDD 617.6

ANNA CLARA ARAGÃO MATOS CARLOS

ANÁLISE DE FATORES DE RISCO PARA OSTEONECROSE DOS MAXILARES
INDUZIDA POR ÁCIDO ZOLEDRÔNICO: UM ESTUDO OBSERVACIONAL
RETROSPECTIVO

Dissertação de mestrado submetida à
Coordenação do Programa de Pós-Graduação
em Odontologia, da Universidade Federal do
Ceará, como parte dos requisitos para obtenção
do título de Mestre em Odontologia. Área de
Concentração: Clínica Odontológica; Área
temática: Estomatopatologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de
Barros Silva

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Fabricio Bitu Sousa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Antônio Ernando Carlos Ferreira Júnior
Centro Universitário Christus (Unichristus)

AGRADECIMENTOS

A Deus por me manter firme e por me acordar todos os dias com a certeza que ELE preparou a melhor;

Aos meus pais, Leônia e Valmir, por entenderem minha ausência e segurarem minha mão para que eu pudesse trilhar meus próprios caminhos;

Ao meu esposo, Erick Nathan, por ser minha âncora e minha maior benção, por ser meu acalento e meu ombro amigo;

Ao Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva, pelo apoio e por sempre fazer mais que a função de um orientador. Obrigada por confiar e acreditar, serei eternamente grata;

Aos professores participantes da banca examinadora, Antônio Ernando e Fabrício Bitu, pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

Aos meus amigos por entenderem e compartilhar da minha rotina, trazendo alegria e descontração no meio das turbulências da vida adulta;

Aos colegas de rotina, Cássia, Marcela, André, Jennifer, Gabriella, Beatriz, Giulianna, Gladyson, Fernando, Mikaelle, Natasha e Lays obrigada pela parceria e por todos os aprendizados;

Ao Hospital Haroldo Juaçaba/ Instituto do Câncer do Ceará, e as todas as pessoas do Laboratório de Biologia Molecular

Ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFC- PPGO (UFC) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos.

Minha gratidão a cada um de vocês!

RESUMO

Introdução: A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (OMM) é definida como exposição de osso na região maxilomandibular por mais de oito semanas em pacientes sem histórico de radioterapia e com histórico de uso de medicamentos, como o ácido zoledrônico, fármacos que deprimem o metabolismo ósseo. **Objetivo:** Avaliar os fatores de risco para OMM em pacientes com tumores sólidos que são submetidos ao tratamento com ácido zoledrônico. **Materiais e métodos:** Um estudo de coorte retrospectivo, em que foram avaliados prontuários de pacientes do Hospital Haroldo Juaçaba/Instituto do Câncer do Ceará (HHJ/ICC) atendidos entre o período de 2010-2019 por meio da ferramenta *Escalas de Toxicidade* disponível no sistema de prontuário eletrônico Tasy. Foram levantadas os escores (CTCAE) (1-5) para OMM que a equipe multiprofissional atribuiu para todos os pacientes em cada ciclo de quimioterapia e os prontuários foram resgatados para avaliação de fatores de risco (tipo e fenótipo do tumor, idade, sexo, uso concomitante de hormonioterapia e de medicamentos de uso crônico). Os dados foram expressos como frequências absolutas e percentual de cada grau de OMM, os quais foram associados com demais variáveis por meio dos testes exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson e regressão logística multinomial. Posteriormente, foram construídas curvas de Kaplan-Meier para determinar a sobrevida global de pacientes com e sem OMM, as quais foram comparadas utilizando o teste de Log-Rank Mantel-Cox (SPSS 20.0, $p < 0.05$). **Resultados:** Pode-se observar que a prevalência de OMM em pacientes em tratamento para câncer de mama e próstata foi de 6,4%, com idade < 50 anos ($p = 0,009$), quimioterapia citotóxica, como Metotrexato ($p = 0,023$), Paclitaxel ($p = 0,005$), Capecitabina ($p < 0,001$), Gemcitabina ($p = 0,007$) e Bicalutamida ($p = 0,016$), quantidade de infusões de ZA ($p < 0,001$) e terapia hormonal ($p = 0,007$). Além disso, observou-se discreta redução da sobrevida ($p = 0,769$) e aumento do uso de antidepressivos ($p = 0,014$). **Conclusão:** A prevalência de OMM na amostra estudada foi de 6,4% e o uso concomitante de quimioterápicos, hormonioterapia e antidepressivos são fatores de risco significativos para o desenvolvimento dessa condição. Assim, se faz necessário aumentar a atenção a esses pacientes para evitar que essa condição comprometa o prognóstico desses indivíduos.

Palavras Chave: Ácido Zoledrônico; Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos; Neoplasia de Mama, Neoplasia de Próstata

ABSTRACT

Introduction: Drug-induced osteonecrosis of the jaws (MMO) is defined as bone exposure in the maxillomandibular region for more than eight weeks in patients with no history of radiotherapy and with a history of medication use, such as zoledronic acid. Drugs that depress bone metabolism. **Objective:** To evaluate the risk factors for MMO in patients with solid tumors undergoing treatment with zoledronic acid. **Materials and methods:** A retrospective cohort study, in which the medical records of patients at the Hospital Haroldo Juaçaba/Instituto do Câncer do Ceará (HHJ/ICC) treated between the period 2012-2019 were evaluated using the Toxicity Scales tool available in the system. Tasy electronic medical record. The CTCAE scores (1-5) for OMM that the multidisciplinary team assigns to all patients in each chemotherapy cycle were collected and the medical records were retrieved to assess risk factors (tumor type and phenotype, age, sex, concomitant use of hormone therapy). Data were expressed as absolute and percentage frequencies of each degree of MMO, which were associated with other variable using fisher's exact test or pearson's chi-square test and multinominal logistic regression. Subsequently, Kaplan-meier curves were constructed to determine the overall survival of patients with and without OMM, which were compared using the log-rank mantel-cox test (SPSS 20.0, $p < 0,05$). **Results:** It can be see that the prevalence of MMO in patients undergoing treatment for breast and prostate cancer as 6,47%, aged < 50 years ($p = 0,009$), cytotoxic chemotherapy sush as Methotrexate ($p = 0,023$), Paclitaxel ($p = 0,005$), Capecitabine ($p < 0,001$), Gemcitabine ($p = 0,007$) and Bicalutamide ($p = 0,016$), amount of ZA infusions ($p < 0,001$) and hormone therapy ($p = 0,007$), in addition, a slight reduction was observed survival and increased use of antidepressants ($p = 0,014$). **Conclusion:** The prevalence of OMM in the studied sample was 6,4%, and the concomitant use of chemotherapy, hormone therapy and antidepressants are significant risk factors for the devolopment of this condition. Therefore, it is necessary to increase attention to these patients to prevent this condition from compromising the prognosis of these individuals.

Keywords: Zoledronic Acid, Drug-induced Osteonecrosis of the Jaws, Breast Neoplasms, Prostate Neoplasms

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Influência da osteonecrose dos maxilares (ONM) na sobrevida global de pacientes com câncer metastático de mama feminino ou câncer de próstata tratados com AZ. Linha grossa = curva de Kaplan-Meier de pacientes que desenvolveram ONM; Linha fina = curva de Kaplan-Meier de pacientes que não desenvolveram OMM

.....

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Prevalência e análise de fatores de risco para osteonecrose dos maxilares (ONM) em pacientes submetidos a tratamento para câncer de mama feminino e câncer de próstata no período de 2010 a 2019. – Quimioterapia (QT), ácido zoledrônico (AZ)	29
Tabela 2 – Influência da terapia hormonal na prevalência de osteonecrose dos maxilares (ONM) em pacientes em tratamento para câncer de mama feminino e câncer de próstata.	30
Tabela 3 – Influência da quimioterapia na prevalência de osteonecrose dos maxilares (ONM) em pacientes em tratamento para câncer de mama feminino e câncer de próstata	31
Tabela 4 – Influência do mAB e de outros medicamentos de uso crônico na prevalência de osteonecrose dos maxilares (ONM) em pacientes em tratamento para câncer de mama feminino e câncer de próstata	32
Tabela 5 – Análise multivariada de fatores de risco para desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares (ONM) em pacientes submetidos a tratamento para câncer de mama feminino e câncer de próstata	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AZ	Ácido zoledrônico
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos
mAb	Monoclonal antibodies Anticorpos monoclonais
OMB	Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos
OMM	Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos
ONM	Osteonecrose dos maxilares
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
OPG	Osteoprotegerin Osteoprotegerina
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa B Ativador do receptor do fator kappa B nuclear
RANKL	Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand
5-HTT	Ligante do ativador do receptor do fator kappa B nuclear Serotonin transporter gene Gene transportador de serotonina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos	11
1.2 Tumores Sólidos e Metástases Ósseas	12
2. OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo Geral	16
2.2 Objetivos Específicos	16
3. METODOLOGIA.....	17
3.1. Análise de fatores de risco: estudo de coorte retrospectiva.....	17
3.1.1. Delineamento e Cenário do Estudo	17
3.1.2 Critérios de inclusão e exclusão	17
3.1.3. Ferramenta de análise de efeitos adversos	17
3.1.4 Coleta de dados sociodemográficos e clínicos	18
3.1.5. Análise estatística	18
3.1.6. Considerações éticas	18
4. RESULTADOS	20
5. DISCUSSÃO.....	22
6. CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS	34
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	42
ANEXO B – ARTIGO ACEITO NO PERIÓDICO <i>ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION</i>	46

1. INTRODUÇÃO

1.1 Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (OMM) é uma doença caracterizada pela necrose da arcada óssea dentária ou de outro osso em região maxilofacial, sendo atualmente associada ao uso de diversos medicamentos, como os bisfosfonatos, agentes anti-angiogênicos, antirreabsortivos não-bisfosfonatos, imunomoduladores, entre outros (KUROSHIMA; SASAKI; SAWASE, 2019). Estes fármacos possuem inúmeras indicações, e os bisfosfonatos, principais agentes etiológicos da OMM, são amplamente utilizados no controle e tratamento das doenças ósseo-degenerativas, de metástases ósseas e no curso do tratamento oncológico (ALDHALLAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020).

A OMM apresenta uma prevalência que varia de 0,2% a 6,7% entre os pacientes que recebem bisfosfonatos intravenosos, 0,0004% a 0,2% em pacientes que recebem bisfosfonatos orais. A OMM pode estar associada à redução de sobrevida de pacientes com câncer que fazem o uso dessas terapias ósseas (CORRAINI *et al.*, 2017).

A osteonecrose dos maxilares pode ser classificada em três estágios: estágio 1 apresenta exposição de osso necrótico ou fístula, porém sem sinais de inflamação; estágio 2 apresenta exposição de osso necrótico ou fístula com sinais de infecção e inflamação; estágio 3 apresenta um osso exposto e necrótico ou fístula que sonda o osso, com sinais de infecção, e uma ou mais complicações, podendo ter fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oro-antral/oral-nasal ou osteólise, estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio (RUGGIERO *et al.*, 2022) (SALVATORE; DODSON; AGALOO, 2022).

O tratamento dessa condição pode variar de acordo com a gravidade da lesão, podendo ser um tratamento mais conservador ou cirúrgico, esse primeiro através de um controle da dor e da infecção, sendo realizado o debridamento tópico da ferida (MILOSAVLJEVIC *et al.*, 2022). Já a abordagem cirúrgica atua removendo o osso necrótico com margem até uma porção de osso vital e sangrante (RUGGIERO *et al.*, 2022), porém ainda não é um tratamento bem padronizado na literatura, agravando o quadro do paciente (LOBEKK; DIJKSTRA; PEDERSEN, 2021). O que torna a abordagem preventiva ainda mais importante, no qual deve ser responsabilidade do médico orientar sobre os riscos e encaminhar ao cirurgião-dentista para identificação e

tratamento de focos infecciosos orais antes do início do tratamento com as medicações antirreabsortivas a fim de prevenir a OMM (FEDE *et al.*, 2018).

A Osteonecrose dos Maxilares induzida por Bisfosfonatos (OMB) é definida pela Organização Mundial de Saúde como uma exposição de osso necrótico na região maxilo-facial por mais de oito semanas em pacientes com histórico de tratamento prévio ou corrente com bisfosfonatos sem história prévia de radioterapia. Esse efeito adverso pode ser atribuído a diversos mecanismos de inibição do metabolismo ósseo, e quanto maior a potência antirreabsortiva maior o risco de desenvolvimento de OMB (ALDHALLAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020). Dos inúmeros bisfosfonatos aminados e não aminados, o de maior potência é o ácido zoledrônico (AZ) (ALSALIH *et al.*, 2021).

O AZ é o fármaco mais utilizado nos protocolos terapêuticos de metástases ósseas, em decorrência de seu custo-benefício e por aumentar a expectativa e qualidade de vida de pacientes com neoplasias malignas metastáticas ou potencialmente metastáticas. Após administração intravascular, é rapidamente distribuído no osso e se acumula preferencialmente nos locais que apresentam elevado turnover ósseo, dentre os quais os sítios de metástase óssea e os ossos gnáticos que compõem o complexo maxilo-facial. Este fármaco inibe a enzima farnesil pirofosfato sintase, reduzindo a síntese de colesterol para a membrana plasmática, impedindo a fusão de osteoclastos e sua atividade celular com consequente indução de apoptose. Apesar de sua meia vida sérica ser de aproximadamente 15-20 minutos, possui uma meia vida óssea longa devido à forte afinidade de ligação a hidroxiapatita óssea (SILVERMAN; LANDESBURG, 2009; DE BARROS SILVA *et al.*, 2015).

Devido a sua elevada potência, o AZ é um dos poucos fármacos utilizados no tratamento de metástases ósseas e, sendo este o mais potente bisfosfonato, esperando-se uma maior incidência de OMM (ALSALIH *et al.*, 2021). Fatores de risco locais, como histórico de exodontia, doença periodontal, próteses mal ajustadas, tratamento endodôntico e outras manobras invasivas nos ossos gnáticos, bem como sistêmicos como osteoporose, diabetes, imunocomprometimento e uso concomitante de alguns fármacos, aumentam significativamente esse risco (WAN *et al.*, 2020).

1.2 Tumores Sólidos e Metástases Ósseas

A metástase óssea é um processo que envolve proliferação, migração e invasão celular (GUO *et al.*, 2019) e pode ter uma incidência cumulativa estimada em 4,8% em um ano em pacientes com tumores sólidos. (JAYARANGAIAH; KEMP; KARIYANNA,

2022).

O câncer de próstata e câncer de mama são os tumores sólidos responsáveis por maior taxa de desenvolvimento de metástase óssea (65-90% e 65-75%, respectivamente), seguido do câncer de pulmão (17-64%) (D'ORONZO *et al.*, 2019). A metástase óssea é uma das principais causas de dor em pacientes com tumores sólidos, visto que causa destruição óssea, dano ao nervo, além de facilitar a fratura patológica e compressão da medula, o que compromete a qualidade de vida desses pacientes, gerando um pior prognóstico (HONG *et al.*, 2020).

Dentre os tumores sólidos, o câncer de pulmão é o terceiro câncer mais comum e com alta taxa de metástase. Esse tumor utiliza a via linfática e sanguínea para a invasão celular, sendo a via vascular observada em tumores de baixo estágio, gerando um aumento da ocorrência e uma redução da sobrevida (POPPER., 2016). As opções de tratamento do câncer de pulmão são limitadas, concentrando-se na cirurgia, quimioterapia (etoposídeo ou irinotecano com platina), radioterapia sequencial ou concomitante ou imunoterapia utilizando nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab e durvalumab, onde é possível observar uma melhora significativa nos resultados clínicos (JONES; BALDWIN., 2018; YANG; ZHANG; WANG, 2019).

O câncer de próstata é um dos cânceres que mais afeta os homens em todo o mundo, em que 20% desenvolve metástase regional ou a distância, o que acaba reduzindo a sobrevida desses pacientes em até 70% (BUCKUP *et al.*, 2021). Esse câncer utiliza andrógenos para o crescimento e desenvolvimento. Dessa forma, terapias gonadal de privação de andrógenos é uma ótima estratégia de tratamento no caso desses tumores. O tratamento padrão para o câncer de próstata consiste em cirurgia, radiação e vigilância ativa. Porém, pacientes que apresentam doença metastática são, muitas vezes, submetidos à castração com medicações agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (goserrelina, histrelina, leuprolida e triptorelina) ou medicamentos antagonistas a esse hormônio (degarelix), assim, tendo uma diminuição do tumor e melhora na sobrevida. (BILUSIC; MADAN; GULLEY, 2018; DESAI; MCMANUS; SHARIFI, 2021).

O câncer de mama, além de ser o mais incidente em mulheres em todo o mundo e apresentar maior probabilidade ao desenvolvimento de metástases ósseas, possui subgrupos de pacientes com tumores metastáticos que têm risco significativamente maior de desenvolvimento de OMM que outros tumores com metástases ósseas (GNANT *et al.*, 2009). Esse câncer é a neoplasia maligna mais frequente em mulheres e a maior causa de morte por câncer no mundo (GIULIANO; CONNOLLY; EDGE, 2017). A incidência

desta neoplasia no Brasil é de 85.620 casos e, no mundo, os números atingem mais de dois milhões de novos casos por ano (GLOBOCAM, 2018).

Este câncer tem seu tratamento baseado na ressecção cirúrgica, associada ou não à radioterapia, e quimioterapia e/ou terapia biológica, dependendo do estadiamento clínico e do fenótipo do tumor primário (status de receptores hormonais, HER-2 e ki-67) (BONILLA; TABANERA; MENDOZA, 2017). Após consolidação da terapia primária, independente ou não de ter metástases ósseas, as pacientes com tumores que expressam positividade para receptores hormonais iniciam tratamento de manutenção com inibidores da síntese de hormônios sexuais, a hormonioterapia (GNANT *et al.*, 2009; GNANT *et al.*, 2011).

Os cânceres de mama hormônio-positivos possuem a característica de progressão tumoral através da interação com os hormônios sexuais progesterona e/ou estrogênio. Essa progressão das células malignas dependente de hormônio pode ser interrompida pela hormonioterapia, um importante tratamento adjuvante na pré e pós-menopausa, com elevada prolongação da sobrevida livre de doença (em pacientes sem metástase a distância) e sobrevida livre de progressão (em pacientes metastáticos). A hormonioterapia pode ser realizada com uso de diversos medicamentos, porém os fármacos mais utilizados atualmente em mulheres pré-menopausa são o tamoxifeno e, em mulheres pós-menopausa, o anastrozol (BONILLA; TABANERA; MENDOZA, 2017; GNANT *et al.*, 2011).

O tamoxifeno atua modulando seletivamente o receptor de estrógeno e pode atuar de forma agonista ou antagonista em diferentes locais do organismo, sendo capaz de inibir ou estimular a ação estrógena em vários tecidos. Está associada, portanto, a diversos efeitos adversos, como a proliferação do endométrio, fenômenos tromboembólicos e osteoporose. Neste contexto, os inibidores da aromatase, em especial o anastrozol, foram desenvolvidos a fim de atenuar os efeitos adversos e ainda promover aumento da sobrevida livre de progressão, destacando-se positivamente no tratamento adjuvante pós-menopausa do câncer de mama (LONNING., 2003).

O anastrozol é um inibidor de aromatase de terceira geração utilizado como primeira linha de tratamento adjuvante do câncer de mama inicial em mulheres jovens na pós-menopausa e paliativo em mulheres idosas com tumores metastáticos. Este fármaco é um potente inibidor altamente seletivo não-hormonal da aromatase, um complexo enzimático que participa da conversão da androstenediona em estrona e posteriormente estradiol, um subtipo de estrogênio que induz progressão tumoral células positivas para

receptores de estrogênio. Apresenta uma meia-vida de 40 a 50 horas, permitindo sua administração apenas uma vez ao dia. Alcança seu estado estacionário dentro de 7 a 10 dias após a administração contínua. Possui metabolismo realizado principalmente pelo fígado e os resíduos são eliminados pelos rins através da urina, e em menor grau, nas fezes (GNANT *et al.*, 2011; LONNING *et al.*, 2003; GIBSON *et al.*, 2009).

A redução dos níveis de estradiol circulante decorrente do uso contínuo de anastrozol produz um efeito benéfico em mulheres com câncer de mama, demonstrando, o anastrozol, benefício clínico significativo em comparação com o tamoxifeno. Todavia, devido sua considerável potência com supressão quase máxima dos níveis de estrogênio séricos em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama, efeitos adversos, em especial, inibição do metabolismo tecido ósseo, são amplamente descritos (GNANT *et al.*, 2009; GIULIANO; CONNOLLY; EDGE, 2017).

Isso é de forte relevância quando se considera o risco ao desenvolvimento de OMM, uma vez que, nos tumores de mama, tumores há maior risco ao desenvolvimento de metástases ósseas e, conseqüentemente, espera-se maior uso de bisfosfonatos venosos nesse subgrupo de pacientes (GNANT *et al.*, 2009; GNANT *et al.*, 2019). O uso preventivo de bisfosfonatos em pacientes altamente propensos reduzem o risco de metástases ósseas e proporcionam um benefício geral de sobrevivência global (GIULIANO; CONNOLLY; EDGE, 2017). Porém, uma vez que pacientes hormônio-positivos apresentam maior risco para o desenvolvimento de metástases ósseas e tratamento com bisfosfonatos venosos, e o uso de inibidores de aromatase deprime o metabolismo ósseo, esses são um subgrupo de pacientes de risco significativamente aumentado ao desenvolvimento de OMM (WU *et al.*, 2017).

Dessa forma, esse estudo tem finalidade de investigar a prevalência de osteonecrose dos maxilares, riscos e sobrevida dos pacientes com tumores sólidos que são submetidos ao tratamento com ácido zoledrônico, para que então seja possível enfatizar a importância da atenção odontológica para um maior cuidado desses pacientes, evitando um pior prognóstico, visto que essa patologia é debilitante e ainda não possui um tratamento padronizado na literatura.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os fatores de risco para osteonecrose dos maxilares em pacientes com tumores sólidos que são submetidos ao tratamento com ácido zoledrônico.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar o perfil clínico de pacientes com tumores sólidos em uso de ácido zoledrônico;
- Avaliar a prevalência de osteonecrose dos maxilares relacionado ao uso de ácido zoledrônico em pacientes com tumores sólidos;
- Avaliar a influência da osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de ácido zoledrônico na sobrevida global de pacientes com tumores sólidos;

3. METODOLOGIA

3.1. Análise de fatores de risco: estudo de coorte retrospectiva

3.1.1. Delineamento e Cenário do Estudo

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte retrospectivo, longitudinal e caráter quantitativo que utilizou coleta de dados do sistema de Prontuário Eletrônicos de Paciente (PEP) Tasy que tenham sido evoluídos com relação ao uso de ácido zoledrônico durante tratamento oncológico no Hospital Haroldo Juaçaba/Instituto do Câncer do Ceará (HHJ/ICC) no período de 01.01.2010 a 31.12.2019.

3.1.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os profissionais da equipe multiprofissional do ambulatório de QT do HHJ/ICC realizam rotineiramente a avaliação de efeitos adversos nos pacientes antes de cada sessão de QT registrando os escores de severidade na ferramenta de escalas de toxicidade, classificando-os com base em seu grau de severidade. Portanto, foram incluídas todas as avaliações acontecidas no período supracitado que podiam ser resgatadas por essa ferramenta.

Foram excluídos pacientes em tratamento para doença metastática com sítio primário desconhecido, bem como prontuários que não tenham as informações clínicas necessárias para avaliação dos fatores de risco.

3.1.3. Ferramenta de análise de efeitos adversos

A Escala de Toxicidade é uma ferramenta disponível no sistema de PEP Tasy do HHJ/ICC. Por meio dessa ferramenta os profissionais assistentes, enfermeiros e farmacêuticos avaliam clinicamente a presença e severidade de inúmeros efeitos adversos antes das sessões de quimioterapia como forma de triar e minimizar as intercorrências.

As escalas de toxicidade englobam análise de todos os pacientes conforme em escores de toxicidade sugeridos pela CTCAE v5.0 (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2017). Em cada avaliação antes da QT a equipe multiprofissional atribui os seguintes escores de toxicidade: grau 1, assintomático, apenas observações clínicas ou diagnósticas, intervenção não indicada; grau 2, sintomático, intervenção médica indicada (por exemplo, agentes tópicos), limitando as atividades de vida diária; grau 3, sintomas

graves, limita as atividades de vida diária, intervenção operatória eletiva indicada; grau 4, consequências com risco de vida, intervenção urgente indicada; grau 5, quando há morte relacionada a osteonecrose dos maxilares (National Cancer Institute, 2017).

As avaliações foram, portanto, exportadas para uma planilha padrão no Microsoft Excel contendo as informações de número e data do atendimento e grau de severidade do efeito adverso.

3.1.4 Coleta de dados sociodemográficos e clínicos

Com o número do atendimento fornecido pela ferramenta escalas de toxicidade do sistema Tasy foi realizada busca manual do PEP de cada atendimento para dados clínico-patológicos de interesse. Os pacientes que aparecerem mais de uma vez foram ordenados por data de atendimento para identificar o número do ciclo QT que estava sendo avaliado.

Durante coleta manual das informações com base no número do atendimento foram levantados o prontuário do paciente, bem como idade, sexo, protocolo de quimioterapia, localização do tumor primário, uso concomitante de hormonioterapia e de outros medicamentos de uso contínuo. Todos os dados foram tabulados em uma planilha padrão do Microsoft Excel.

3.1.5. Análise estatística

Os dados foram exportados e analisados no software estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows versão 20.0, com um nível de confiança de 95% ($p < 0.05$). Foram expressas a frequência absoluta e percentual de cada grau de OMM e foram construídas curvas de Kaplan-Meier para determinar o tempo livre de OMM, sendo utilizado o teste de Log-Rank Mantel-Cox para cruzamento com o uso concomitante de hormonioterapia e com demais variáveis clínico-patológicas. Modelo de regressão de Cox também foi utilizado.

3.1.6. Considerações éticas

O Comitê de Ética do Hospital Haroldo Juaçaba aprovou esta pesquisa como parte de um projeto que inclui a análise de fatores de risco para efeitos adversos do tratamento oncológico na cavidade oral, cujo número de protocolo é 4.062.135. Todas as fases do estudo foram realizadas sob a lei 466/12 da legislação de ética em pesquisa, garantindo o sigilo das informações dos prontuários dos pacientes e mantendo-os até o

final do estudo. Por se tratar de um estudo cuja a coleta de informações é secundária, dispensa-se a coleta de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo imperativo a realização de termo de fiel depositário (artigo 640 do Código Civil de 2002).

4. RESULTADOS

A amostra foi composta por 1.925 pacientes atendidos durante os anos de 2010 a 2019, dos quais 1.408 (73,1%) apresentavam câncer de mama feminino e 517 (26,9%) câncer de próstata; todos os pacientes tinham tumores metastáticos. A coleta de dados foi realizada no mesmo período referido, com a maioria dos pacientes sendo incluída no ano de 2013 (15,7%). (Tabela 1).

A média de idade dos pacientes foi de $61,0 \pm 13,5$ anos, variando de 16 a 99 anos, faixa etária mais prevalente com mais de 50 anos (77,0%). O tratamento cirúrgico do tumor primário foi descrito em 1.336 (69,4%) pacientes e a radioterapia em 1.090 (56,6%). No entanto, a quimioterapia (n = 1.818, 94,4%) foi a modalidade terapêutica mais utilizada para esses pacientes. (Tabela 1).

A maioria dos pacientes que fizeram quimioterapia tiveram até duas linhas de tratamento quimioterápico (n = 1.665, 86,5%), 72 (3,7%) pacientes tiveram uma linha de tratamento, 1.486 (77,2%) tiveram duas linhas de tratamento, 170 (8,8%) tiveram três linhas de tratamento, 52 (2,7%) tiveram quatro linhas de tratamento e 38 (2,0%) passaram por cinco linhas de tratamento quimioterápico. O número médio de infusões de AZ foi de $5,4 \pm 6,6$, variando de 1 a 67, com a maioria dos pacientes tendo até oito infusões de AZ (n = 1.396, 72, 5%). (Tabela 1).

Dos 1.925 pacientes avaliados, houve 123 (6,4%) casos de ONM. Observou-se que a prevalência de ONM não esteve relacionada à localização do tumor ($p = 0,091$), ano de diagnóstico ($p = 0,244$), tipo de tratamento do tumor primário, se o tumor foi tratado com cirurgia ($p = 0,496$), com radioterapia ($p = 0,216$) ou com quimioterapia ($p = 0,455$). Em contraste, a ONM teve maior prevalência em pacientes com menos de 50 anos ($p = 0,009$) e/ou que fizeram mais de duas linhas de tratamento quimioterápico ($p = 0,010$) e/ou que receberam mais de oito infusões de AZ ($p < 0,001$). (Tabela 1).

A maior parte da amostra recebeu algum tipo de terapia hormonal (n = 1.341, 69,7%), sendo o Anastrozol o medicamento mais utilizado (n = 727, 37,8%), seguindo do Tamoxifeno (n = 360, 18,7%) e o Goserrelina (Zoladex) (n = 225, 11,7%). Observou-se que os pacientes que fizeram uso de hormonioterapia apresentaram maior prevalência de ONM (n = 99, 80,5%) em relação aos pacientes que não fizeram uso dessa terapia (n = 560, 31,1) ($p = 0,007$). A hormonioterapia Leuprorrelina associou-se inversamente com ONM ($p = 0,032$). (Tabela 2).

Quanto aos quimioterápicos utilizados, a Ciclofosfamida (n = 663, 34,4%) foi o mais utilizado nos esquemas terapêuticos. Seguindo dos antineoplásicos mais utilizados; Doxorubicina (n = 538, 27,9%), Docetaxel (n = 465, 24,2%), Paclitaxel (n = 417, 21,7%), Capecitabina (n = 215, 11,2%), Gemcitabina (n = 158, 8,2%) e Bicalutabida (n = 82, 4,3%). Em nosso estudo foi possível observar que a administração de alguns tipos de quimioterápicos esteve associada ao aumento da prevalência de ONM, como Metotrexato (p = 0,023%), Paclitaxel (p = 0,005%), Capecitabina (p <0,001) e Gemcitabina (p = 0,007%). No entanto, o quimioterápico Bicalutamida foi inversamente associado à ONM (p = 0,016). (Tabela 3).

Apenas uma pequena parcela da amostra utilizou algum tipo de anticorpo monoclonal (mAb) (n = 154, 8%). O mAb mais utilizado foi o Trastuzumabe (n = 106, 5,5%) seguido do Bevacizumabe (n = 29, 1,5%). Além disso, a maioria dos pacientes fazia uso de opioides (n = 498, 25,9%), seguidos de antidepressivos (n = 317, 16,5%) e AINEs (n = 219, 11,4%). Os pacientes que tomaram Bevacizumabe tiveram maior prevalência de ONM (p = 0,002). O uso crônico de anti-hipertensivos (p = 0,026) e hipoglicemiantes (p = 0,015) foi inversamente associado à ONM, e o uso de antidepressivos foi associado a maior prevalência de ONM (24,4%) (p = 0,014). (Tabela 4).

Na análise multivariada observou-se que o uso de mais de 8 infusões de AZ (OR ajustado = 1,89) (p = 0,002), uso de terapia hormonal (OR ajustado = 1,89) (p = 0,041), Metotrexato (OR ajustado = 3,33) (p = 0,049), Capecitabina (OR ajustado = 1,73) (p = 0,043). Irinotecano (OR ajustado = 20,02) (p = 0,036) e antidepressivos (OR ajustado = 1,85) (p = 0,010) aumentaram significativamente a prevalência de ONM. (Tabela 5).

Em relação à sobrevida global, não houve diferença significativa entre a sobrevida global de pacientes com ONM (n = 70/110; 81,40 ± 5,38 [IC 95% = 70,85-91,95] meses) e sem ONM (n = 1.216/1.642; 94,13 ± 1,80 [IC 95% = 90,59-97,66] meses) (p = 0,769). (Figura 1).

5. DISCUSSÃO

Esse estudo investigou a prevalência de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de ácido zoledrônico, fatores de risco e influência na sobrevida global dos pacientes com tumores sólidos, reforçando a necessidade de avaliação odontológica prévia ao uso desse medicamento.

Este estudo mostrou uma prevalência de ONM de 6,54% em associação com a idade, algumas drogas quimioterápicas, mAbs, terapia hormonal e outras drogas de uso crônico. Em semelhança ao nosso estudo, Walter *et al.* (2009) obteve uma prevalência de ONM de 5,3% em pacientes com câncer de mama que faziam uso de bisfosfonato (KOTÁN *et al.*, 2019), apesar de Taylor *et al.* (2013) ter descrito uma prevalência muito maior com 34,8% dos pacientes apresentando diagnóstico de ONM e uso de bisfosfonatos venosos e Kotán *et al.* (2019) descreveu uma prevalência muito menor com apenas 0,9% de ONM (BAMIAS *et al.*, 2005). Essa diferença de prevalência está relacionada aos diferentes desenhos de estudo, protocolos terapêuticos implementados e exposição e fatores de risco. Por exemplo, no estudo de Taylor *et al.* (2013) todos os pacientes foram submetidos ao processo de exodontia, o que aumenta o risco de ONM (TAYLOR; BRYANT; POPAT, 2013).

Em relação à prevalência de ONM no câncer de mama feminino e no câncer de próstata, observou-se prevalência discreta no câncer de mama, mas sem diferença significativa. Bamias *et al.* (2005) também demonstraram resultados semelhantes, mas em contraste, Rugani *et al.* (2016) relataram uma maior prevalência de ONM no câncer de próstata (3,8% em comparação com o câncer de mama (2,09%) e Walter *et al.* (2009) também observaram uma menor prevalência de ONM no câncer de mama.

Também pudemos observar que pacientes em tratamento oncológico que fazem uso de AZ por período prolongado tiveram aumento significativo do risco de ONM, achado esse observado mesmo na análise multivariada. Estudos mostram que o aumento do risco de ONM é diretamente proporcional à dose e à frequência de uso de AZ (BARASCH *et al.*, 2011), uma vez que AZ gera um efeito cumulativo no tecido ósseo (Basso *et al.*, 2018). Além disso, o AZ tem sido associado aos efeitos celulares tóxicos e à produção de citocinas pró-inflamatórias no tecido ósseo (BADEL *et al.*, 2013).

A administração de quimioterápicos tem sido descrita como um fator de risco para

o desenvolvimento de ONM (ZHOU *et al.*, 2020; SHIBAHARA., 2019). Os quimioterápicos geram efeitos citotóxicos no metabolismo e na vascularização, aumentando, assim, a prevalência de ONM (SHIBAHARA., 2019), o que poderia estar associado a vários medicamentos em uso nos pacientes deste estudo.

Um achado peculiar de nosso trabalho foi que a maior prevalência de ONM está relacionada a pacientes na faixa etária abaixo de 50 anos. Essa relação provavelmente ocorre devido à predominância do edentulismo na faixa etária de 50 anos ou mais no Brasil (AMORIN *et al.*, 2007). Como um dos fatores de risco para ONM é a presença de focos infecciosos no tecido dentário ou periodontal, o edentulismo reduziria esse risco significativamente (KYRGIDIS *et al.*, 2008). Assim, pacientes mais jovens que possuem mais dentes na boca são mais propensos a desenvolver ONM, embora o uso de dentaduras também tenha sido demonstrado como um fator de risco (OKUMA *et al.*, 2020).

Houve aumento da prevalência de ONM em pacientes que faziam uso de hormonioterapia, inclusive na análise multivariada. Isso pode estar associado à modulação do metabolismo ósseo e à imunossupressão que essa terapia causa, tornando o indivíduo mais suscetível a desenvolver ONM (HOFF *et al.*, 2008). Em um clássico estudo de caso-controle, Hoff *et al.* (2008) descrevem fatores de risco para desenvolvimento de ONM em pacientes com cânceres metastáticos, e pacientes com tumores de mama com receptor de estrogênio positivo demonstram um risco maior do que pacientes sem esse receptor (GNANT *et al.*, 2009). Após a consolidação da terapia primária, independentemente de apresentarem metástases ósseas, pacientes com tumores de mama que expressam positividade para receptores hormonais iniciam tratamento de manutenção com inibidores da síntese de hormônios sexuais, uma terapia hormonal, aparentemente aumentando esse risco (GNANT *et al.*, 2011; CENCI *et al.*, 2000).

Hormônios, como estrogênio, progesterona e testosterona, têm atividade anti-inflamatória no tecido ósseo (VURAL; AKGUL; CANBAZ, 2006; MICHAEL *et al.*, 2005; BAGAN *et al.*, 2014). A supressão hormonal tem sido associada à desregulação inflamatória óssea, que é um dos fatores de risco para ONM (BAGAN *et al.*, 2014). No entanto, paradoxalmente, o uso de leuprorrelina está inversamente associado à ONM.

McGowan *et al.* (2018), em uma revisão sistemática, descreveram que a quimioterapia é o fator mais prevalente nos casos de ONM e, em nosso estudo, não foi

diferente. Embora a quimioterapia em si não tenha mostrado associação com aumento do risco de ONM, devido a >90% dos pacientes em uso de QT, no presente estudo, o uso de metotrexato e paclitaxel esteve diretamente relacionado ao desenvolvimento de ONM em pacientes em tratamento antineoplásico. O metotrexato é uma droga imunossupressora que piora significativamente as alterações gengivais e a doença periodontal (HORIE *et al.*, 2015; FURUKAWA *et al.*, 2018), e, como a doença periodontal é um dos principais fatores de risco para ONM (THUMBIGERE-MATH *et al.*, 2014) devido à infecção (KILIC; DOGANAY, 2018), atenção periodontal deve ser dada aos pacientes em uso concomitante de bisfosfonatos e metotrexato.

O Paclitaxel também tem sido associado à ONM, mas a literatura carece de estudos clínicos associando essas drogas. Em camundongos tratados com paclitaxel, foi descrita perda óssea trabecular significativa, aumento da adiposidade da medula, aumento do número de osteoclastos e supressão da diferenciação osteoblástica (LEE *et al.*, 2019), juntamente com a imunossupressão, causada pela droga, pode aumentar seu risco de ONM. Considerando que o irinotecano, que aumentou o risco de ONM em nosso estudo, inclusive na análise multivariada, foi associado a forte supressão do sistema imunológico (HAYASHI *et al.*, 2018), desregulação do eixo RANK-RANKL-OPG (DECAUX; MAGREMANNE, 2020) que é um eixo associado ao desenvolvimento da ONM (ÇANKAYA *et al.*, 2013). A capecitabina e gemcitabina também foram associadas a uma maior prevalência de ONM. Além desses quimioterápicos serem potentes agentes imunossupressores, são conhecidos por gerar atraso no processo de cicatrização de feridas pós-cirúrgicas, achados fortemente associados a ONM (BADEL *et al.*, 2013; HAYASHI *et al.*, 2018). Por outro lado, a bicalutamida foi inversamente associada à ONM, que pode estar associada à estimulação da síntese de testosterona, que é vital para manter a densidade mineral óssea (WADHWAN; WESTON; PARR, 2010).

O uso de anticorpos monoclonais não mostrou diferença significativa na prevalência de ONM. No entanto, a terapia com bevacizumabe mostrou um risco aumentado de ONM em pacientes sob tratamento. O bevacizumabe é uma droga antiangiogênica que atua bloqueando a proliferação vascular e reduzindo as concentrações de fatores de crescimento endoteliais, o que é de fundamental importância para a formação óssea devido à regulação das células osteoclásticas. A inibição da angiogênese pelo bevacizumabe ou durante a cicatrização de feridas desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de ONM, na qual a associação com AZ provoca

um aumento da vascularização (YAMAGUCHI *et al.*, 2018). O uso do bevacizumabe vem ganhando espaço no tratamento do câncer de mama (HEY *et al.*, 2020) e em tumores sólidos em geral (ROVIELLO *et al.*, 2017) na forma de terapia combinada com quimioterapias, portando, futuramente, seu uso pode potencializar a incidência de ONM.

O uso de anti-hipertensivos e hipoglicemiantes foi inversamente associado ao aparecimento de ONM, o que pode estar associado à prevalência de hipertensão e diabetes em pacientes com 50 anos ou mais (JORGENSEN *et al.*, 2020), grupo de menor risco para ONM em nossa amostra.

Em nosso estudo, foi possível observar associação direta entre uso de antidepressivos e ONM, inclusive na análise multivariada. A ONM diminui significativamente a qualidade de vida dos pacientes, gerando ansiedade, desconforto, dor e depressão (MIKSAD *et al.*, 2011). Estudos demonstraram que o desenvolvimento de ONM deprime significativamente a qualidade de vida de pacientes em uso de bisfosfonatos (EL-RABBANY *et al.*, 2022). Então podemos relacionar que o aumento da prevalência de ONM foi relacionado ao uso de antidepressivos devido ao declínio na qualidade de vida desses indivíduos (BAUSEWEIN *et al.*, 2015). Além disso, estudos experimentais têm demonstrado que o bloqueio do 5-HTT (gene transportador de serotonina) por antidepressivos inibe a formação de osteoclastos e seus marcadores (TRACP, catepsina K e MMP-9), o que também pode estar associado à alteração no metabolismo ósseo (BATTAGLINO *et al.* em 2009).

Embora não tenha havido diferença significativa, foi possível observar que os pacientes que desenvolveram ONM tiveram uma redução na sobrevida global em comparação aos pacientes que não desenvolveram essa condição. A ONM tem sido associada a uma sobrevida global significativamente reduzida em pacientes com cânceres metastáticos (CORRAINE *et al.*, 2017; NIEUWENHUIZEN *et al.*, 2021) e interfere negativamente na qualidade de vida desses pacientes (MIKSAD *et al.*, 2011).

A principal limitação deste estudo é a natureza transversal das avaliações e a falta de uma história odontológica detalhada. Não foi possível acompanhar os pacientes longitudinalmente ou avaliar o desempenho dos procedimentos cirúrgicos intraorais durante o tratamento. Mesmo assim, este estudo encontrou importantes fatores de risco para ONM em pacientes com câncer de mama e próstata e pode servir como um guia para

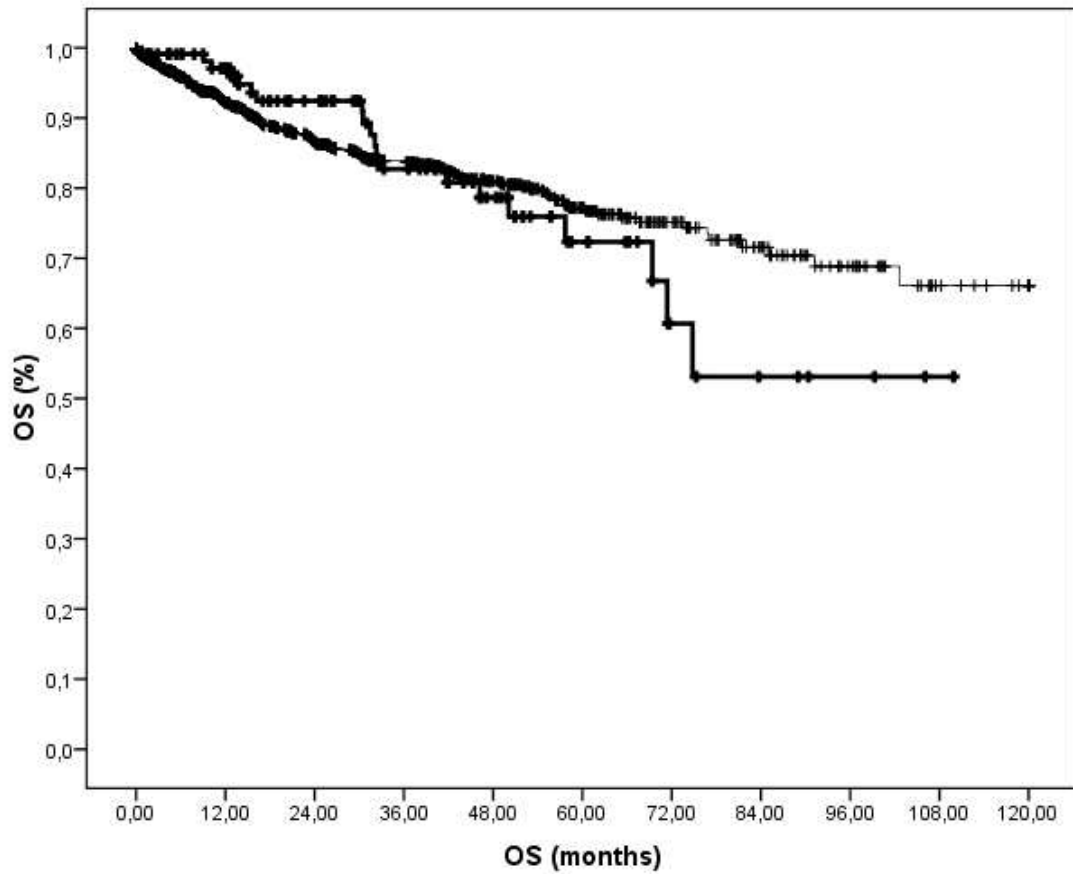
grupos específicos de pacientes.

6. CONCLUSÃO

Assim, a prevalência de ONM em pacientes em tratamento para câncer de mama feminino e câncer de próstata foi de 6.4% e os principais fatores de risco foram idade <50 anos, quimioterapia citotóxica, quantidade de infusões de AZ e, curiosamente, terapia hormonal. A discreta redução na sobrevida global dos pacientes e o aumento do uso de antidepressivos em pacientes que desenvolveram ONM são achados que chamam atenção e reforçam a necessidade de estudos prospectivos para estudar os mecanismos envolvidos nos fatores de risco não convencionais para ONM.

FIGURAS

Figura 1: Influência da osteonecrose dos maxilares (ONM) na sobrevida global de pacientes com câncer metastático de mama ou próstata tratados com AZ. Linha grossa = curva de Kaplan-Meier de pacientes que desenvolveram ONM; Linha fina = curva de Kaplan-Meier de pacientes que não desenvolveram ONM.



TABELAS

Tabela 1: Prevalência e análise de fatores de risco para osteonecrose dos maxilares (ONM) em pacientes submetidos a tratamento para câncer de mama feminino e câncer de próstata no período do 2010 a 2019. Quimioterapia (QT), Ácido Zoledrônico (ZA)

	Total	ONM		p-Valor
		Não	Sim	
Total	1925	1802 (93.6%)	123 (6.4%)	-
Localização				
Próstata	517 (26.9%)	492 (27.3%)	25 (20.3%)	0.091
Mama feminina	1408 (73.1%)	1310 (72.7%)	98 (79.7%)	
Ano do diagnóstico				
2010	55 (2.9%)	52 (2.9%)	3 (2.4%)	0.244
2011	142 (7.4%)	133 (7.4%)	9 (7.3%)	
2012	175 (9.1%)	161 (8.9%)	14 (11.4%)	
2013	303 (15.7%)	284 (15.8%)	19 (15.4%)	
2014	298 (15.5%)	270 (15.0%)	28 (22.8%)	
2015	384 (19.9%)	365 (20.3%)	19 (15.4%)	
2016	228 (11.8%)	210 (11.7%)	18 (14.6%)	
2017	167 (8.7%)	160 (8.9%)	7 (5.7%)	
2018	130 (6.8%)	125 (6.9%)	5 (4.1%)	
2019	43 (2.2%)	42 (2.3%)	1 (0.8%)	
Idade				
Até 50	442 (23.0%)	402 (22.3%)	40 (32.5%)*	0.009
>50	1483 (77.0%)	1400 (77.7%)*	83 (67.5%)	
Tratamento do tumor				
Primário				
Cirurgia	1336 (69.4%)	1254 (69.6%)	82 (66.7%)	0.496
Radioterapia	1090 (56.6%)	1012 (56.2%)	78 (63.4%)	0.216
Quimioterapia	1818 (94.4%)	1700 (94.3%)	118 (95.9%)	0.455
Linhas de tratamento QT				
Até 2 linhas	1665 (86.5%)	1568 (87.0%)*	97 (78.9%)	0.010
>2	260 (13.5%)	234 (13.0%)	26 (21.1%)*	
Quantidades de infusões AZ				
Até 8	1396 (72.5%)	1330 (73.8%)*	66 (53.7%)	<0.001
>8	529 (27.5%)	472 (26.2%)*	57 (46.3%)*	

*p<0.05, teste qui-quadrado de Pearson's (n, %)

Tabela 2: Influência da terapia hormonal na prevalência de osteonecrose dos maxilares (ONM) em pacientes em tratamento para câncer de mama feminino e câncer de próstata.

	Total	ONM		p-Valor
		Não	Sim	
Terapia Hormonal				
Não	584 (30.3%)	560 (31.1%)*	24 (19.5%)	0.007
Sim	1341 (69.7%)	1242 (68.9%)	99 (80.5%)*	
Medicamentos para terapia hormonal				
Anastrozol	727 (37.8%)	673 (37.3%)	54 (43.9%)	0.147
Tamoxifeno	360 (18.7%)	329 (18.3%)	31 (25.2%)	0.056
Fulvestranto	116 (6.0%)	104 (5.8%)	12 (9.8%)	0.072
Zoladex	225 (11.7%)	207 (11.5%)	18 (14.6%)	0.293
Exemestano	86 (4.5%)	77 (4.3%)	9 (7.3%)	0.114
Leuprorelina	93 (4.8%)	92 (5.1%)*	1 (0.8%)	0.032
Ciproterona	4 (0.2%)	4 (0.2%)	0 (0.0%)	0.601
Destilbenol	5 (0.3%)	5 (0.3%)	0 (0.0%)	0.559

*p<0.05, teste qui-quadrado de Pearson's (n, %)

Tabela 3: Influência da quimioterapia na prevalência de osteonecrose dos maxilares (ONM) em pacientes em tratamento para cancer de mama feminino e câncer de próstata.

	Total	ONM		p-Valor
		Não	Sim	
Droga quimioterápica				
Metotrexato	22 (1.1%)	18 (1.0%)	4 (3.3%)*	0.023
Doxorubicina	538 (27.9%)	500 (27.7%)	38 (30.9%)	0.452
Ciclofosfamida	663 (34.4%)	614 (34.1%)	49 (39.8%)	0.193
Ifosfamida	3 (0.2%)	2 (0.1%)	1 (0.8%)	0.056
Docetaxel	465 (24.2%)	432 (24.0%)	33 (26.8%)	0.474
Paclitaxel	417 (21.7%)	378 (21.0%)	39 (31.7%)*	0.005
Capecitabina	215 (11.2%)	189 (10.5%)	26 (21.1%)*	<0.001
Cabazitaxel	8 (0.4%)	7 (0.4%)	1 (0.8%)	0.479
Filgrastim	4 (0.2%)	3 (0.2%)	1 (0.8%)	0.128
Cisplatina	155 (8.1%)	143 (7.9%)	12 (9.8%)	0.473
Gemcitabina	158 (8.2%)	140 (7.8%)	18 (14.6%)*	0.007
Enzalutamida	10 (0.5%)	8 (0.4%)	2 (1.6%)	0.078
Carboplatina	61 (3.2%)	54 (3.0%)	7 (5.7%)	0.094
Everolimo	6 (0.3%)	6 (0.3%)	0 (0.0%)	0.522
Bicalutamida	82 (4.3%)	82 (4.6%)*	0 (0.0%)	0.016
Talidomida	3 (0.2%)	3 (0.2%)	0 (0.0%)	0.651
Pemetrexede	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794
Eribulina	5 (0.3%)	5 (0.3%)	0 (0.0%)	0.559
Vinflunina	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794
Epirubicina	53 (2.8%)	50 (2.8%)	3 (2.4%)	0.826
Vimblastina	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794
Fluorouracil	77 (4.0%)	75 (4.2%)	2 (1.6%)	0.165
Mitoxantrona	6 (0.3%)	5 (0.3%)	1 (0.8%)	0.303
Etoposideo	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794
Vinorelbina	23 (1.2%)	21 (1.2%)	2 (1.6%)	0.649
Oxaliplatina	6 (0.3%)	6 (0.3%)	0 (0.0%)	0.522
Irinotecano	3 (0.2%)	2 (0.1%)	1 (0.8%)	0.056
Carmustina	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794

*Teste qui-quadrado de Pearson's (n, %).

Tabela 4: Influência do mAb e de outros medicamentos de uso crônico na prevalência de osteonecrose dos maxilares (ONM) em pacientes em tratamento para câncer de mama feminino e câncer de próstata.

	Total	ONM		p-Valor
		Não	Sim	
mAb				
Não	1771 (92.0%)	1659 (92.1%)	112 (91.1%)	0.690
Sim	154 (8.0%)	143 (7.9%)	11 (8.9%)	
mAb				
Gefitinibe	2 (0.1%)	2 (0.1%)	0 (0.0%)	0.712
Bevacizumabe	29 (1.5%)	23 (1.3%)	6 (4.9%)	0.002
Denosumabe	9 (0.5%)	9 (0.5%)	0 (0.0%)	0.432
Trastuzumabe	106 (5.5%)	102 (5.7%)	4 (3.3%)	0.257
Abiraterona	9 (0.5%)	8 (0.4%)	1 (0.8%)	0.562
Lapatinibe	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794
Pertuzumabe	8 (0.4%)	8 (0.4%)	0 (0.0%)	0.459
Ipilimumabe	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794
Atezolizumabe	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794
Outras drogas de uso crônico				
Anti-hipertensivos	402 (20.9%)	386 (21.4%)*	16 (13.0%)	0.026
Antidepressivos	317 (16.5%)	287 (15.9%)	30 (24.4%)*	0.014
Anticoagulantes	101 (5.2%)	97 (5.4%)	4 (3.3%)	0.305
Opioides	498 (25.9%)	461 (25.6%)	37 (30.1%)	0.270
Antiácidos	172 (8.9%)	160 (8.9%)	12 (9.8%)	0.741
AINEs	219 (11.4%)	204 (11.3%)	15 (12.2%)	0.768
Corticoides	188 (9.8%)	174 (9.7%)	14 (11.4%)	0.533
Agentes hipoglicemiantes	204 (10.6%)	199 (11.0%)*	5 (4.1%)	0.015

*p<0.05, teste qui-quadrado de Pearson's (n, %).

Tabela 5: Análise multivariada de fatores de risco para desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares (ONM) em pacientes submetidos a tratamento para câncer de mama feminino e câncer de próstata.

	p-Valor	OR ajustado (CI95%)
ONM		
Tumor de mama vs. Tumor de próstata	0.477	1.28 (0.65-2.51)
Idade >50 vs. <50	0.236	0.76 (0.48-1.20)
Mais de 2 linhas de tratamento quimioterápico	0.791	0.92 (0.49-1.71)
Mais de 8 infusões de AZ	*0.002	1.89 (1.28-2.80)
Terapia hormonal	*0.041	1.89 (1.03-3.48)
Anastrozol	0.816	1.06 (0.66-1.69)
Tamoxifeno	0.665	0.89 (0.53-1.51)
Fulvestranto	0.945	0.98 (0.47-2.01)
Exemestano	0.967	1.02 (0.45-2.32)
Leuprorelina	0.057	0.14 (0.02-1.06)
Metotrexato	*0.049	3.33 (1.01-11.03)
Ciclofosfamida	0.845	1.05 (0.67-1.63)
Ifosfamida	0.233	5.76 (0.32-102.67)
Paclitaxel	0.521	1.17 (0.72-1.90)
Capecitabina	*0.043	1.76 (1.02-3.03)
Filgrastim	0.863	1.31 (0.06-27.01)
Gemcitabina	0.490	1.26 (0.65-2.44)
Enzalutamida	0.070	5.03 (0.88-28.87)
Carboplatina	0.454	1.41 (0.58-3.44)
Fluorouracil	0.072	0.26 (0.06-1.13)
Irinotecano	*0.036	20.02 (1.21-331.26)
Bevacizumabe	0.087	2.44 (0.88-6.77)
Anti-hipertensivos	0.093	0.59 (0.32-1.09)
Antidepressivos	*0.010	1.85 (1.16-2.96)
Agentes hipoglicemiantes	0.065	0.39 (0.15-1.06)

*p<0.05, regressão logística multinominal; OR = razão de chance; CI 95% = intervalo de confiança de 95% de OR ajustado.

REFERÊNCIAS

- 1- AGUIRRE, J. I; CASTILLO, E. J; KIMMEL, D. B. Preclinical models of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). **Bone**, v. 153, p. 116184, 2021.
- 2- ALDHALLAN, N. A; BAQAIS, A; AL-OMAR, A. Medication-related osteonecrosis of the jaw; A review. **Cureus**, v. 12, n. 2, pag. E6944, 2020.
- 3- ALSALIH, A *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaws initiated by zoledronic acid and potential pathophysiology. **Dent J (Basel)**, v. 9, n. 8, pag. 85, 2021.
- 4- AMORIN, M. A. L; TAKAYAMA, L; JORGETTI, V; PEREIRA, R. M. R. Comparative study of axial and femoral bone mineral density and parameters of mandibular bone quality in patients receiving dental implants. **Osteoporos Int**, v. 18, n. 5, p. 703-709, 2007.
- 5- BADEL, T *et al.* Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate. **Coll Antropol**, v. 37, n. 2, p. 645-651, 2013.
- 6- BAGAN. J *et al.* Interleukin-6 concentration changes in plasma and saliva in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Oral Dis**, v. 20, n. 5, p. 446-452, 2014.
- 7- BAMIAS, A *et al.* Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. **J Clin Oncol**, v. 23, n. 34, p. 8580-8587, 2005.
- 8- BARASCH, A *et al.* Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. **Journal of Dental Research**, v. 90, n. 4, p. 439-444, 2011.
- 9- BASSO, F. G *et al.* Influence of bisphosphonates on the adherence and metabolism of epithelial cells and gingival fibroblasts to titanium surfaces. **Clin Oral Inverstiga**, v. 22, n. 2, p. 893-900, 2018.
- 10- BATTAGLINO, R; FU, J; SPATE, U; ERSOY, U; JOE, M; SEDAGHAT, L *et al.* Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 19, n. 9, p. 1420-1431, 2009.
- 11- BAUSEWEIN, C *et al.* Palliative care of adult patients with cancer. **Dtsch Arztebl Int**, v. 112, n. 50, p. 863-870, 2015.

- 12- BILUSIC, M; MADAN, R. A; GULLEY, J. L. Immunotherapy of prostate cancer: facts and hopes. **Clin Cancer Res**, v. 23, n. 22, p. 6764-6770, 2017.
- 13- BONILLA, J. A. M; TABANERA, M. T; MENDOZA, L. H. R. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. **Radiologia**, v. 59, n. 5, p. 368-379, 2017.
- 14- BOQUETE-CASTRO, A *et al.* Denosumabe and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. **Clin Oral Implants Res**, v. 27, n. 3, p. 367-375, 2016.
- 15- BUCKUP, M *et al.* Plectin is a regulator os prostate cancer growth and metastasis. **Oncogene**, v. 40, n. 3, p. 663-676, 2021.
- 16- CADIEUX, B; COLEMAN, R; JAFARINASABIAN, P. Experience with denosumabe (XGEVA) for prevention of steletal- related events in the 10 years after approval. **J boné Oncol**, v. 33, 2022.
- 17- ÇANKAYA, M *et al.* The effects of chronic zoledronate usage on the jaw and long bones evaluated using RANKL and osteoprotegerin levels in an animal model. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 42, n. 9, p. 1134-1139, 2013
- 18- CENCI S *et al.* Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF- α . **J Clin Invest**, v. 106, n. 10, p. 1229-1237, 2000.
- 19- CHEN, Q *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of single-dose denosumab in healthy Chinese volunteers: a randomized, single-blind, placebo-controlled study. **PLoS One**, v. 13, n. 6, p. e0197984, 2018.
- 20- CORRAINI, P *et al.* Osteonecrosis of the jaw and survival of patients with cancer: a Nationwide cohort study in Denmark. **Cancer Med**, v. 6, n. 10, p. 2271-2277, 2017.
- 21- D'ORONZO, S *et al.* Metastatic boné disease: Pathogenesis and therapeutic options. **J boné Oncol**, 2019.
- 22- DE BARROS SILVA, P. G *et al.* Effect os diferente doses of zoledronic acid in establishing of bisphosphonate-related osteonecrosis. **Archives of Oral Biology**, v. 60, n. 9, p. 1237-1245, 2015.
- 23- DECAUX, J; MAGREMANNE, M. Medication-related osteonecrosis of the jaw related to epacadostat and pembrolizumab. **J Stomatol Oral Maxillofac Surg**, v. 121, n. 6, p. 740-2, 2020.
- 24- DESAI, K; MCMANUS, J. M; SHARIFI, N. Hormonal therapy for prostate cancer. **Endrocr ver**, v. 42, n. 3; 2021.

- 25- EL-RABBANY, M *et al.* Development and evaluation of the clinimetric properties of the Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Quality of Life Questionnaire (MRONJ-QoL). **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 51, n. 6, p. 768-775, 2022.
- 26- FEDE, O. D *et al.* The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: New paradigm of primary prevention. **Biomed Res Int**, v. 2018, p. 2684924, 2018.
- 27- FIZAZI, K *et al.* Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. **Lancet**, v. 377, n. 9768, p. 813-822, 2011.
- 28- FURUKAWA, S *et al.* Oral methotrexate-related lymphoproliferative disease presenting with severe osteonecrosis of the jaw. A case report and literature review. **Intern Med**, v. 57, n. 4, p. 575-581, 2018.
- 29- GIBSON, L; LAWRENCE, D; DAWSON, C; BLISS, J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 2009, n. 4, 2009.
- 30- GIULIANO, A. E; CONNOLLY, J. L; EDGE, S. B *et al.* Breast cancer-major changes in the american joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual. **CA Cancer J Clin**, v. 67, n. 4, p. 290-303, 2017.
- 31- GLOBOCAN (2018) Fact sheets cancers. International Agency For Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. Accessed 30 June 2021.
- 32- GNANT M *et al.* Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomized trial. **Lancet Oncol**, v. 12, n. 7, p. 631-641, 2011.
- 33- GNANT M *et al.* Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. **N Engl J Med**, v. 360, n. 7, p. 679-691, 2009.
- 34- GNANT, M *et al.* Denosumab adjuvante em pacientes na pós-menopausa com câncer de mama positivo para receptor hormonal (ABCSG-18): Resultados de sobrevida livre de doença de um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. **Lancet Oncol**, v. 20, n. 3, p. 339-351, 2019.
- 35- GUARNERI, V *et al.* Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, v. 122, n. 1, p. 181-188, 2010.

- 36- GUO, Y *et al.* Prognostic significance of young age and non-bone metastasis at diagnosis in patients with metastatic prostate cancer: a SEER population-based data analysis. **J cancer**, v. 10, n. 3, p. 556-567, 2019.
- 37- HAYASHI, M *et al.* Risk of delayed healing of tooth extraction wounds and osteonecrosis of the jaw among patients treated with potential immunosuppressive drugs: A retrospective cohort study. **Tohoku J Exp Med**, v. 246, n. 4, p. 257-264, 2018.
- 38- HEY, S. P *et al.* Systematic review and meta-analysis of bevacizumab in first-line metastatic breast cancer: lessons for research and regulatory enterprises. **J Natl Cancer Inst**, v. 112, n. 4, p. 335-2, 2020.
- 39- HOFF, A. O *et al.* Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. **J Bone Miner Res**, v. 23, n. 6, p. 826-836, 2008.
- 40- HONG, S *et al.* Bone metastasis and skeletal-related events in patients with solid cancer: A Korean Nationwide health insurance database study. **PLoS One**, v. 15, n. 7, p. e0234927, 2020.
- 41- HORIE, N *et al.* Methotrexate-related lymphoproliferative disorder arising in the gingiva of a patient with rheumatoid arthritis. **Aust Dent J**, v. 60, n. 3, p. 408-411, 2015.
- 42- HUANG, S. Y *et al.* Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, randomized controlled phase 3 study-asian subgroup analysis. **Adv Ther**, v. 37, n. 7, p. 3404-3416, 2020.
- 43- JAYARANGAIAH, A; KEMP, A. K; KARIYANNA, P. T. Bone metastasis, 2022.
- 44- JIANG, L *et al.* Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis: a systematic review and meta-analysis based randomized controlled trials. **J Orthop Surg Res**, v. 16, p. 400, 2021.
- 45- JONES, G. S and BALDWIN, D. R. Recent Advances in the management of lung cancer. **Clin Med**, v. 18, n. suppl 2, p. s41-s46, 2018.
- 46- JORGENSEN, J. M. A *et al.* Hypertension and diabetes in Zanzibar – prevalence and access to care. **BMC Public Health**, v. 20, n. 1352, 2020.

- 47- KANG, T *et al.* Comparison of denosumab and zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis: bone mineral density (BMD) and trabecular bone score (TBS). **J Korean Med Sci**, v. 37, n. 13, p. E68, 2022.
- 48- KILIC, E; DOGANAY, O. Current management concepts for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review. **Gen Dent**, v. 66, n. 6, p. e1-e5, 2018.
- 49- KOTÁN, E. V *et al.* Database analysis of the risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Hungarian patients. **BMJ Open**, v. 9, n. 5, p. 025600, 2019.
- 50- KUROSHIMA, S; SASAKI, M; SAWASE, T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. **J Oral Biosci**, v. 61, n. 2, p. 99-104, 2019.
- 51- KYRGIDIS, A *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. **J Clin Oncol**, v. 26, n. 28, p. 4634-4638, 2008.
- 52- LEE, A. M. C *et al.* (2019). Individual or combination treatments with lapatinib and paclitaxel cause potential bone loss and bone marrow adiposity in rats. **J Cell Biochem**, v. 120, n. 3, p. 4180-4191, 2019.
- 53- LIMONES, A *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab vs. Zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 25, n. 3, pag. e326-e336, 2020.
- 54- LOBEKK, O. K; DIJKSTRA, W; PEDERSEN, T. O. Surgical vs conservative treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A complex systematic review and meta-analysis. **Oral surgery oral medicine oral pathology oral radiology**, v. 132, n. 6, p. 671-679, 2021.
- 55- LONNING, P. E. Study of suboptimum treatment response: lessons from breast cancer. **Lancet Oncol**, v. 4, n. 3, p. 177-185, 2003.
- 56- MCGOWAN, K; MCGOWAN, T; IVANOVSKI, S. Risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. **Oral Dis**, v. 24, n. 4, p. 527-536, 2018.
- 57- MICHAEL, H *et al.* Estrogen and Testosterone Use Different Cellular Pathways to Inhibit Osteoclastogenesis and Bone Resorption. **J Bone Miner Res**, v. 20, n. 12, p. 2224-2232, 2005.
- 58- MIKSAD, R. A *et al.* Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. **Oncologist**, v. 16, n. 1, p. 121-132, 2011.

- 59-MILOSAVLJEVID, M *et al.* Possible association of methotrexate use with osteonecrosis of the jaw. Systematic review. **Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery**, v. 123, n. 5, p. e458-e463, 2022.
- 60-National Cancer Institute. Common Toxicity Criteria Version 5.0 de 2017, Acessado em março de 2020, disponível <http://safetyprofiler-ctep.nci.nih.gov/CTC/CTC.aspx>.
- 61-NIEUWENHUIZEN, A. J. V *et al.* (2021). Health-related quality of life and overall survival: a prospective study in patients with and neck cancer treated with radiotherapy. **Qual Life Res**, v. 30, n. 4, 1145-1153, 2021.
- 62-OKUMA, S *et al.* Retrospective observational study of risk factors for denosumab-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases from solid cancers. **Cancers (Basel)**, v. 12, n. 5, p. 1209, 2020.
- 63-PATELL, K *et al.* Life-threatening sustained hypocalcemia following denosumab use in metastatic prostate cancer. **J Oncol Pharm Pract**, v. 28, n. 3, p. 698-702, 2022.
- 64-POPPER, H. H. Progression and metastasis of lung cancer. **Cancer Metastasis Rev**, v. 35, p. 75-91, 2016.
- 65-RAJE, N *et al.* Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of double-blind, double-dummy, randomized, controlled, phase 3 study. **Lancet Oncol**, v. 19, n. 3, p. 370-381, 2018.
- 66-ROVIELLO, G *et al.* The role of bevacizumab in solid tumours: A literature based meta-analysis of randomized trials. **Eur J Cancer**, v. 75, p. 245-258, 2017.
- 67-RUGANI, P *et al.* Prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer, prostate cancer, and multiple myeloma. **Dent J**, v. 4, n. 4, p. 32, 2016.
- 68-RUUGGIERO, A. L *et al.* American association of oral and maxillofacial surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws-2022 update. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 80, n. 5, p. 920-943, 2022.
- 69-SALVATORE, L; DODSON, T. B; AGALOO, T. American association of oral and maxillofacial surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws – 2022 update. **Pathology**, v. 80, n. 5, p. 920-943, 2022.

- 70- SHIBAHARA, T. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ) A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med*, v. 247, n. 2, p. 75-86, 2019.
- 71- SILVERMAN, S. L; LANDESBURG, R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med*, v. 122, n. 2 suppl, p. S33-45, 2009.
- 72- TAYLOR, T; BRYANT, C; POPAT, S. A study 225 patients on bisphosphonates presenting to the bisphosphonate clinic at king's college hospital. *Br Dent J*, v. 214, n. 7, p. E18, 2013.
- 73- THUMBIGERE-MATH, V *et al.* Periodontal Disease as a Risk Factor for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Periodontal*, v. 85, n. 2, p. 226-233, 2014.
- 74- TOFÉ, V. I; BAGÁN, L; BAGÁN, J. V. Osteonecrosis of the jaw associated with denosumab: study of clinical and radiographic characteristics in a series of clinical cases. *J Clin Exp Dent*, v. 12, n. 7, p. e676-e681, 2020.
- 75- VENETIS, K *et al.* Breast cancer with bone metastasis: molecular insight and clinical management. *Cells*, v. 10, n. 6, p. 1377, 2021
- 76- VURAL, P; AKGUL, C; CANBAZ, M. Effects of hormone replacement therapy on plasma pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and some bone turnover markers in postmenopausal women. *Pharmacol Res*, v. 54, n. 4, p. 298-302, 2006.
- 77- WADHWAN, V. K; WESTON, R; PARR, N. J. Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int*, v. 105, n. 8, p. 1082-1088, 2010.
- 78- WALTER C *et al.* Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer*, v. 115, n. 8, p. 1631-7, 2009.
- 79- WAN, J. T *et al.* Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. *Bone Res*, v. 8, p. 14, 2020.
- 80- WU, Q *et al.* Breast cancer sbtypes predict the preferential site of distant metástases: a SEER based study. *Oncotarget*, v. 8, n. 17, p. 27990-27996, 2017.
- 81- YAMAGUCHI, K *et al.* Bevacizumab with single-agent chemotherapy in previously treated non-squamous non-small-cell lung cancer: phase II study. *In Vivo*, v. 32, n. 5, p. 1155-1160, 2018.
- 82- YANG, S; ZHANG, Z; WANG, Q. Emerging therapies for small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*, v. 12, p. 47, 2019.

83- ZHOU Y *et al.* Combined administration of bisphosphonates, chemotherapeutic agents, and/or targeted drugs increases the risk for stage 3 medication-related osteonecrosis of the jaw: A 4-years retrospective study. **Biomed Res Int**, v. 2020, p. 5847429, 2020.

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



INSTITUTO DO CÂNCER DO
CEARA - ICC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INCIDÊNCIA, SEVERIDADE E FATORES DE RISCO PARA EFEITOS ADVERSOS ORAIS EM PACIENTES SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA PARA TUMORES SÓLIDOS: UM ESTUDO RETROSPECTIVO

Pesquisador: Paulo Goberlânio de Barros Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 32536720.2.0000.5528

Instituição Proponente: Instituto do Cancer do Ceara

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.062.135

Apresentação do Projeto:

O câncer é a primeira ou a segunda principal causa de morte antes dos 70 anos em 91 dos 172 países do mundo, e ocupa a terceira ou quarta em 22 países adicionais e com isso as medidas terapêuticas têm evoluído drasticamente nos últimos 20 anos. Os tumores sólidos podem ser tratados por cirurgia, hormonioterapia, radioterapia e quimioterapia e esta última, por agir sistemicamente, apresenta diversos efeitos colaterais em boca. A disgeusia e a mucosite oral (MO) são os efeitos adversos mais comuns em cavidade oral e dependendo da severidade pode ser necessária a interrupção o tratamento. Tendo em vista que a identificação de fatores de risco para esses efeitos adversos é crucial para o desenvolvimento de condutas clínica individualizadas, o presente estudo tende avaliar a incidência/severidade e fatores de risco aos efeitos adversos orais mais prevalentes, a disgeusia e a MO, em pacientes com tumores sólidos tratados com QT no Hospital Haroldo Juaçaba/Instituto do Câncer do Ceará (HHJ/ICC). Para isso será utilizada a ferramenta de escalas de toxicidade do sistema de prontuário eletrônico do HHJ/ICC para levantamento das avaliações de disgeusia e MO realizadas em um período de dois anos (01.01.2018 a 31.12.2019). A partir de então, os prontuários serão individualmente avaliados para coleta das seguintes informações: sexo, idade, peso, altura, intenção da QT (adjuvante, neoadjuvante, paliativa), estadiamento TNM, protocolo de QT e sítio do tumor primário. No caso dos pacientes com tumores de cabeça e pescoço serão levantadas informações acerca de

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222

Bairro: RODOLFO TEÓFILO

CEP: 60.430-230

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3288-4653

Fax: (85)3228-4653

E-mail: eco@icc.org.br



Continuação do Parecer: 4.062.135

realização e protocolo de radioterapia de cabeça e pescoço. Os dados serão cruzados com o grau da diseugia e da MO por meio dos testes X^2 e regressão logística multinomial (SPSS, $p < 0,05$). A identificação de fatores de risco para diseugia e MO durante QT para tumores sólidos pode auxiliar na individualização das orientações em saúde durante a QT, melhorando os autocuidados e minimizando outros efeitos adversos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a incidência e fatores de risco dos efeitos adversos orais mais comuns, a diseugia e a mucosite oral, em pacientes submetidos a quimioterapia para tumores sólidos.

Objetivos Secundários: • Identificar a prevalência dos efeitos adversos mais comuns em cavidade oral, a diseugia e a mucosite oral, em pacientes em tratamento

quimioterápico para tumores sólidos no HHJ/ICC. • Quantificar os graus de severidade dos efeitos adversos mais comuns em cavidade oral, a diseugia e a mucosite oral, em pacientes em tratamento quimioterápico para tumores sólidos no HHJ/ICC. • Avaliar a influência de achados dados clínicos na prevalência e severidade dos efeitos adversos mais comuns em cavidade oral, a diseugia e a mucosite oral, em pacientes em sob

quimioterapia para tumores sólidos no HHJ/ICC. • Avaliar a influência dos protocolos de quimioterapia e do sítio do tumor primário na prevalência e severidade dos efeitos adversos mais comuns em cavidade oral, a diseugia e a mucosite oral, em pacientes em tratamento quimioterápico para tumores sólidos no HHJ/ICC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Tendo em vista que o presente estudo trata-se de uma análise de prontuários, o risco inerente desse tipo de estudo se perfaz na exposição dos dados desses pacientes.

Benefícios: Identificar fatores de risco a aumento na incidência e severidade dos efeitos adversos em cavidade oral de pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia para tumores sólidos pode fomentar o desenvolvimento de condutas clínicas preventivas e educativas para a tentativa de redução deste.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional, retrospectivo, de corte transversal e caráter quantitativo que será realizado utilizando coleta de dados do sistema de Prontuário Eletrônicos de Paciente (PEP) que tenham sido evoluídos com relação aos efeitos adversos mais comuns em cavidade oral, a mucosite oral e a diseugia, durante a quimioterapia no HHJ/ICC em um período de dois anos (01.01.2018 a 31.12.2019).

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222
Bairro: RODOLFO TEÓFILO CEP: 60.430-230
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3288-4653 Fax: (85)3228-4653 E-mail: eco@icc.org.br



Continuação do Parecer: 4.062.135

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicitou a dispensa do TCLE porque não terão contatos com pacientes, uma vez que usarão dados extraídos de prontuários eletrônicos do ICC/HHJ, e, para tanto, farão usos do TFD. O cronograma está adequado.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Indica-se ao CEP/ICC a aprovação do presente projeto, cuja execução aportará informações valiosas à instituição que o realizará.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado desse CEP acompanha o parecer do relator aprovando-o como se apresenta.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1299223.pdf	27/05/2020 08:50:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	27/05/2020 08:46:50	Paulo Goberlânio de Barros Silva	Aceito
Outros	parecertecnico.pdf	27/05/2020 08:43:18	Paulo Goberlânio de Barros Silva	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	27/05/2020 08:42:14	Paulo Goberlânio de Barros Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 01 de Junho de 2020

Assinado por:
Marcelo Gurgel Carlos da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222
Bairro: RODOLFO TEÓFILO **CEP:** 60.430-230
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3288-4653 **Fax:** (85)3228-4653 **E-mail:** eco@icc.org.br



INSTITUTO DO CÂNCER DO
CEARA - ICC



Continuação do Parecer: 4.062.135

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222

Bairro: RODOLFO TEÓFILO

CEP: 60.430-230

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3288-4653

Fax: (85)3228-4653

E-mail: eco@icc.org.br

Página 04 de 04

ANEXO B – ARTIGO ACEITO NO PERIÓDICO *ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION*

DOI
Risk Factors for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Bone Metastatic Breast and Prostate Cancer

RESEARCH ARTICLE

Editorial Process: Submission:00/00/0000 Acceptance:00/00/0000

Risk Factors for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Bone Metastatic Breast and Prostate Cancer under Zoledronate Treatment: A Retrospective Analysis from 10 Years of Evaluation

Anna Clara Aragão Matos Carlos^{1*}, Livia Moreira Caetano Coelho¹, Cássia Emanuella Nóbrega Malta^{1,2}, Iana Aragão Magalhães², Marcela Maria Fontes Borges¹, José Erialdo da Silva Júnior³, Lúcio Flávio Gonzaga Silva³, Paulo Goberlânio de Barros Silva^{1,2,3}

Abstract

Objective: This study aims to analyze the risk factors for BRONJ in patients taking zoledronic acid (ZA) for metastatic breast and prostate cancer. **Methods:** For this, a retrospective, quantitative, observational cohort study was conducted using data on adverse effects in the oral cavity in patients during chemotherapy for treatment of solid tumors available in the electronic patient record system of the Haroldo Juaçaba Hospital/Ceará Cancer Institute in the period from 2010, to 2019. Data were tabulated in Excel and exported to SPSS v20.0 software for statistical analysis, with 95% confidence. **Results:** Thus, it can be observed that the prevalence of BRONJ in patients under treatment for breast cancer and prostate cancer was <7%, with age <50 years of age (p=0.009), cytotoxic chemotherapy such as methotrexate (p=0.023), paclitaxel (p=0.005), capecitabine (p<0.001), gemcitabine (p=0.007) and bicalutamide (p=0.016), amount of ZA infusions (p<0.001) and hormone therapy (p=0.007), in addition, a slight reduction in survival and increased use of antidepressants (p=0.014) were observed. The reduced overall survival and increased use of antidepressants in patients who developed BRONJ, reinforcing the need for further research to study the mechanisms involved in the unconventional risk factors for BRONJ. **Conclusion:** Thus, increasing the attention to these patients to prevent this condition from compromising the prognosis of these individuals.

Keywords: Osteonecrosis- bisphosphonate- risk factors

Asian Pac J Cancer Prev, 24,

Introduction

Bisphosphonates (BPs) are osteolysis inhibitors commonly employed to treat and prevent bone metastases from multiple myeloma and cancers of the breast, prostate, kidney, and lung (Marinis et al., 2009; Mbase and Aderibigbe, 2021). However, the use of BPs is strongly associated with the development of a change known as Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ) (Nicolatou-galitis et al., 2019).

BRONJ is defined by the World Health Organization as an exposure of the necrotic bone in the maxillofacial region for more than eight weeks in patients with a history of previous or current treatment with BP with no previous history of radiation therapy and is part of a larger class, drug-induced osteonecrosis of the jaws (Ruani et al.,

2016). BRONJ can be classified depending on its stage of severity into stage 1 (presence of exposed and necrotic bone or intraoral fistula, without an active infection), stage 2 (presence of exposed and necrotic bone or intraoral fistula, with active infection), and stage 3 (presence of exposed and necrotic bone or intraoral fistula, associated with extensive necrosis, pathological fracture, extraoral fistula) (Thavarajah et al., 2019; Taylor et al., 2013; Barasch et al., 2011; Walter et al., 2008).

Among patients undergoing treatment for bone metastases, breast cancer, and prostate cancer, the most frequent in women and men, respectively, have an incidence of bone metastases of 75% and 65%, respectively (Turner et al., 2008). Breast cancer is a disease that predominantly affects a population over the age of 40. Prostate cancer is the second most common cancer and

¹Department of Dental Clinic, Division of Oral Pathology, Faculty of Pharmacy, Dentistry and Nursing, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil. ²Department of Dentistry, Unichristus, Fortaleza, Ceará, Brazil. ³Ceará Oncology School, Ceará Cancer Institute, Hospital Haroldo Juaçaba, Fortaleza, Ceará, Brazil. *For Correspondence: anna_aragao@hotmail.com

the fifth most common cause of death among men (Azim et al., 2014; Sun et al., 2017; Matsushita et al., 2020). These two tumors have high rates of bone metastasis a negative impact on the survival of these patients (Tahara et al., 2019; Wong et al., 2019).

Given that BRONJ significantly compromises the quality and life expectancy of these patients and may require discontinuation of oncologic treatment, leading to worsening in their prognosis (Ouyang et al., 2018), our study aims to analyze the risk factors for BRONJ in patients using zoledronic acid for metastatic breast and prostate cancer.

Materials and Methods

Study design, site, and ethical precepts

This study is a retrospective, quantitative observational cohort study guided by the STROBE initiative, an international guideline for conducting observational studies (Lababede and Meziane, 2018). This study was conducted using data on oral cavity adverse effects in patients during chemotherapy to treat solid tumors available in the electronic patient record system of the Haroldo Juaçaba Hospital/Ceará Cancer Institute (HHJ/ICC) from January 1, 2010, to December 31, 2019.

The Ethics Committee approved this research of the Haroldo Juaçaba Hospital as part of a project that includes the analysis of risk factors for adverse effects of cancer treatment in the oral cavity, whose protocol number is 4.062.135. All study phases were carried out under law 466/12 of the research ethics legislation, ensuring the confidentiality of information from the patients' medical records and keeping them until the end of the study.

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criterion was patients who had performed at least one zoledronic acid infusion from January 1, 2010, to December 31, 2019, at the HHJ/ICC. All drug infusions in chemotherapy services of the Unified Health System or private health insurance plans are recorded in the Tasy system with the pharmaceutical record of the active ingredient of the drug. Thus, through this system, the services these patients took these administrations were retrieved.

Patients under treatment for solid tumors other than breast or prostate cancer, patients with myeloproliferative diseases or head and neck tumors who received radiotherapy in the region, as well as patients with bone metastases from tumors with unknown primary sites or patients without information about the risk factors for BRONJ (described below) were excluded. Patients with more than one primary tumor were also excluded.

Sociodemographic and clinicopathological data collection

With the service number from the Tasy system, a manual search was performed in the patients' electronic medical records. For patients who appeared more than once in the Tasy search tool, the number of ZA administrations was computed and dated. If necessary, physical medical records were requested to complement the information not available in the digital system.

During manual collection of information from the patients' electronic medical records, the following data were retrieved: gender, age, weight on the day of care, history of surgery for the primary tumor, history of radiation therapy in the region of the primary tumor, history, protocol and intention of chemotherapy (neoadjuvant, adjuvant or palliative), number of chemotherapy treatment lines, clinical stage and location of the primary tumor. The TNM (tumor-nodal-metastasis) system (Lababede and Meziane, 2018) was used to stage the primary tumor. In addition, the history of hormone therapy and any drugs in use were surveyed. Finally, all data were tabulated in a standard spreadsheet in Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Windows).

BRONJ prevalence analysis

The toxicity scales encompass analysis of all patients according to toxicity scores suggested by CTCAE v5.0. As per medical history, patients were classified as the following toxicity scores: grade 0, when there is no evidence of osteonecrosis; grade 1, when there is exposed bone, clinically diagnosed asymptomatic; grade 2, when there is exposed bone, with painful symptomatology, limiting self-care; grade 3, when there is exposed bone, with intense painful symptomatology, limiting self-care; grade 4, when there is exposed bone with life-threatening conditions, such as infection, fractures, fistulas, among others; grade 5, when there is death related to bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (National Cancer Institute, 2018).

Therefore, the evaluations were exported to a standard Microsoft Excel spreadsheet containing the information of number and date of attendance, and degree of severity of the adverse effect.

Statistical Analysis

The data were tabulated in Microsoft Excel and exported to SPSS v20.0 for Windows software, in which the analyses were performed adopting a 95% confidence level.

The absolute and percentage frequencies of BRONJ and other clinical and therapeutic variables were calculated and associated with the prevalence of BRONJ by multinomial logistic regression. Associations with $p < 0.200$ were submitted to a multinomial logistic regression model. The Kaplan-Meier curve of overall survival of patients with and without BRONJ was compared using the Mantel-Cox log-rank test.

Results

The sample was composed of 1925 patients seen during the years 2010 to 2019, of which the majority of the sample was female breast cancer 1408 (73.1%), and 517 (26.9%) were men with prostate cancer. All patients had metastatic tumors. Data collection was conducted from 2010 until 2019, totaling ten years, and most of the patients were included in the year 2013 (15.7%) (Table 1).

The mean age of the patients was 61.0 ± 13.5 years ranging from 16 to 99 years, and the most prevalent age group was patients aged over 50 years (77.0%). Surgical

treatment of the primary tumor was described in 1336 (69.4%) patients and radiotherapy in 1090 (56.6%). However, chemotherapy (n= 1818, 94.4%) was the most frequently used therapeutic modality for these patients (Table 1).

Most patients who had chemotherapy had up to two lines of chemotherapy treatment (n=1665, 86.5%), 72 (3.7%) patients had one line of treatment, 1486 (77.2%) had two lines of treatment, 170 (8.8%) had three lines of treatment, 52 (2.7%) had four lines of treatment, and 38 (2.0%) went through five lines of chemotherapy treatment. The mean number of ZA infusions was 5.4±6.6, ranging from 1 to 67, with most patients having up to eight ZA infusions (n= 1396, 72.5%) (Table 1).

Of the 1925 patients evaluated, there were 123 (6.4%) cases of BRONJ. It was observed that the prevalence of BRONJ was not related to tumor location (p=0.091), year of diagnosis (p=0.244), and type of treatment of the primary tumor, whether the tumor was treated with surgery (p=0.496), with radiotherapy (p=0.216) or with chemotherapy (p=0.455). In contrast, BRONJ had a higher

prevalence in patients who were younger than 50 years of age (p=0.009) and/or who took more than two lines of chemotherapy treatment (p=0.010) and/or who received more than eight infusions of ZA (p<0.001) (Table 1).

Most of the sample received some type of hormone therapy (n= 1341, 69.7%), with Anastrozole being the most commonly used drug (n= 727, 37.8%), followed by Tamoxifen (n= 360, 18.7%) and Zoladex (n= 225, 11.7%). It was observed that patients who used hormone therapy had a higher prevalence of BRONJ (n= 99, 80.5%) compared to patients who were not treated with this therapy (n= 560, 31.1%) (p=0.007). The hormone therapy leuporelin was inversely associated with BRONJ (p=0.032) (Table 2).

Regarding the chemotherapeutics used, and Cyclophosphamide (n= 663, 34.4%) was the most frequently used in the therapeutic schemes. Following the most used antineoplastics were Doxorubicin (n= 538, 27.9%), Docetaxel (n= 465, 24.2%), Paclitaxel (n= 417, 21.7%), Capecitabine (n= 215, 11.2%), Gemcitabine (n= 158, 8.2%) and Bicalutamide (n= 82, 4.3%). In our

Table 1. Prevalence and Analysis of Risk Factors for Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ) in Patients Undergoing Male Prostate and Female Breast Cancer Treatment from 2010 to 2019. Chemotherapy (QT), Zoledronic Acid (ZA)

	Total	BRONJ		p-Value
		No	Yes	
Total	1925	1802 (93.6%)	123 (6.4%)	-
Location				
Male Prostate	517 (26.9%)	492 (27.3%)	25 (20.3%)	0.091
Female breast	1408 (73.1%)	1310 (72.7%)	98 (79.7%)	
Year of diagnosis				
2010	55 (2.9%)	52 (2.9%)	3 (2.4%)	0.244
2011	142 (7.4%)	133 (7.4%)	9 (7.3%)	
2012	175 (9.1%)	161 (8.9%)	14 (11.4%)	
2013	303 (15.7%)	284 (15.8%)	19 (15.4%)	
2014	298 (15.5%)	270 (15.0%)	28 (22.8%)	
2015	384 (19.9%)	365 (20.3%)	19 (15.4%)	
2016	228 (11.8%)	210 (11.7%)	18 (14.6%)	
2017	167 (8.7%)	160 (8.9%)	7 (5.7%)	
2018	130 (6.8%)	125 (6.9%)	5 (4.1%)	
2019	43 (2.2%)	42 (2.3%)	1 (0.8%)	
Age				
Up to 50	442 (23.0%)	402 (22.3%)	40 (32.5%)*	0.009
>50	1483 (77.0%)	1400 (77.7%)*	83 (67.5%)	
Primary tumor treatment				
Surgery	1336 (69.4%)	1254 (69.6%)	82 (66.7%)	0.496
Radiotherapy	1090 (56.6%)	1012 (56.2%)	78 (63.4%)	0.216
Chemotherapy	1818 (94.4%)	1700 (94.3%)	118 (95.9%)	0.455
QT treatment lines				
Up to 2 lines	1665 (86.5%)	1568 (87.0%)*	97 (78.9%)	0.010
>2	260 (13.5%)	234 (13.0%)	26 (21.1%)*	
ZA infusions quantity				
Up to 8	1396 (72.5%)	1330 (73.8%)*	66 (53.7%)	<0.001
>8	529 (27.5%)	472 (26.2%)	57 (46.3%)*	

*p<0.05, Pearson's chi-square test (n, %)

Table 2. Influence of Hormone Therapy on the Prevalence of Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ) in Patients undergoing Treatment for Female Breast Cancer and Male Prostate Cancer

	Total	BRONJ		p-Value
		No	Yes	
Hormone therapy				
No	584 (30.3%)	560 (31.1%)*	24 (19.5%)	0.007
Yes	1341 (69.7%)	1242 (68.9%)	99 (80.5%)*	
Hormone therapy drug				
Anastrozole	727 (37.8%)	673 (37.3%)	54 (43.9%)	0.147
Tamoxifen	360 (18.7%)	329 (18.3%)	31 (25.2%)	0.056
Fulvestrant	116 (6.0%)	104 (5.8%)	12 (9.8%)	0.072
Zoladex	225 (11.7%)	207 (11.5%)	18 (14.6%)	0.293
Exemestane	86 (4.5%)	77 (4.3%)	9 (7.3%)	0.114
Leuprorelin	93 (4.8%)	92 (5.1%)*	1 (0.8%)	0.032
Cyproterone	4 (0.2%)	4 (0.2%)	0 (0.0%)	0.601
Destilbenol	5 (0.3%)	5 (0.3%)	0 (0.0%)	0.559

*p<0.05, Pearson's chi-square test (n, %)

Table 3. Influence of Chemotherapy on the Prevalence of Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ) in Patients Undergoing Treatment for Female Breast Cancer and Male Prostate Cancer.

	Total	BRONJ		p-Value
		No	Yes	
Chemotherapy drug				
Methotrexate	22 (1.1%)	18 (1.0%)	4 (3.3%)*	0.023
Doxorubicin	538 (27.9%)	500 (27.7%)	38 (30.9%)	0.452
Cyclophosphamide	663 (34.4%)	614 (34.1%)	49 (39.8%)	0.193
Ifosfamide	3 (0.2%)	2 (0.1%)	1 (0.8%)	0.056
Docetaxel	465 (24.2%)	432 (24.0%)	33 (26.8%)	0.474
Paclitaxel	417 (21.7%)	378 (21.0%)	39 (31.7%)*	0.005
Capecitabine	215 (11.2%)	189 (10.5%)	26 (21.1%)*	<0.001
Cabazitaxel	8 (0.4%)	7 (0.4%)	1 (0.8%)	0.479
Filgrastim	4 (0.2%)	3 (0.2%)	1 (0.8%)	0.128
Cisplatin	155 (8.1%)	143 (7.9%)	12 (9.8%)	0.473
Gemcitabine	158 (8.2%)	140 (7.8%)	18 (14.6%)*	0.007
Enzalutamide	10 (0.5%)	8 (0.4%)	2 (1.6%)	0.078
Carboplatin	61 (3.2%)	54 (3.0%)	7 (5.7%)	0.094
Everolimo	6 (0.3%)	6 (0.3%)	0 (0.0%)	0.522
Bicalutamide	82 (4.3%)	82 (4.6%)*	0 (0.0%)	0.016
Thalidomide	3 (0.2%)	3 (0.2%)	0 (0.0%)	0.651
Pemetrexede	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794
Eribulin	5 (0.3%)	5 (0.3%)	0 (0.0%)	0.559
Vinflunine	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794
Epirubicin	53 (2.8%)	50 (2.8%)	3 (2.4%)	0.826
Vimblastine	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794
Fluorouracil	77 (4.0%)	75 (4.2%)	2 (1.6%)	0.165
Mitoxantrone	6 (0.3%)	5 (0.3%)	1 (0.8%)	0.303
Etoposide	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794
Vinorelbine	23 (1.2%)	21 (1.2%)	2 (1.6%)	0.649
Oxaliplatin	6 (0.3%)	6 (0.3%)	0 (0.0%)	0.522
Irinotecan	3 (0.2%)	2 (0.1%)	1 (0.8%)	0.056
Carmustine	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794

*Pearson's chi-square test (n, %).

Table 4. Influence of mAb and Other Chronic Use Medication on the Prevalence of Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ) in Patients Undergoing Treatment for Female Breast Cancer and Male Prostate Cancer.

	Total	BRONJ		p-Value
		No	Yes	
mAb				
No	1771 (92.0%)	1659 (92.1%)	112 (91.1%)	0.690
Yes	154 (8.0%)	143 (7.9%)	11 (8.9%)	
mAb				
Gefitinib	2 (0.1%)	2 (0.1%)	0 (0.0%)	0.712
Bevacizumabe	29 (1.5%)	23 (1.3%)	6 (4.9%)	0.002
Denosumabe	9 (0.5%)	9 (0.5%)	0 (0.0%)	0.432
Trastuzumabe	106 (5.5%)	102 (5.7%)	4 (3.3%)	0.257
Abiraterone	9 (0.5%)	8 (0.4%)	1 (0.8%)	0.562
Lapatinib	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794
Pertuzumabe	8 (0.4%)	8 (0.4%)	0 (0.0%)	0.459
Ipilimumab	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794
Atezolizumab	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0.794
Other drugs of chronic use				
Antihypertensives	402 (20.9%)	386 (21.4%)*	16 (13.0%)	0.026
Antidepressants	317 (16.5%)	287 (15.9%)*	30 (24.4%)*	0.014
Anticoagulants	101 (5.2%)	97 (5.4%)	4 (3.3%)	0.305
Opioids	498 (25.9%)	461 (25.6%)	37 (30.1%)	0.270
Antacids	172 (8.9%)	160 (8.9%)	12 (9.8%)	0.741
NSAIDs	219 (11.4%)	204 (11.3%)	15 (12.2%)	0.768
Corticoids	188 (9.8%)	174 (9.7%)	14 (11.4%)	0.533
Hypoglycemic agents	204 (10.6%)	199 (11.0%)*	5 (4.1%)	0.015

*p<0.05, Pearson's chi-square test (n, %).

Table 5. Multivariate Analysis of Risk Factors for Developing of Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ) in Patients Undergoing Male Prostate and Female Breast Cancer Treatment.

	p-Value	Adjusted OR (CI95%)
BRONJ		
Breast tumor vs. Prostate tumor	0.477	1.28 (0.65-2.51)
Age >50 vs. <50	0.236	0.76 (0.48-1.20)
More than 2 lines of chemotherapy treatment	0.791	0.92 (0.49-1.71)
More than 8 ZA infusions	*0.002	1.89 (1.28-2.80)
Hormone therapy	*0.041	1.89 (1.03-3.48)
Anastrozole	0.816	1.06 (0.66-1.69)
Tamoxifen	0.665	0.89 (0.53-1.51)
Fulvestrant	0.945	0.98 (0.47-2.01)
Exemestane	0.967	1.02 (0.45-2.32)
Leuprorelin	0.057	0.14 (0.02-1.06)
Methotrexate	*0.049	3.33 (1.01-11.03)
Cyclophosphamide	0.845	1.05 (0.67-1.63)
Ifosfamide	0.233	5.76 (0.32-102.67)
Paclitaxel	0.521	1.17 (0.72-1.90)
Capecitabine	*0.043	1.76 (1.02-3.03)
Filgrastim	0.863	1.31 (0.06-27.01)
Gemcitabine	0.490	1.26 (0.65-2.44)
Enzalutamide	0.070	5.03 (0.88-28.87)

Table 5. Continued

	p-Value	Adjusted OR (CI95%)
BRONJ		
Carboplatin	0.454	1.41 (0.58-3.44)
Fluorouracil	0.072	0.26 (0.06-1.13)
Irinotecano	*0.036	20.02 (1.21-331.26)
Bevacizumabe	0.087	2.44 (0.88-6.77)
Antihypertensives	0.093	0.59 (0.32-1.09)
Antidepressants	*0.010	1.85 (1.16-2.96)
Hypoglycemic agents	0.065	0.39 (0.15-1.06)

*p<0.05, multinomial logistic regression; OR, Odds ratio; CI 95%, 95% confidence interval of Adjusted OR.

study it was possible to observe that administration of some types of chemotherapy drugs were associated with increased prevalence of BRONJ, such as methotrexate (p=0.023), paclitaxel (p=0.005), capecitabine (p<0.001) and gemcitabine (p=0.007). However, the chemotherapy Bicalutamide was inversely associated with BRONJ (p=0.016) (Table 3).

Only a small portion of the sample used some type of monoclonal antibody (mAb) (n= 1771, 92%). The most commonly used mAb was trastuzumab (n= 106, 5.5%) followed by bevacizumab (n= 29, 1.5%). Additionally, most patients were using opioids (n= 498, 25.9%)

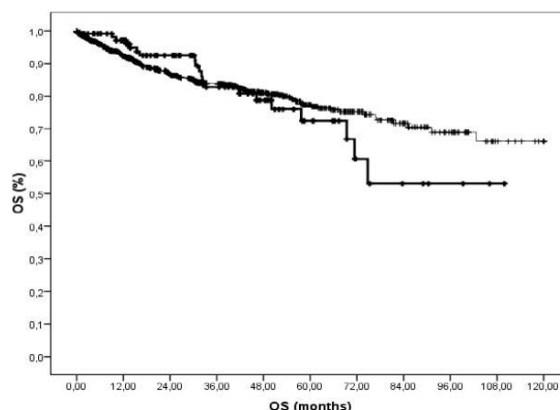


Figure 1. Influence of Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ) on Overall Survival of Patients with Metastatic Breast or Prostate Cancer Treated with ZA. Thick line = Kaplan-Meier curve of patients who developed BRONJ; Thin line = Kaplan-Meier curve of patients who did not develop BRONJ.

and antihypertensives (n= 402, 20.9%), followed by antidepressants (n= 317, 16.5%) and NSAIDs (n= 219, 11.4%). Patients who took Ab Bevacizumab had a higher prevalence of BRONJ (p=0.002). Chronic use of antihypertensives (p=0.026) and hypoglycemic agents (p=0.015) were inversely associated with BRONJ, and use of antidepressants was associated with a higher prevalence of BRONJ (24.4%) (p=0.014) (Table 4).

In multivariate analysis it was observed that the use of more than 8 infusions of ZA (adjusted OR = 1.89) (p=0.002), use of hormone therapy (adjusted OR = 1.89) (p= 0.041), Methotrexate (adjusted OR = 3.33) (p=0.049), Capecitabine (adjusted OR = 1.73) (p=0.043), Irinotecan (adjusted OR = 20.02) (p=0.036) and antidepressants (adjusted OR = 1.85) (p=0.010) significantly increased the prevalence for BRONJ (Table 5).

Regarding overall survival, there was no significant difference between the overall survival of patients with BRONJ (n=70/110; 81.40±5.38 [CI 95% = 70.85-91.95] months) and without BRONJ (n=1216/1642; 94.13±1.80 [CI 95% = 90.59-97.66] months) (p=0.769). (Figure 1)

Discussion

This study showed a prevalence of BRONJ of 6.54% in association with age, some chemotherapy drugs, mAbs, hormone therapy, and other chronic use drugs. In similarity to our study, Walter et al. in 2009 obtained a prevalence of BRONJ of 5.3% in breast cancer patients who took bisphosphonate use (Kotán et al., 2019), despite Taylor et al. in 2013 had described a much higher prevalence with 34.8% of patients presenting with a diagnosis of BRONJ and use of venous bisphosphonates and Kotán described a much lower prevalence with only 0.9% of BRONJ (Bamias et al., 2005). This difference in prevalence is related to the different study designs, therapy protocols implemented, and exposure to risk factors. For

example, in the study by Taylor et al. (2013) (Taylor et al., 2013) all patients underwent the process of exodontia, which increases the risk of BRONJ.

Regarding the prevalence of BRONJ in female breast cancer and prostate cancer, a discrete prevalence was observed in breast cancer, but without significant difference. Bamias et al. in 2005 (Bamias et al., 2005) also demonstrated similar results, but in contrast, in 2016, Rugani et al. (Rugani et al., 2016) reported a higher prevalence of BRONJ in prostate cancer (3.8%) compared to breast cancer (2.09%) (Rugani et al., 2016) and Walter et al., also observed a lower prevalence of BRONJ in breast cancer (Fung et al., 2017).

We could also observe that patients in oncological treatment who use ZA for an extended period had a significant increase in the risk of BRONJ, and this finding was observed even in the multivariate analysis. Studies show that the increased risk of BRONJ is directly proportional to the dose and frequency of ZA use (Graham et al., 2007; Barasch et al., 2011), since ZA generates a cumulative effect on bone tissue (Basso et al., 2018). Furthermore, ZA has been linked to toxic cellular effects and the production of proinflammatory cytokines in bone tissue (Badel et al., 2013). The administration of chemotherapeutic drugs has been described as a risk factor for the development of BRONJ (Zhou et al., 2020; Shibahara et al., 2019). Chemotherapeutic drugs generate cytotoxic effects on metabolism and vascularization, thus increasing the prevalence of BRONJ (Shibahara et al., 2019), which could be associated with several drugs in use in the patients of this study.

A peculiar finding of our work was that the highest prevalence of BRONJ is related to patients in the less than 50 years age group. This relationship probably occurs due to the predominance of edentulism in the aged 50 years and older. As one of the risk factors for BRONJ is the presence of infectious foci in dental or periodontal tissue,

edentulism would reduce this risk significantly (Kyrgidis et al., 2008). Thus, younger patients who have more teeth in their mouths are more likely to develop BRONJ, although the use of dentures has also been described as a risk factor (Okuma et al., 2020).

There was an increased prevalence of BRONJ in patients who used hormone therapy, including in the multivariate analysis. This may be associated with the modulation of bone metabolism and immunosuppression that this therapy causes, making the individual more susceptible to developing BRONJ (Hoff et al., 2018). In a classic case-control study, Hoff describes risk factors for developing BRONJ in patients with metastatic cancers, and patients with positive estrogen receptor breast tumors demonstrate a higher risk than patients without this receptor (Gnant et al., 2009). After the consolidation of primary therapy, regardless or not of having bone metastases, patients with breast tumors that express positivity for hormone receptors start maintenance treatment with sex hormone synthesis inhibitors, a hormone therapy, apparently increasing this risk (Gnant et al., 2011; Cenci et al., 2000).

Hormones such as estrogen, progesterone, and testosterone have anti-inflammatory activity in the bone tissue (Vural et al., 2006; Michael et al., 2005; Bagan et al., 2014). Hormone suppression has been linked to bone-inflammatory dysregulation, which is the main risk factor for BRONJ (Bagan et al., 2014). However, paradoxically, leuporelin use is inversely associated with BRONJ.

In 2018 McGowan (McGowan et al., 2018), in a systematic review, described that chemotherapy is the most prevalent factor in BRONJ cases, and in our study, it was no different. Although chemotherapy itself showed no association with increased risk of BRONJ, due to >90% of patients taking QT, in the present study, the use of methotrexate and paclitaxel were directly related to the development of BRONJ in patients on antineoplastic treatment. Methotrexate is an immunosuppressive drug that significantly worsens gingival changes and periodontal disease (Horie et al., 2015; Furukawa et al., 2018), and as periodontal disease is one of the main risk factors for BRONJ (Thumbigere-Math et al., 2014) due to infection (Kilic et al., 2018), periodontal attention should be given to patients on concomitant use of bisphosphonates and methotrexate.

Paclitaxel has also been associated with BRONJ, but the literature lacks clinical studies associating these two drugs. In mice treated with paclitaxel, significant trabecular bone loss, increased marrow adiposity, increased numbers of osteoclasts, and suppression of osteoblast differentiation have been described (Lee et al., 2019), together with the immunosuppression caused by the drug may empower its risk of BRONJ. Whereas irinotecan, which increased the risk of BRONJ in our study, including in multivariate analysis, has been associated with strong suppression of the immune system (Hayashi et al., 2018), dysregulation of the RANK-RANKL-OPG axis (Decaux et al., 2020), which is an axis associated with the development of BRONJ (Cankava et al., 2013). Capecitabine and gemcitabine have also been associated with a higher prevalence of BRONJ. In addition to these chemotherapeutics being

potent immunosuppressive agents, they are known to generate delay in the healing process of post-surgical wounds, findings strongly immunosuppression and BRONJ (Badel et al., 2013; Hayashi et al., 2018). On the other hand, bicalutamide was inversely associated with BRONJ, which may be associated with stimulation of testosterone synthesis, which is vital for maintaining bone mineral density (Wadhwan et al., 2010).

The use of monoclonal antibodies showed no significant difference in the prevalence of BRONJ. However, therapy with bevacizumab showed an increased risk of BRONJ in patients under treatment. Bevacizumab is an antiangiogenic drug that acts by blocking vascular proliferation and reducing the concentrations of endothelial growth factors, which is of fundamental importance for bone formation due to the regulation of osteoclastic cells. The inhibition of angiogenesis by bevacizumab or during wound healing plays a key role in the development of BRONJ, where the association with ZA causes an increase in avascularization (Guaneri et al., 2010; Yamaguchi et al., 2018). The use of bevacizumab has been gaining space in the treatment of breast cancer (Hey et al., 2020) and in solid tumors in general (Roviello et al., 2017) in the form of combined therapy with chemotherapies, so in the future, its use may potentiate the incidence of BRONJ.

The use of antihypertensives and hypoglycemic agents was inversely associated with the onset of BRONJ, which may be associated with the prevalence of hypertension and diabetes in patients aged 50 years or older (Jorgensen et al., 2020), a group at lower risk for BRONJ in our sample.

In our study, it was possible to observe a direct association between the use of antidepressants and BRONJ, including in the multivariate analysis. BRONJ significantly decreases patients' quality of life, generating anxiety, discomfort, pain, and depression (Miksdal et al., 2011). Studies have shown that the development of BRONJ significantly depresses the quality of life of patients using bisphosphonates (El-rabbany et al., 2021), so we can relate that the increased prevalence of BRONJ was related to the use of antidepressants due to the decline in the quality of life of these individuals (Bausewein et al., 2015).

Although there was no significant difference, it was possible to observe that patients who developed BRONJ had a reduction in overall survival compared to patients who did not develop this condition. These BRONJ has been associated with significantly reduced overall survival in patients with metastatic cancers (Corrairie et al., 2017; Nieuwenhuizen et al., 2021) and negatively interferes with the quality of life of these patients (Miksdal et al., 2011).

The major limitation of this study is the cross-sectional nature of the evaluations and the lack of a detailed dental history. It was not possible to follow the patients longitudinally or to evaluate intraoral surgical procedures' performance during treatment. Even so, this study found important risk factors for BRONJ in patients with breast and prostate cancers and may serve as a guide for specific patient groups.

Thus, the prevalence of BRONJ in patients being treated for breast cancer and prostate cancer was low (<7%), and the main risk factors were age <50 years,

edentulism would reduce this risk significantly (Kyrgidis et al., 2008). Thus, younger patients who have more teeth in their mouths are more likely to develop BRONJ, although the use of dentures has also been described as a risk factor (Okuma et al., 2020).

There was an increased prevalence of BRONJ in patients who used hormone therapy, including in the multivariate analysis. This may be associated with the modulation of bone metabolism and immunosuppression that this therapy causes, making the individual more susceptible to developing BRONJ (Hoff et al., 2018). In a classic case-control study, Hoff describes risk factors for developing BRONJ in patients with metastatic cancers, and patients with positive estrogen receptor breast tumors demonstrate a higher risk than patients without this receptor (Gnant et al., 2009). After the consolidation of primary therapy, regardless of not of having bone metastases, patients with breast tumors that express positivity for hormone receptors start maintenance treatment with sex hormone synthesis inhibitors, a hormone therapy, apparently increasing this risk (Gnant et al., 2011; Cenci et al., 2000).

Hormones such as estrogen, progesterone, and testosterone have anti-inflammatory activity in the bone tissue (Vural et al., 2006; Michael et al., 2005; Bagan et al., 2014). Hormone suppression has been linked to bone-inflammatory dysregulation, which is the main risk factor for BRONJ (Bagan et al., 2014). However, paradoxically, leuporelin use is inversely associated with BRONJ.

In 2018 McGowan (McGowan et al., 2018), in a systematic review, described that chemotherapy is the most prevalent factor in BRONJ cases, and in our study, it was no different. Although chemotherapy itself showed no association with increased risk of BRONJ, due to >90% of patients taking QT, in the present study, the use of methotrexate and paclitaxel were directly related to the development of BRONJ in patients on antineoplastic treatment. Methotrexate is an immunosuppressive drug that significantly worsens gingival changes and periodontal disease (Horie et al., 2015; Furukawa et al., 2018), and as periodontal disease is one of the main risk factors for BRONJ (Thumbigere-Math et al., 2014) due to infection (Kilic et al., 2018), periodontal attention should be given to patients on concomitant use of bisphosphonates and methotrexate.

Paclitaxel has also been associated with BRONJ, but the literature lacks clinical studies associating these two drugs. In mice treated with paclitaxel, significant trabecular bone loss, increased marrow adiposity, increased numbers of osteoclasts, and suppression of osteoblast differentiation have been described (Lee et al., 2019), together with the immunosuppression caused by the drug may empower its risk of BRONJ. Whereas irinotecan, which increased the risk of BRONJ in our study, including in multivariate analysis, has been associated with strong suppression of the immune system (Hayashi et al., 2018), dysregulation of the RANK-RANKL-OPG axis (Decaux et al., 2020), which is an axis associated with the development of BRONJ (Cankava et al., 2013). Capecitabine and gemcitabine have also been associated with a higher prevalence of BRONJ. In addition to these chemotherapeutics being

potent immunosuppressive agents, they are known to generate delay in the healing process of post-surgical wounds, findings strongly immunosuppression and BRONJ (Badel et al., 2013; Hayashi et al., 2018). On the other hand, bicalutamide was inversely associated with BRONJ, which may be associated with stimulation of testosterone synthesis, which is vital for maintaining bone mineral density (Wadhwan et al., 2010).

The use of monoclonal antibodies showed no significant difference in the prevalence of BRONJ. However, therapy with bevacizumab showed an increased risk of BRONJ in patients under treatment. Bevacizumab is an antiangiogenic drug that acts by blocking vascular proliferation and reducing the concentrations of endothelial growth factors, which is of fundamental importance for bone formation due to the regulation of osteoclastic cells. The inhibition of angiogenesis by bevacizumab or during wound healing plays a key role in the development of BRONJ, where the association with ZA causes an increase in avascularization (Guaneri et al., 2010; Yamaguchi et al., 2018). The use of bevacizumab has been gaining space in the treatment of breast cancer (Hey et al., 2020) and in solid tumors in general (Roviello et al., 2017) in the form of combined therapy with chemotherapies, so in the future, its use may potentiate the incidence of BRONJ.

The use of antihypertensives and hypoglycemic agents was inversely associated with the onset of BRONJ, which may be associated with the prevalence of hypertension and diabetes in patients aged 50 years or older (Jorgensen et al., 2020), a group at lower risk for BRONJ in our sample.

In our study, it was possible to observe a direct association between the use of antidepressants and BRONJ, including in the multivariate analysis. BRONJ significantly decreases patients' quality of life, generating anxiety, discomfort, pain, and depression (Miksd et al., 2011). Studies have shown that the development of BRONJ significantly depresses the quality of life of patients using bisphosphonates (El-rabbany et al., 2021), so we can relate that the increased prevalence of BRONJ was related to the use of antidepressants due to the decline in the quality of life of these individuals (Bausewein et al., 2015).

Although there was no significant difference, it was possible to observe that patients who developed BRONJ had a reduction in overall survival compared to patients who did not develop this condition. These BRONJ has been associated with significantly reduced overall survival in patients with metastatic cancers (Corrairie et al., 2017; Nieuwenhuizen et al., 2021) and negatively interferes with the quality of life of these patients (Miksd et al., 2011).

The major limitation of this study is the cross-sectional nature of the evaluations and the lack of a detailed dental history. It was not possible to follow the patients longitudinally or to evaluate intraoral surgical procedures' performance during treatment. Even so, this study found important risk factors for BRONJ in patients with breast and prostate cancers and may serve as a guide for specific patient groups.

Thus, the prevalence of BRONJ in patients being treated for breast cancer and prostate cancer was low (<7%), and the main risk factors were age <50 years,

- Lababede O, Meziane MA (2018). The eighth edition of TNM staging of lung cancer: reference chart and diagrams. *Oncologist*, 23, 844-8.
- Lee AMC, Bowen JM, Su YW et al (2019). Individual or combination treatments with lapatinib and paclitaxel cause potential bone loss and bone marrow adiposity in rats. *J Cell Biochem*, 120, 4180-1.
- Marinis FD, Eberhardt W, Harper PG et al (2009). Bisphosphonate use in patients with lung cancer bone metastases: recommendations of a European expert panel. *J Thorac Oncol*, 4, 1280-8.
- Matsushita M, Fujita K, Nonomura N (2020). Influence of diet and nutrition on prostate cancer. *Int J Mol Sci*, 21, 1447.
- Mbese Z, Aderibigbe BA (2021) Bisphosphonate-based conjugates and derivatives as potential therapeutic agents in osteoporosis, bone cancer and metastatic bone cancer. *Int J Mol Sci*, 22, 6869.
- Mcgowan K, McGowan T, Ivanovski S (2018). Risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis*, 24, 527-6.
- Michael H, Harkonen PL, Vaananen HK, Hentunen TA (2005). Estrogen and Testosterone Use Different Cellular Pathways to Inhibit Osteoclastogenesis and Bone Resorption. *J Bone Miner Res*, 20, 2224-2.
- Miksad RA, Lai KC, Dodson TB et al (2011). Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Oncologist*, 16, 121-132.
- National Cancer Institute. Common Toxicity Criteria Version 5.0 de 2017, Acessado em março de 2020, disponível <http://safetyprofiler-ctep.nci.nih.gov/CTC/CTC.aspx>.
- Nicolatou-Galitis O, Schiodt M, Mendes RA et al (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 127, 117-5.
- Nieuwenhuizen AJV, Buffart LM, Langendijk JA et al (2021). Health-related quality of life and overall survival: a prospective study in patients with and neck cancer treated with radiotherapy. *Qual Life Res*, 30, 1145-3.
- Okuma S, Matsuda Y, Nariai Y et al (2020). Retrospective observational study of risk factors for denosumab-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases from solid cancers. *Cancers (Basel)*, 12, 1209.
- Ouyang Z, Li H, Zhai Z et al (2018). Zoledronic acid: pleiotropic anti-tumor mechanism and therapeutic outlook for osteosarcoma. *Curr Drug Targets*, 19, 409-1.
- Roviello G, Bechelot T, Hudis CA et al (2017). The role of bevacizumab in solitumours: A literature based meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*, 75, 245-8.
- Rugani P, Walter C, Kimbauer B et al (2016). Prevalence of cation-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer, prostate cancer, and multiple myeloma. *Dent J*, 4, 32.
- Russell RG, Xia Z, Dunford JE et al (2007). Bisphosphonates: an update on Mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci*, 1117, 209-7.
- Shibahara, T (2019). Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ) A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med*, 247, 75-6.
- Sun YS, Zhao Z, Yang ZN et al (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci*, 13, 1387-7.
- Tahara RK, Brewer TM, Theriault RL, Ueno NT (2019). Bone metastasis of breast cancer. *Adv Exp Med Biol*, 1152, 105-9.
- Taylor T, Bryant C, Popat S (2013). A study 225 patients on bisphosphonates presenting to the bisphosphonate clinic at king's college hospital. *Br Dent J*, 214, E18.
- Thavarajah M, Jayaram R (2019). Uncommon presentation of medication-related osteonecrosis of the mandible in a patient with metastatic prostate cancer. *BMJ Case Rep*, 12, e228238.
- Thumbigere-math V, Michalowicz BS, Hodges JS et al (2014). Periodontal Disease as a Risk Factor for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Periodontol*, 85, 226-3.
- Turner B, Drudge-coates L, Ali S (2016). Osteonecrosis of the jaw in patients receiving bone-targeted therapies: a overview – part I. *Urol Nurs*, 36, 111-6.
- Vural P, Akgul C, Canbaz M (2006). Effects of hormone replacement therapy on plasma pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and some bone turnover markers in postmenopausal women. *Pharmacol Res*, 54, 298-2.
- Wadhwan VK, Weston R, Parr NJ (2010). Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int*, 105, 1082-8.
- Walter C, Al-nawas B, Grotz KA et al (2008). Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol*, 54, 1066-2.
- Walter C, Nawas BAL, Bois AD et al (2009). Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer*, 115, 1631-7.
- Walter C, Nawas BAL, Frickhofen N et al (2010). Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med*, 6, 11.
- Wong SK, Mohamad NV, Giaze TR, Chin KY, Ima-nirwana S (2019). Prostate cancer and bone metastases: the underlying mechanisms. *Int J Mol Sci*, 20, 2587.
- Yamaguchi K, Masuda T, Fujitaka K et al (2018). Bevacizumab with single-agent chemotherapy in previously treated non-squamous non-small-cell lung cancer: phase II study. *In Vivo*, 32, 1155-0.
- Zhou Y, Yu Y, Shi Y et al (2020). Combined administration of bisphosphonates, chemotherapeutic agents, and/or targeted drugs increases the risk for stage 3 medication-related osteonecrosis of the jaw: A 4-years retrospective study. *Biomed Res Int*, 2020, 5847429.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.