



# Características clínicas de osteonecrose maxilar associada com a infusão de bifosfonatos no mieloma múltiplo.

Sara Filipa de Sousa Ferreira

21733

Instituto Universitário de Ciência da Saúde, IUCS

2017/2018

José Manuel Barbas do Amaral

Cristina Maria Andrade Pereira Gonçalves

## I. DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, **Sara Filipa de Sousa Ferreira**, estudante do Mestrado Integrado em Medicina Dentária do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste Relatório de Estágio intitulado: **"Características clínicas de osteonecrose maxilar relacionada com a infusão de bifosfonatos no mieloma múltiplo"**.

Confirmando que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele).

Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Relatório apresentado no Instituto Universitário de Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Doutor José Manuel Barbas do Amaral

Co-orientador: Doutora Cristina Maria Andrade Pereira Gonçalves

Gandra, 10 de setembro de 2018

A Aluna,

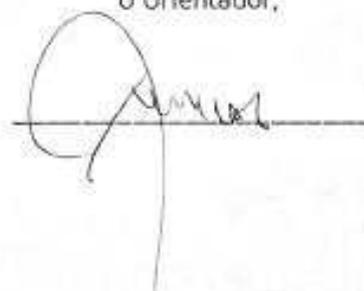
Sara Ferreira

## II. ACEITAÇÃO DO ORIENTADOR

Eu, **José Manuel Barbas do Amaral**, com a categoria profissional de Professor Auxiliar Convidado do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de orientador do Relatório Final de Estágio intitulado "**Características clínicas de osteonecrose maxilar relacionada com a infusão de bifosfonatos no mieloma múltiplo**", da aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, **Sara Filipa de Sousa Ferreira**, declaro que sou de parecer favorável para que o Relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 10 de setembro de 2018

O Orientador,

A handwritten signature in black ink, written over a horizontal line. The signature is cursive and appears to read 'J. M. Barbas do Amaral'. The ink is slightly faded and the background is a light, textured paper.

### III. AGRADECIMENTOS

Para a realização deste trabalho contei com importantes apoios e incentivos, sem os quais não se teria tornado uma realidade e aos quais estarei eternamente grata.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Prof. Doutor Barbas do Amaral pela orientação, total disponibilidade e apoio que sempre demonstrou e pela paciência e carinho com que transmitiu a sua experiência e sabedoria. Um sonho começa quando um professor acredita em nós. Obrigada por acreditar em mim!

À Doutora Cristina Gonçalves, Assistente Hospitalar Graduada do HSA-CHP e coorientadora deste trabalho, pela orientação e que, mesmo em períodos sobrecarregados de trabalho, sempre demonstrou um incansável apoio e disponibilidade. Obrigada pela forma amável com que sempre me recebeu e pela confiança para a realização da presente tese!

Ao Doutor Jorge Coutinho, Diretor do Serviço de Hematologia Clínica do HSA-CHP, por me permitir realizar este estudo e pela disponibilidade que demonstrou em todo este percurso.

À Doutora Luciana Pinho, Assistente Hospitalar Graduada do HSA-CHP, pela disponibilidade e colaboração na fase de pesquisa e seleção da amostra.

A todos os funcionários do Serviço de Hematologia Clínica do HSA-CHP pela simpatia com que sempre me receberam. Um agradecimento especial à Cecília, pela disponibilidade e ajuda que me deu em todo este processo e pelo sorriso e boa disposição com que sempre me recebeu.

Ao Professor Rui Azevedo, docente da instituição, pela clareza, rigor e total disponibilidade na colaboração da análise estatística dos resultados e em solucionar problemas e dúvidas que foram surgindo ao longo da realização desta investigação.

À minha binómia e amiga Joana Rodrigues que nesta longa caminhada, repleta de inúmeros desafios e incertezas, me ajudou sempre a encontrar o melhor rumo. Sintetizar num parágrafo a importância que teve neste percurso seria diminuir a sua importância. Tenho a certeza que sente o valor que teve e tem na minha vida!

A todos os restantes amigos que de uma forma direta ou indireta, contribuíram, ou auxiliaram na elaboração do presente estudo, pela paciência, atenção e força que prestaram em momentos menos fáceis. Para não correr o risco de não enumerar algum não vou identificar ninguém, aqueles a quem este agradecimento se dirige sabê-lo-ão.

Não poderia deixar de agradecer à minha família por todo o apoio económico, pela força e pelo carinho que sempre me prestaram ao longo de toda a minha vida académica.

#### IV. ÍNDICE GERAL

I.	DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE .....	ii
II.	ACEITAÇÃO DO ORIENTADOR.....	iii
III.	AGRADECIMENTOS .....	iv
IV.	ÍNDICE GERAL .....	vi
V.	RESUMO .....	vii
VI.	INTRODUÇÃO.....	1
VII.	OBJETIVOS .....	3
VIII.	MATERIAL E MÉTODOS .....	4
IX.	RESULTADOS .....	6
X.	DISCUSSÃO .....	9
XI.	CONCLUSÃO .....	14
XII.	BIBLIOGRAFIA .....	15
XIII.	ANEXOS .....	22
XIV.	RELATÓRIO DOS ESTÁGIOS.....	28

## V. RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Os bifosfonatos (BPs) são inibidores específicos da atividade osteoclástica e, por isso, são utilizados no tratamento do Mieloma Múltiplo (MM) como terapêutica de suporte para inibir a progressão da atividade osteoclástica. No entanto, os BPs estão associados a uma grave complicação adversa, a osteonecrose dos maxilares, relacionada com a medicação (ONMAM). A literatura médica científica refere fatores de risco de osteonecrose. Fatores locais, como extrações dentárias, problemas periodontais e o uso de implantes ou próteses podem conduzir ao desenvolvimento de ONMAM.

**OBJETIVOS:** Os principais objetivos deste estudo foram verificar a frequência ONMAM, identificar os principais sinais e sintomas orais, bem como, quais os fatores locais desencadeantes e comorbilidades associadas e avaliar de que forma o tempo decorrido entre o início das infusões de bifosfonatos e a realização de procedimentos cirúrgicos, como extrações dentárias, influenciam o desenvolvimento de osteonecrose.

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Este estudo retrospectivo foi realizado no serviço de Hematologia Clínica do Hospital de Santo António da cidade do Porto, Portugal, entre abril e junho de 2018. Para a constituição da amostra, foram selecionados todos os doentes com MM que foram à consulta de Estomatologia e Cirurgia Maxilofacial e, destes, foram registados os que realizaram procedimentos cirúrgicos como a realização de extrações dentárias. Identificaram-se os doentes que desenvolveram osteonecrose e registaram-se os sinais e sintomas observados na consulta de Estomatologia e Cirurgia Maxilofacial como dor, inflamação, supuração, fístula e exposição óssea, a presença de próteses mal adaptadas e a presença de doenças dentárias inflamatórias preexistentes.

**RESULTADOS:** A amostra foi composta por 112 doentes, 61 do sexo feminino (54,5%) e 51 do sexo masculino (45,5%) com uma média de idades de  $71,52 \pm 11,78$  anos. Nesta população de estudo observou-se uma prevalência de osteonecrose de 15,2%, não se registando diferenças estatisticamente significativas entre os dois sexos. A localização mais frequente de osteonecrose foi a mandíbula (64,7%). Clinicamente, a exposição óssea foi o sinal mais frequentemente observado, presente em 100% dos doentes,

seguida pela inflamação em 82,4% dos casos; 70,6% dor orofacial; 47,1% supuração; 17,6% fístula intra ou extra-oral.

**CONCLUSÃO:** A osteonecrose maxilar é uma complicação relativamente frequente nos doentes com MM a realizar ácido zolendróico intravenoso (IV). O principal fator desencadeante é a extração dentária. Na amostra de doentes com MM verificou-se que é 13,8% mais provável desenvolver ONMAM após uma extração dentária e não se observou uma dependência entre o tempo decorrido entre o início das infusões e a realização de procedimentos cirúrgicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** "osteonecrose", "maxila", "bifosfonatos", "fatores de risco", "mieloma múltiplo"

**BACKGROUND:** Bisphosphonates (BPs) are specific inhibitors of osteoclastic activity and are used in the treatment of MM as a supportive therapy to inhibit the progress of osteoclastic activity. However BPs are associated with a serious adverse complication: medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). The scientific medical literature contains descriptions of risk factors for osteonecrosis. Local factors such as tooth extraction, pre-existing periodontal problems and implant or dental prosthesis use, can predispose patients to MRONJ.

**OBJECTIVES:** The main objectives of this study were to verify the MRONJ frequency, identify the oral signs and symptoms, as well as the local predisposing factors, associated comorbidities and to evaluate how the time between bisphosphonates infusions and surgical procedures, such as dental extractions, influences the development of osteonecrosis.

**MATERIAL AND METHODS:** This retrospective study was performed at the Hematology Department of the Hospital de Santo António, Porto, Portugal, between April and June 2018. All patients with MM who visited the Stomatology Department were selected for the sample selection, those who performed surgical procedures, such as dental extractions, were registered. Patients who developed osteonecrosis were identified, and signs and symptoms observed in the stomatology clinic were recorded such as pain, inflammation, suppuration, fistula and bone exposure, the presence of ill-fitted prostheses and the presence of pre-existing inflammatory dental diseases.

**RESULTS:** The sample consisted of 112 patients, 61 females (54.5%) and 51 males (45.5%) with a mean age of  $71.52 \pm 11.78$  years. In this study population, a prevalence of osteonecrosis of 15.2% was observed, with no statistically significant differences between the two sexes. Mandible was the predominated location for osteonecrosis (64.7%). Clinically, bone exposure was the most frequently observed sign, present in 100% of patients, followed by inflammation in 82.4% of the cases, 70.6% had orofacial pain, 47.1% had suppuration and 17.6% had intra or extra-oral fistula.

**CONCLUSION:** Osteonecrosis of the jaw is a frequent complication in patients with MM exposed zolendronic acid IV. The most common local predisposing factor is dental extraction. In the sample of patients with MM, it was found that were 13.8% more likely to develop MRONJ after an extraction. No dependence was observed in the time between bisphosphonates infusions and surgical procedures, such as dental extractions influences the development of osteonecrosis.

**KEYWORDS:** "osteonecrosis", "jaw", "bisphosphonates", "risk factors", "multiple myeloma"

## VI. INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) ocorre em cerca de 1% de todas as neoplasias e representa 10% das neoplasias malignas hematológicas.<sup>(1)</sup> A sua incidência na Europa é cerca de 5,6/100 000 por ano.<sup>(2)</sup> Em Portugal, estima-se que ocorram cerca de 300 novos casos por ano de mieloma múltiplo. <sup>(anexo 1)</sup>

O MM caracteriza-se por uma proliferação neoplásica de plasmócitos, células da medula óssea derivadas dos linfócitos B <sup>(1)</sup>, e, quase sempre, é precedido por um estágio pré-maligno assintomático denominado gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS). O MGUS está presente em cerca de 3-4% da população com mais de 50 anos. Cerca de 80% do MM tem origem na imunoglobulina não-IgM e 20% na imunoglobulina de cadeias leves. Em caso de progressão, a imunoglobulina IgM geralmente evolui para macroglobulinemia de Waldenström mas, em casos raros, pode evoluir para mieloma múltiplo.<sup>(3-7)</sup> A taxa de progressão de MGUS para mieloma múltiplo é 0,5–1% ao ano, mas o risco preciso é afetado pela concentração da proteína monoclonal, tipo de proteína monoclonal, razão sérica de cadeia leve, plasmocitose da medula óssea, proporção de células plasmáticas fenotipicamente clonais e presença de imunoparesia.<sup>(7-11)</sup>

O clone de plasmócitos característico do MM prolifera na medula óssea e, frequentemente, invade osso adjacente, provocando destruição esquelética pelo aumento da atividade osteoclástica e redução da função osteoblástica, que resulta em fraturas e dor óssea.<sup>(1,12,13)</sup> Os bifosfonatos (BPs) são inibidores específicos da atividade osteoclástica e, por isso, são utilizados no tratamento do MM como terapêutica de suporte para inibir a progressão da atividade osteoclástica e diminuir a morbidade e mortalidade esquelética secundária a deste processo.<sup>(14)</sup> No entanto, os BPs estão associados a uma grave complicação adversa: osteonecrose dos ossos mandibular e maxilar, denominada anteriormente por osteonecrose dos maxilares relacionada com a infusão de bifosfonatos (ONMAB).<sup>(15)</sup> As primeiras descrições clínicas de ONMAB foram relatados em 2003 e 2004 por Marx e Ruggiero.<sup>(16,17)</sup> Atualmente, a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) recomenda a alteração desta nomenclatura para osteonecrose dos maxilares relacionada com a medicação (ONMAM). Nesta condição, o osso torna-se friável, inviável e, eventualmente, exposto.<sup>(15,18)</sup> Para o diagnóstico de ONMAM tem de haver um tratamento atual ou

prévio com agentes antirreabsortivos ou antiangiogénicos e exposição óssea ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intra ou extra-oral na região maxilofacial que persista mais de 8 semanas, não havendo história de radioterapia com irradiação maxilar ou metástases ósseas mandibulares evidentes. É importante referir que os doentes com risco para ou com ONMAM estabelecida também podem apresentar outras condições clínicas comuns que não devem ser confundidas com ONMAM. Podem estar presentes, mas não estão limitadas a, osteíte alveolar, sinusite, gengivite e periodontite, cáries, patologia periapical, odontalgia, nevralgias atípicas, lesões fibro-ósseas, sarcoma, osteomielite esclerosante crónica e patologia da articulação temporomandibular. Além disso, é importante lembrar que os ossos ou sequestros expostos podem ocorrer em doentes não expostos a agentes antirreabsortivos ou antiangiogénicos.<sup>(18)</sup>

A literatura médica científica refere fatores de risco de osteonecrose. Estes fatores de risco incluem fatores dependentes da medicação, sendo o mais importante, o tempo de tratamento com os bifosfonatos.<sup>(18)</sup> Fatores locais, como extrações dentárias, problemas periodontais e o uso de implantes ou próteses pode conduzir ao desenvolvimento de ONMAM.<sup>(19)</sup> As complicações orais que advêm desta condição podem ter um impacto negativo na qualidade de vida, afetando a alimentação, a fala e a manutenção da higiene oral.<sup>(15)</sup>

## VII. OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo foi estudar uma população homogênea de doentes com MM com protocolo similar de infusões de BPs. Os objetivos específicos foram verificar a frequência de osteonecrose dos maxilares associadas à infusão de bifosfonatos (ONMAM), identificar os principais sinais e sintomas orais, bem como quais os fatores locais desencadeantes e comorbilidades associadas e avaliar de que forma o tempo decorrido entre o início de bifosfonatos e a realização de procedimentos cirúrgicos, como extrações dentárias, influencia o desenvolvimento de osteonecrose.

## VIII. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo retrospectivo foi realizado no serviço de Hematologia Clínica do Hospital de Santo António-Centro Hospitalar do Porto da cidade do Porto, Portugal, entre abril e junho de 2018. Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde, pelo Gabinete Coordenador da Investigação, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP e pelo Presidente do Conselho de Administração.

Para a realização deste estudo consultaram-se os processos clínicos eletrónicos de todos os doentes diagnosticados com mieloma múltiplo entre 1997 e 2017 e registados os dados demográficos, como sexo e idade, o ano de diagnóstico de mieloma e a consulta no serviço de Estomatologia e Cirurgia Maxilofacial. Assim, a amostra do estudo foi constituída por 112 doentes e, destes, foram registados os que realizaram procedimentos cirúrgicos como a realização de extrações dentárias. Identificaram-se os doentes que desenvolveram osteonecrose e foi classificado o seu estágio segundo Ruggiero et al 2014 update.<sup>(18)</sup> Foram também analisados os sinais e sintomas observados na consulta de Estomatologia e Cirurgia Maxilofacial como dor, inflamação, supuração, fístula e exposição óssea, a presença de próteses mal adaptadas e a presença de doenças dentárias inflamatórias preexistentes. Verificou-se, ainda, a existência de comorbilidades como anemia (Hg < 10g/dl), hipertensão arterial, diabetes (HTA), insuficiência renal (IR) e hábitos tabágicos. Finalmente foram classificados o tipo e estágio do mieloma dos doentes com ONMAM.

Para a análise estatística dos resultados recorreu-se ao programa informático SPSS, versão 24. Foi utilizado o teste do Qui-quadrado para avaliar a dependência das variáveis sexo e extrações no desenvolvimento de osteonecrose. Efetuaram-se regressões logísticas para avaliar a dependência entre o tempo decorrido entre o início das infusões com BPs e a realização de extrações assim como, para avaliar o papel das extrações no desenvolvimento de ONMAM. Foi considerado  $p < 0,05$  como nível de significância estatística.

No âmbito da discussão dos resultados foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *NICE – The National Institute for Health and Care Excellence*, *The Cochrane Collaboration*, *DARE – Database of Abstracts of Reviews of Effects* e *Pubmed*. Para a pesquisa foram utilizadas as palavras-chave "osteonecrosis" e "jaw",

"osteonecrosis" e "bisphosphonates", "osteonecrosis" e "risk factors", "osteonecrosis" e "multiple myeloma", "multiple myeloma" e "bisphosphonates". Para a seleção dos artigos foram utilizados como critérios de inclusão, artigos publicados entre 2003 e 2018, escritos em inglês e artigos com as palavras-chave no título e utilizaram-se como critérios de exclusão artigos escritos em língua diferente de inglês, artigos que não continham as palavras-chave no título, artigos duplicados e artigos com pouca relevância de conteúdo. Assim, foram obtidos, numa fase inicial, um total de 17099 artigos, dos quais foram selecionados 37. Finalmente, foram adicionados artigos identificados por pesquisa manual na lista de referências dos artigos selecionados. No final da pesquisa obtiveram-se 56 artigos.

## IX. RESULTADOS

A amostra foi composta por 112 doentes, 61 do sexo feminino (54,5%) e 51 do sexo masculino (45,5%) com uma média de idades de  $71,52 \pm 11,78$  anos. Nesta população de estudo observou-se uma prevalência de osteonecrose de 15,2%, não se registando diferenças estatisticamente significativas entre os dois sexos. A média de idades dos doentes com ONMAM foi de  $70,35 \pm 11,59$  anos. O tempo decorrido entre o início das infusões com bifosfonatos e o desenvolvimento de osteonecrose foi  $28,2 \pm 23,38$  meses.

Relativamente às características clínicas mais frequentes, a exposição óssea foi observada em 100% dos casos. O gráfico 1 mostra a prevalência dos sinais e sintomas clínicos observados nos 17 doentes com mieloma múltiplo que desenvolveram osteonecrose dos maxilares.

A localização mais frequente de osteonecrose foi a mandíbula (64,7%).

As figuras 1 e 2 demonstram as imagens radiológicas características de osteonecrose dos maxilares.

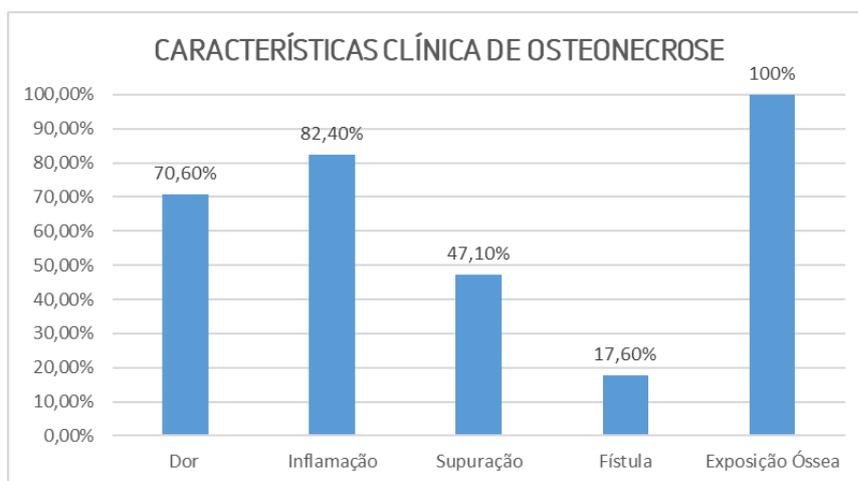


Gráfico 1- Sinais e sintomas clínicos de osteonecrose



Figura 1 – Doente do sexo feminino, 59 anos que, após múltiplas extrações, desenvolveu ONMAM do 1º e 2º quadrante. As manifestações clínicas descrevem-se na tabela 1.

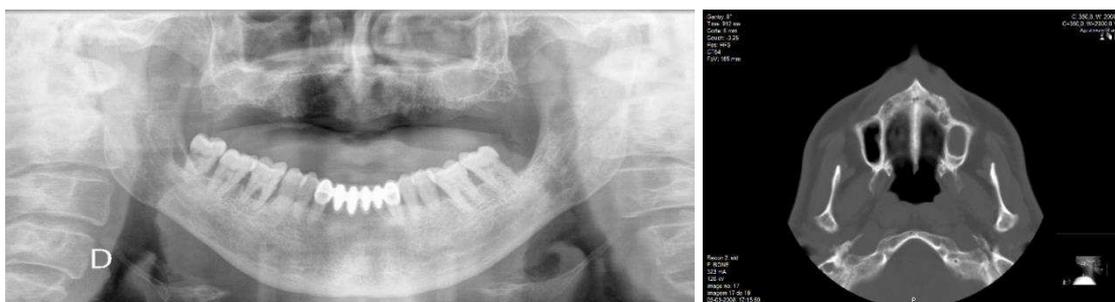


Figura 2 – Doente do sexo masculino, 61 anos que, após múltiplas extrações, desenvolveu ONMAM do 1º e 2º quadrante. As manifestações clínicas descrevem-se na tabela 1.

O fator local desencadeante mais frequente foi a extração dentária, observado em 14 doentes (82,4%). É de realçar que, apesar deste ter sido o principal fator desencadeante, 3 doentes (17,6%) apresentavam simultaneamente doenças orais inflamatórias e 3 (17,6%) eram portadores de próteses dentárias. Observaram-se 3 casos (17,6%) em que a exposição óssea ocorreu espontaneamente ou sem causa aparente.

Quanto à presença de comorbilidades como anemia ( $Hg < 10$  g/dl), hipertensão arterial (HTA), diabetes e insuficiência renal (IR), registaram-se 4 casos (23,5%) com valores de  $Hg < 10$  g/dl, 3 (17,6%) com diabetes e 6 (35,3%) com IR e HTA. Verificou-se, ainda, a presença de hábitos tabágicos em 2 (11,8%) casos.

A tabela 1 ilustra as características demográficas, como sexo e idade, o tipo e estágio de mieloma, a presença de comorbilidades, os fatores locais desencadeantes e local de osteonecrose e o estágio de ONMAM dos 17 doentes que desenvolveram ONMAM, segundo Ruggiero et al. 2014 Update.<sup>(18)</sup>

Verificou-se ainda que, existe uma dependência entre a realização de extrações e o desenvolvimento de ONMAM, sendo que em doentes a realizar infusões de ácido zolendrónico que realizem este tipo de procedimentos é 13,8% mais provável o desenvolvimento osteonecrose dos maxilares comparativamente com aqueles que não o fazem. Por outro lado, não se observou qualquer dependência entre o desenvolvimento de osteonecrose e o tempo decorrido entre o início das infusões com BPs e a realização de extrações dentárias.

Sexo	Idade (anos)	Tipo de Mieloma	Estádio de Mieloma	Comorbilidades					Osteonecrose	Estádio de ONMAM	Fatores locais desencadeantes
				Valores Hg (g/dl)	Diabetes	HTA	Tabagismo	Insuficiência renal			
M	72	MGUS			Sim	Não	Não	Sim	Maxilar	1	Extração
M	66	IgG k	II	11,8	Não	Não	Não	Não	Mandibular	2	Extração
F	75	IgG k	II	10,9	Não	Sim	Não	Não	Maxilar	2	Extração + Doença Oral Inflamatória
M	84	IgG k	III	12,9	Não	Não	Não	Sim	Mandibular	1	Extração + Prótese
M	62	IgG L			Não	Não	Não	Sim	Maxilar	2	Extração + Doença Oral Inflamatória
F	80		II	8,9	Sim	Sim	Não	Sim	Mandibular	2	Espontâneo
M	73	IgG k	II	8,2	Não	Não	Não	Não	Mandibular	2	Espontâneo
F	79	IgG k		11,8	Não	Não	Não	Sim	Mandibular	3	Extração + Prótese
F	79	IgG L	I		Não	Sim	Não	Não	Mandibular	2	Extração + Prótese
M	85	IgA D	I	12,8	Sim	Sim	Não	Não	Mandibular	2	Extração
M	61	IgG k	II	10,6	Não	Não	Sim	Sim	Maxilar	3	Extração + Doença Oral Inflamatória
F	44	IgG L	II	12,2	Não	Não	Não	Não	Mandibular	2	Extração
F	75	IgA L	II	12,2	Sim	Sim	Não	Não	Maxilar	1	Espontâneo
F	84	IgA L	II	11,4	Não	Sim	Não	Não	Mandibular	2	Extração
F	57		I	12,4	Não	Não	Sim	Não	Mandibular	1	Extração
M	61	IgG k	I	9,2	Não	Não	Não	Não	Mandibular	2	Extração
F	59	IgA k	III	9,1	Não	Não	Não	Não	Maxilar	2	Extração

Tabela 1- Características clínicas dos 17 doentes com ONMAM

## X. DISCUSSÃO

Os dados epidemiológicos relativos à prevalência e incidência de osteonecrose dos maxilares (ONM) são limitados, não sendo na maior parte das vezes baseados em estudos prospetivos ou inquéritos populacionais.<sup>(20)</sup> A prevalência encontrada de osteonecrose induzida pela infusão de bifosfonatos nos 112 doentes com mieloma múltiplo foi de 15,2%, estando em conformidade com os dados encontrados na literatura relativos à prevalência no MM que variam entre 0% e 20,5% (mediana 5,1%).<sup>(21)</sup> O desenvolvimento de ONM está diretamente relacionado com o uso de agentes antirreabsortivos <sup>(22-24)</sup> e correlaciona-se significativamente com o número de doses aplicadas.<sup>(25-27)</sup> Desta forma, variações nestes fatores assim como diferenças nos protocolos de dosagem adotados podem ser a razão para a discrepância nas prevalências de ONM.<sup>(21)</sup>

Fatores anatómicos estão associados ao desenvolvimento de ONMAM.<sup>(18)</sup> Os BPs inibem a diferenciação e função dos osteoclastos e aumentam a apoptose dos mesmos, levando à diminuição da reabsorção e remodelação óssea.<sup>(28-30)</sup> A taxa de remodelação aumentada nos ossos maxilar e mandibular pode explicar a predisposição diferencial para os ossos maxilares relativamente aos restantes ossos do esqueleto axial ou apendicular.<sup>(18)</sup> Para além disso, existe uma maior predisposição para o desenvolvimento de ONMAM na mandíbula (64,7%) relativamente à maxila (35,3%), no entanto pode aparecer em simultâneo.<sup>(31-36)</sup>

O desenvolvimento de ONMAM nos doentes oncológicos está associado a fatores de risco locais, demográficos, sistémicos, fatores relacionados a outro tipo de fármacos e genéticos.<sup>(18)</sup> Os fatores de risco significativo para o desenvolvimento de ONM reportados pela literatura são a dose de BPs <sup>(27,32,35,37-39)</sup>, duração da exposição <sup>(24,26,33,38)</sup>, tipo de BPs <sup>(24,26,38,40)</sup>, sendo o ácido zolendróico (ZA) o que mais potencia o desenvolvimento de osteonecrose <sup>(24,27,38,41,42)</sup>, uso oral de BPs <sup>(24)</sup>, extrações dentárias <sup>(31,33,38,41,43)</sup>, doença dentária inflamatória <sup>(32,44)</sup>, uso de próteses dentárias <sup>(31,41,43,45)</sup>, supuração local <sup>(24)</sup>, terapêutica com corticoides <sup>(19,33,34,45)</sup>, eritropoietina <sup>(19,33)</sup>, ciclofosfamida <sup>(33)</sup> e inibidores angiogénicos <sup>(19)</sup>, diabetes <sup>(19,26,45)</sup>, osteoporose <sup>(38)</sup>, anemia <sup>(33)</sup>, hipotireoidismo <sup>(19,26)</sup>, diálise renal <sup>(33)</sup>, tabagismo <sup>(19,26,45,46)</sup>, idade <sup>(31,33,45,47)</sup> e sexo.<sup>(31,45)</sup>

Apesar de a literatura não relatar uma associação entre HTA e o desenvolvimento de osteonecrose, nesta população de estudo, 35,3% dos doentes com ONMAM apresentavam HTA. Este facto poderá estar associado à alta prevalência de

HTA em Portugal. Estima-se que cerca de 36% da população portuguesa seja hipertensa.<sup>(anexo 2)</sup> Do mesmo modo, a percentagem de doentes com diabetes e ONMAM poderá ser reflexo de prevalência de diabetes na população portuguesa que corresponde a cerca de 13,3%.<sup>(anexo 3)</sup>

Neste estudo optamos por não testar a duração do tratamento como fator de risco independente uma vez que, o objetivo era detetar os fatores de prognóstico de modo a evitar ONMAM e, não propor como medida preventiva, uma redução do número de infusões com ZA. No entanto, um tratamento mais longo com ZA está associado a um maior risco para o desenvolvimento de ONMAM.<sup>(26,35,46)</sup>

Apesar de, no presente estudo, não encontrarmos diferenças estatisticamente significativas entre os dois sexos, a maior prevalência desta complicação na população feminina relatada na literatura poderá ser um reflexo subjacente de doenças, como osteoporose e cancro da mama, para as quais alguns tipos de BPs são prescritos.<sup>(18)</sup>

De acordo com a literatura, doentes com uma idade > 65 anos têm uma maior predisposição para ONMAM.<sup>(27,31)</sup> Os doentes da nossa amostra que desenvolveram ONMAM tinham, em média,  $70,35 \pm 11,59$  anos (variação: 44 a 85 anos). Efetivamente, com o decorrer da idade, os processos regenerativos diminuem. Além disso, em doentes idosos há um maior risco de complicações como cáries dentárias, problemas periodontais que podem aumentar a necessidade de cirurgias e a necessidade de uso de próteses, ambos fatores de risco para o desenvolvimento de ONMAM. Por outro lado, uma idade mais avançada pode refletir um curso mais longo de doença e, conseqüentemente, um maior tempo de exposição aos BPs.<sup>(27)</sup> Assim, são necessários mais estudos para avaliar a idade como fator de risco independente.

A cirurgia dentoalveolar é considerado o maior fator de risco local para o desenvolvimento de ONMAM.<sup>(18)</sup> Vários estudos, realizados em doentes com ONMAM que realizaram extrações dentárias referem que em 54% a 69% dos casos este foi o principal fator desencadeante de osteonecrose dos maxilares.<sup>(22,31,34,37)</sup> De facto, 82,4% dos doentes desta amostra que apresentavam ONMAM tinham realizado uma ou mais extrações dentárias. Estima-se que o risco de desenvolvimento de ONM após uma extração dentária em doentes com cancro expostos a bifosfonatos IV varia entre 1,6 a 14,8%.<sup>(18)</sup> Na presente amostra, em doentes com MM expostos a ácido zolendronico a probabilidade de desenvolver osteonecrose dos maxilares após uma extração dentária é de 13,8%. A realização de uma extração dentária e, conseqüente, lesão do osso e

mucosa, expõem os tecidos livres à microflora oral. Agregados de bactérias e leucócitos polimorfonucleares são frequentemente observados no tecido necrótico e a presença de microfilmes bacterianos tem sido associada com a reabsorção osteoclástica ativa na superfície óssea.<sup>(35,48)</sup> Os efeitos inibitórios dos BPs na proliferação e viabilidade dos queratinócitos orais <sup>(49-51)</sup> podem agravar a integridade da mucosa oral e aumentar o risco de infecção.<sup>(20)</sup> Para além disso, o grande suprimento sanguíneo nas mandíbulas e a rápida taxa de retorno ósseo induzida por carga de impacto em procedimentos dentários podem concentrar altas doses de bifosfonatos na área.<sup>(42)</sup> No entanto, o risco de desenvolver ONM em doentes que realizem outro tipo de procedimentos dentários como colocação de implantes e procedimentos endodônticos ou periodontais é desconhecido. Devido à inexistência de dados na literatura, a AAOSM considera procedimentos que exijam a exposição e manipulação de osso de risco comparável ao risco associado a extrações dentárias.<sup>(18)</sup>

A sequência de eventos que levam ao desenvolvimento de ONM não é clara. Em particular, não se sabe se a necrose precede ou segue à infecção.<sup>(20)</sup> Apesar de no presente estudo, apenas 3 doentes (17,6%) que desenvolveram ONM apresentavam doença dentária inflamatória pré-existente, como doença periodontal ou periapical, a doença dentária é um fator de risco bem estabelecido para ONM.<sup>(32,44)</sup> Um estudo realizado em 2012, que avaliou doentes com cancro e ONMAM, demonstrou que as doenças dentárias inflamatórias foram um fator de risco em 50% dos casos.<sup>(34)</sup> No entanto, uma vez que um tratamento comum da doença dentária inflamatória é a extração dentária, a doença dentária pré-existente pode confundir a relação entre a extração dentária e o risco para ONMAM. Assim, seria importante estudar a associação entre a extração dentária e ONMAM, verificando a preexistência ou não de doença dentária inflamatória.<sup>(18)</sup>

Por outro lado, o uso de próteses dentárias em doentes com cancro expostos a zoledronato também tem vindo a ser associado com o aumento o risco de ONMAM.<sup>(31,41,43,45)</sup> Vahtsevanos e colaboradores ao analisar uma amostra de 1621 doentes com cancro tratados com zoledronato, ibandronato ou pamidronato IV verificaram um risco 2 vezes superior em portadores de próteses.<sup>(41)</sup> O uso de próteses, especialmente se estiverem mal adaptadas, pode causar lesões e fragilizar a barreira mecânica da mucosa oral, permitindo a entrada da microflora oral no osso.<sup>(43)</sup> Na presente amostra, observou-se próteses mal adaptadas em 3 doentes (17,6%).

A utilização de corticoterapia também é um fator de risco para ONMAM.<sup>(33,34,45)</sup> Neste estudo não foi possível estudar a relação entre o uso de corticoterapia e o desenvolvimento de ONMAM uma vez que foi utilizado um protocolo semelhante em todos os doentes. No entanto, é possível que os efeitos imunossupressores dos corticosteroides possam retardar a cicatrização e alterar a microflora oral, aumentando assim o risco de infeção e ONMAM.<sup>(34)</sup>

Apesar de neste estudo não ser possível averiguar os doentes medicados com agentes antiangiogénicos, é frequente a prescrição destes fármacos, como a talidomida, em doentes com MM. A angiogénese é um processo que envolve o crescimento, a migração e a diferenciação de células endoteliais para formar novos vasos sanguíneos, influenciando favoravelmente o crescimento e a invasão tumoral dos vasos, resultando em metástases tumorais. A angiogénese requer a ligação de moléculas de sinalização, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a recetores nas células endoteliais. Esta sinalização promove o crescimento de novos vasos sanguíneos. Os inibidores da angiogénese interferem com a formação de novos vasos sanguíneos através da ligação a moléculas de sinalização, interrompendo assim a cascata de sinalização da angiogénese.<sup>(18)</sup> A osteonecrose é classicamente considerada uma interrupção no suprimento vascular ou necrose avascular. Portanto, não é de surpreender que a inibição da angiogénese seja uma das principais hipóteses na fisiopatologia da ONM.<sup>(51-53)</sup>

Relativamente ao tabagismo, apesar de ter vindo a ser associado consistentemente ao desenvolvimento de ONMAM, a literatura não é consensual. Em 2009, num estudo de caso-controlo, o consumo de tabaco aproximou-se de um valor estatisticamente significativo como fator de risco para ONM em doentes oncológicos.<sup>(43)</sup> Mais recentemente, num estudo em doentes tratados com zoledronato o tabagismo não foi associado ao desenvolvimento de ONM.<sup>(44)</sup> Do mesmo modo, o estudo de Vahtsevanos e colaboradores não demonstrou relação entre o tabagismo e o desenvolvimento de ONM.<sup>(41)</sup> Apesar de apenas 2 (11,8%) doentes que desenvolveram ONMAM apresentavam hábitos tabágicos, sabe-se que os componentes carcinogénicos do tabaco retardam a cicatrização<sup>(54)</sup>, agravam a doença periodontal<sup>(55)</sup> e provocam alterações epiteliais.<sup>(46)</sup> Para além disso, a nicotina provoca um aumento da vasoconstrição no osso, levando a estádios isquémicos que poderão estar por detrás da fisiopatologia da osteonecrose.<sup>(54,56)</sup>

A exposição óssea foi o sinal clínico mais observado, presente em 100% dos casos. Este resultado poderá ser reflexo de um diagnóstico tardio. Nenhum doente da nossa amostra foi diagnosticado com estágio 0, no qual não existem sinais clínicos de osso necrótico, no entanto, existem achados clínicos inespecíficos, sintomas e alterações radiográficas. Neste caso, os sintomas que poderão estar presentes são odontalgia sem causa aparente, dor óssea mandibular que poderá irradiar para a região temporomandibular, dor sinusal que poderá estar associada à inflamação e espessamento da parede do seio maxilar e alteração da função neurossensorial.<sup>(18)</sup> Neste estudo, 70,6% dos doentes apresentavam dor orofacial. Clinicamente, foi observada inflamação em 82,4% dos casos, 47,1% apresentavam supuração, seguida pela presença de fístula, presente em 17,6% dos doentes.

## XI. CONCLUSÃO

A osteonecrose maxilar é uma complicação relativamente frequente nos doentes com MM a realizar ácido zolendróico IV. O principal fator desencadeante é a extração dentária. Na amostra de doentes com MM verificou-se que é 13,8% mais provável de desenvolver ONMAM após uma extração e não se observou uma dependência entre o tempo decorrido entre o início das infusões e a realização de procedimentos cirúrgicos. Assim, de modo a evitar este tipo de procedimentos, todos os doentes antes de iniciar a terapêutica deveriam ser examinados por um médico dentista e/ou estomatologista, de modo a assegurar que todas as doenças dentárias inflamatórias sejam tratadas antes que os BPs sejam administrados. O acompanhamento regular também é de extrema importância uma vez que a ONM pode aparecer espontaneamente, sem evidências clínicas de infeção. Nestes casos, deve-se verificar a existência de sintomatologia dolorosa e de alterações radiológicas. Em estádios mais avançados pode observar-se exposição óssea, inflamação, supuração e/ou fístulas.

## XII. BIBLIOGRAFIA

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2003;78(1):21–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528874>
2. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Maria V, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN) Review article Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the Eur. 2011;118(17):4519–29.
3. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(5):693–703.
4. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar S V., Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121–7.
5. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:478–87.
6. Schuster SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Morice W, Aspitia AM, Ansell S, et al. IgM multiple myeloma: Disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2010;85(11):853–5.
7. Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Goldin LR, Drayson MT, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood*. 2014;123(3):338–45.
8. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346(8):564–9.
9. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al.

Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106(3):812–7.

10. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, De Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110(7):2586–92.
11. Katzmann JA, Clark R, Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Melton LJ, et al. Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. *Leukemia* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;27(1):208–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2012.189>
12. Terpos E, Dimopoulos M-A. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Ann Oncol* [Internet]. 2005;16(8):1223–31. Available from: <http://academic.oup.com/annonc/article/16/8/1223/137027/Myeloma-bone-disease-pathophysiology-and>
13. Raje N, Roodman GD. Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(6):1278–86.
14. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OAC, Miladinovic B, Glasmacher A, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. Djulbegovic B, editor. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 May 16;(5):CD003188. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592688>
15. Rollason V, Laverrière A, Lci M, Walsh T, Tramèr M, Vogt-ferrier N. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(2. Art. No.: CD008455):1–35.
16. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2003 Sep;61(9):1115–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2004.02.004>
17. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws

associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2004 May;62(5):527–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2004.02.004>

18. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; 2014;72(10):1938–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
19. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab*. Springer Japan; 2017;35(1):1–14.
20. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):3–23.
21. Rugani P, Walter C, Kirnbauer B, Acham S, Begus-Nahrman Y, Jakse N. Prevalence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Breast Cancer, Prostate Cancer, and Multiple Myeloma. *Dent J* [Internet]. 2016;4(4):32. Available from: <http://www.mdpi.com/2304-6767/4/4/32>
22. ABU-ID MH, WARNKE PH, GOTTSCHALK J, SPRINGER I, WILTFANG J, ACIL Y, et al. “Bis-phossy jaws” - High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2008;36(2):95–103.
23. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. Vol. 40, *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2012. p. 303–9.
24. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D, et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: A case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res*. 2011;90(4):439–44.
25. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive Strategies and Clinical Implications for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of 282 Patients. *J Can Dent Assoc (Tor)*. 2011;77:b147.

26. Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S, Dudek AZ, Lunos S, Basi DL, et al. A Retrospective Study Evaluating Frequency and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in 576 Cancer Patients Receiving Intravenous Bisphosphonates. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2012;35(4):386–92. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000421-201208000-00015>
27. Kos M. Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Arch Med Sci*. 2015;11(2):319–24.
28. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6222s–6230s. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062705>
29. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* [Internet]. 1999 Jul;25(1):97–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10423031>
30. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* [Internet]. 2008 Jun;19(6):733–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18214569>
31. Bagan L, Jiménez Y, Leopoldo M, Murillo-Cortes J, Bagan J. Exposed necrotic bone in 183 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Associated clinical characteristics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(5):e582–5.
32. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(11):1567–75.
33. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol*. 2007;18(12):2015–9.
34. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients

with bone metastases. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1341–7.

35. Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Willi JP, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A key role of inflammation? *Bone*. 2009;45(5):843–52.
36. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M, Merigo E, et al. Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;47(3):191–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.11.007>
37. Fehm T, Beck V, Banyas M, Lipp HP, Hairass M, Reinert S, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;112(3):605–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.11.029>
38. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2008;23(6):826–36.
39. Cafro AM. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: Definition and management of the risk related to zoledronic acid. *Clin Lymphoma Myeloma* [Internet]. Elsevier Inc.; 2008;8(2):111–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.3816/CLM.2008.n.013>
40. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: A cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. International Association of Oral and Maxillofacial Surgery; 2012;41(11):1397–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2012.06.020>
41. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5356–62.
42. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in

- patients with multiple myeloma: A single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol*. 2006;134(6):620–3.
43. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4634–8.
  44. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; 2013;71(8):1360–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2013.02.016>
  45. Malden N, Beltes C, Lopes V. Dental extractions and bisphosphonates: The assessment, consent and management, a proposed algorithm. *Br Dent J*. 2009;206(2):93–8.
  46. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, Smoking, and Obesity Are Strong Risk Factors for Osteonecrosis of the Jaw: A Case-Control Study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(4):625–31.
  47. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):945–52.
  48. Sedghizadeh PP, Kumar SKS, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* [Internet]. American Dental Association; 2009 Oct;140(10):1259–65. Available from: [https://jada.ada.org/article/S0002-8177\(14\)64563-3/fulltext](https://jada.ada.org/article/S0002-8177(14)64563-3/fulltext)
  49. Pabst AM, Ziebart T, Koch FP, Taylor KY, Al-Nawas B, Walter C. The influence of bisphosphonates on viability, migration, and apoptosis of human oral keratinocytes--in vitro study. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2012 Feb;16(1):87–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21225298>
  50. Ravosa MJ, Ning J, Liu Y, Stack MS. Bisphosphonate effects on the behaviour of oral epithelial cells and oral fibroblasts. *Arch Oral Biol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 May;56(5):491–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.11.003>

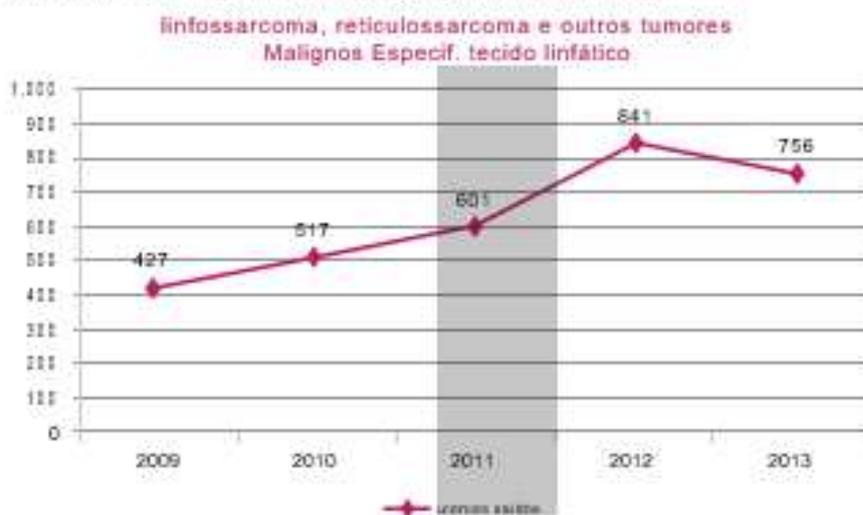
51. Landesberg R, Woo V, Cremers S, Cozin M, Marolt D, Vunjak-Novakovic G, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2011 Feb;1218(1):62–79. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2010.05835.x>
52. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; 2009 May;67(5 Suppl):61–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.007>
53. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Sep;12(3 Suppl):233–47. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70046-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70046-5)
54. Whiteford L. Nicotine, CO and HCN: the detrimental effects of smoking on wound healing. *Br J Community Nurs* [Internet]. 2003 Dec;8(12):S22–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14700008>
55. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol* [Internet]. 2000 Dec;71(12):1874–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11156044>
56. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2002 Oct;32(2):94–124. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12430099>

### XIII. ANEXOS

#### Anexo 1

#### 4.1.3. tumores Hematológicos

**Figura 31.** Evolução da produção hospitalar relativa a Tumor Linfossarcoma, Reticulosarcoma e Outros Tumores Malignos Específ. Tecido Linfático, Portugal Continental (2009 a 2013)



Fonte: GDH - ACSS.DGS (2014)

**Figura 32.** Evolução da produção hospitalar relativa a Neoplasia Maligna dos Tecidos Linfóides ou Histiocitários, NCCP, Portugal Continental (2009 a 2013)



NCCP - Não Classificada em Outra Parte;  
Fonte: GDH - ACSS.DGS (2014)

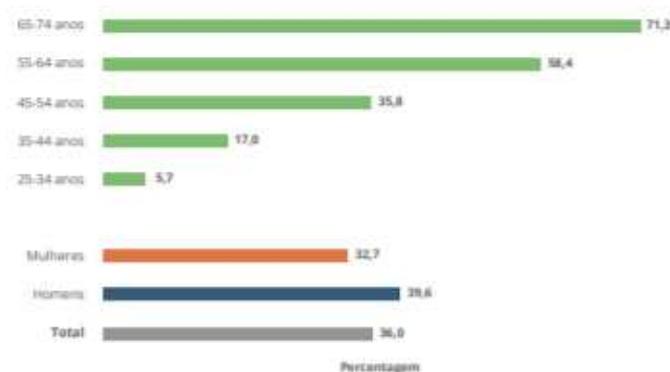
#### 4.2. HIPERTENSÃO ARTERIAL

De acordo com o 1.º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico 2015 (INSEF, 2015), a prevalência de Hipertensão Arterial (HTA) foi de 36%. A prevalência de HTA aumentou com a idade e foi superior no sexo masculino, 39,6%.

#### 4.3. FUMO DE TABACO

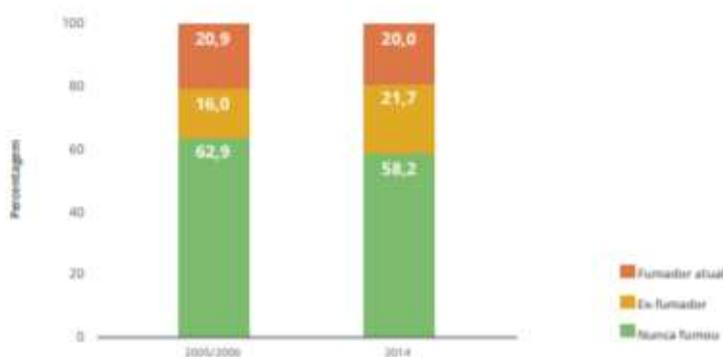
De acordo com o 4.º Inquérito Nacional de Saúde (INS), realizado entre 2014 e 2015, pelo INE e INSA, numa década (entre 2005/2006 e 2014/2015) 500 mil portugueses tornaram-se ex-fumadores (+6 pontos percentuais) e 58% da população com 15 ou mais anos nunca fumou.

**Figura 16.** Proporção (%) da população residente entre os 25 e os 74 anos com hipertensão arterial, por sexo e grupo etário, Portugal, 2015

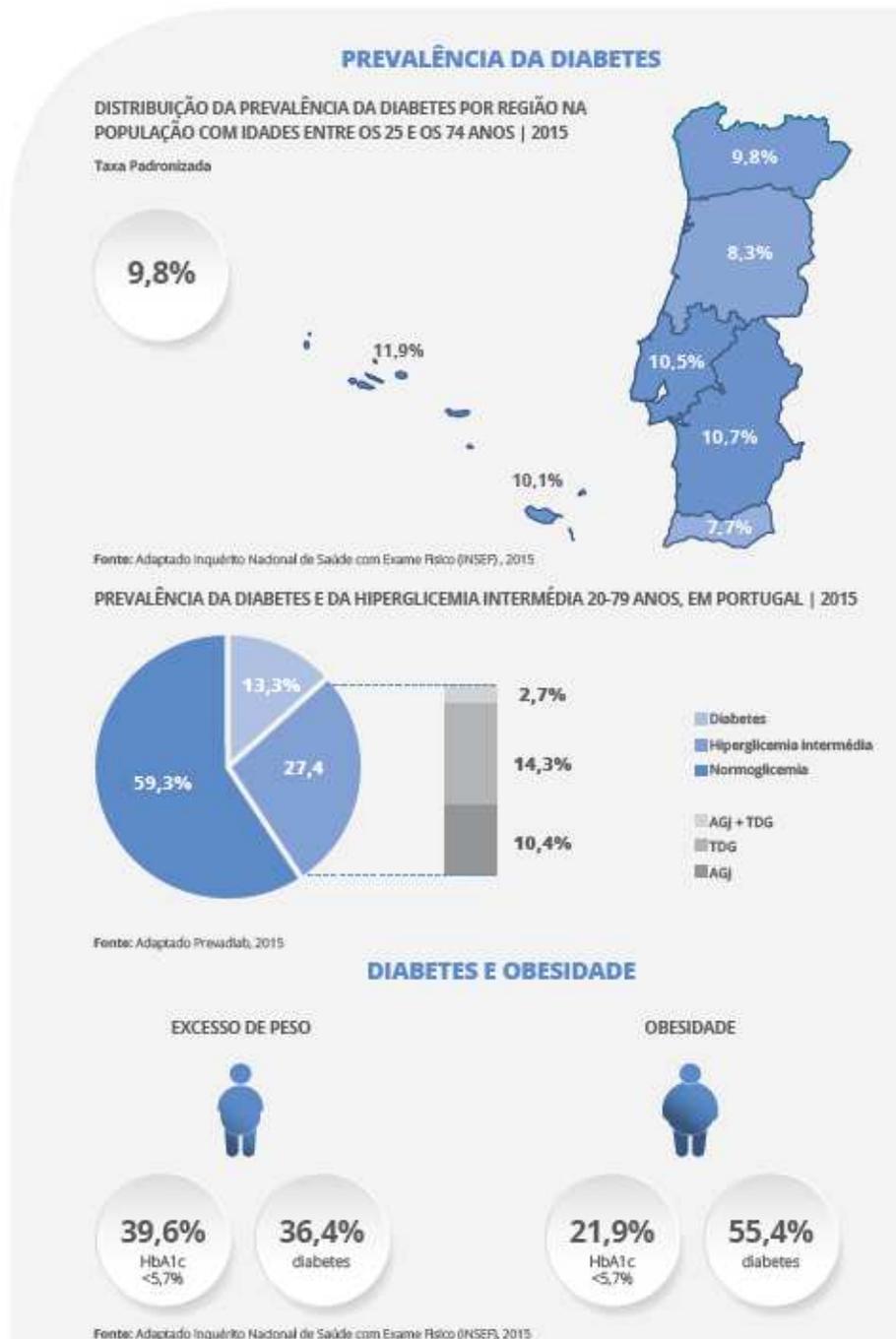


Definição de hipertensão arterial: tensão arterial sistólica  $\geq$  140 mmHg ou tensão arterial diastólica  $\geq$  90 mmHg ou medicação anti-hipertensiva.  
Fonte: INSA, 1.º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico 2015.

**Figura 17.** Proporção (%) da população residente com 15 ou mais anos, por condição perante o consumo de tabaco, Portugal, 2005/2006 e 2014



Fonte: INE/INSA, 4.º Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006 e inquérito Nacional de Saúde 2014



Exma. Sra. Sara Ferreira

Aluna do Instituto Universitário de Ciências da Saúde

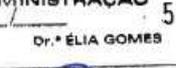
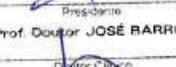
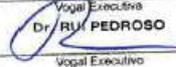
**ASSUNTO:** Trabalho Académico - MIMD - "Características clínicas de osteonecrose mandibular relacionada com a infusão de bifosfonatos no mieloma múltiplo" – N/ REF.º 2017.249(218-DEFI /210-CES)

O Conselho de Administração do CHP autoriza a realização do estudo acima mencionado, a realizar no Serviço de Hematologia Clínica desta Instituição e tendo como Investigador Principal Sara Ferreira, aluna do Instituto Universitário de Ciências da Saúde.

O estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde, pelo Gabinete Coordenador da Investigação, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP e pelo Presidente do Conselho de Administração, tendo obtido parecer favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO 5 ABR. 2018

 Dr. PAULO BARBOSA Presidente	 Dr.ª ÉLIA GOMES Vogal Executiva
 Prof. Doutor JOSÉ BARROS Diretor Clínico	 Dr. RUI PEDROSO Vogal Executivo
 Enf.º EDUARDO ALVES Ente.º Diretor	

\* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.º.

APRECIÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE TRABALHO ACADÉMICO - MIMD

Título: "Características clínicas de osteonecrose mandibular relacionada com a infusão de bifosfonatos no mieloma múltiplo"	Ref.º: 2017.249(218-DEFI /210-CES)
	Investigador: Sara Ferreira Aluna do Instituto Universitário de Ciências da Saúde

<b>DIREÇÃO DE ENFERMAGEM:</b> <input checked="" type="checkbox"/> NÃO SE APLICA <input type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL  Data:  _____	<b>PRESIDENTE DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO:</b> <input checked="" type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL  Data: 04/04/2018  _____ Dr. PAULO BARBOSA Presidente do Conselho de Administração do CHP
--	--

Em conformidade. Pode ser autorizado

Prof.ª Doutora Luísa Lobato  
Diretora do DEFI

Luísa Lobato  
Diretora do DEFI

28/03/2018

APRECIÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 21.3.2018	Órgão: Reunião Plenária
Título: "Características clínicas de osteonecrose mandibular relacionada com a infusão de bifosfonatos no mieloma múltipla"		Ref.º: 2017.249(218-DEFI /210-CES)
Protocolo/Versão: TA-MIM Disciplina Medicina Dentária	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador / Local: Dr. Sara Ferreira Serviço de Hematologia Clínica - CHP

A Comissão de Ética para a Saúde – CES do CHP, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização do TA-MIM Disciplina acima referenciado:

Ouvido o Relator, o processo foi votado pelos Membros da CES presentes:

Presidente: Dr.ª Luisa Bernardo  
Vice-Presidente: Dr.ª Paulina Aguiar

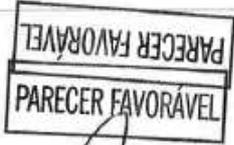
Dr.ª Fernanda Manuela, Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Prof.ª Doutora Maria Manuel Araújo Jorge, Dr. Gonçalo Senhorães Senra.

Resultado da votação:

**PARECER FAVORÁVEL**

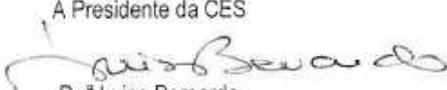
A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Pelo que se submete à consideração superior.

  
 02/04/18  
 Dr. SEVERO TORRES  
 Assessor do Presidente do Conselho de Administração

Data 21.3.2018

A Presidente da CES

  
 Dr.ª Luisa Bernardo

#### XIV. RELATÓRIO DOS ESTÁGIOS

O Estágio do Mestrado Integrado de Medicina Dentária reúne três unidades curriculares, Estágio em Clínica Geral Dentária, Estágio em Clínica Hospitalar e Estágio em Saúde Oral e Comunitária. Com estes estágios, pretende-se uma preparação prática, adquirindo e reforçando competência técnicas e relacionais. Os principais objetivos são aprender e desenvolver as capacidades clínicas de abordar um doente e analisá-lo de forma integrada, efetuar uma história clínica e diagnóstico, ler e interpretar um processo clínico, executar e interpretar meios complementares de diagnóstico, equacionar e adequar os tratamentos médico dentários à situação clínica geral do doente, elaborar um tratamento dentário no âmbito da clínica geral dentária e entabular diálogo clínico com profissionais de saúde.

##### 1. Estágio em Clínica Geral Dentária

O Estágio em Clínica Geral Dentária decorreu de 14 de setembro a 14 de junho, às quintas-feiras, entre as 19h00 e as 24h00. Este estágio foi supervisionado e orientado pela Prof.<sup>a</sup> Doutora Filomena Salazar, regente da unidade curricular, pela Prof.<sup>a</sup> Doutora Cristina Coelho e pelo Mestre João Batista. Esta unidade teve como objetivos desenvolver as capacidades de abordar um doente, elaborar um diagnóstico clínico, executar e interpretar exames complementares de diagnóstico, elaborar e executar um tratamento dentário no âmbito da clínica geral dentária, aplicar os conhecimentos teóricos na prática clínica de forma integrada, capacidade de análise crítica e discussão das publicações científicas da atualidade e capacidade de organizar e elaborar relatórios clínicos, projetos e dissertações.

Na tabela 1 apresentam-se os atos clínicos detalhados, realizados e assistidos no decurso deste estágio.

Descrição do Ato Clínico	Operador	Assistente
Consulta de Triagem	2	3
Destartarização	7	3
Exodontia	1	3
Sessão de Endodontia	1	0
Dentisteria operatória	6	12
Outros	1	0

Tabela 1 – Atos clínicos detalhados de Clínica Geral Dentária

## 2. Estágio em Clínica Hospitalar

O estágio em Clínica Hospitalar decorreu de 12 de Setembro a 12 de Junho, às terças-feiras, entre as 14h00 e as 17h30 no Centro Hospitalar de S.João – Polo de Valongo. Este estágio foi regido pelo Mestre Fernando Figueira e orientado e supervisionado pela Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Azevedo. Esta unidade teve como objetivos desenvolver as capacidades de efetuar uma história clínica geral de um doente, ler e interpretar um processo clínico hospitalar, equacionar e adequar os tratamentos médico dentários à situação clínica geral de um dado doente portador de doenças que exija seguimento hospitalar e capacidade de entabular diálogo clínico com outros médicos e enfermeiros.

Na tabela 2 apresentam-se os atos clínicos detalhados, realizados e assistidos no decurso deste estágio

Descrição do Ato Clínico	Operador	Assistente
Consulta de Triagem	12	5
Consulta Simples	0	2
Destartarização	13	10
Exodontia	29	23
Sessão de Endodontia	4	6
Dentisteria operatória	10	23
Outros	4	0

Tabela 2 – Atos clínicos detalhados de Clínica Hospitalar

## 3. Estágio em Saúde Oral e Comunitária

O estágio em Saúde Oral e Comunitária decorreu de 12 de setembro a 12 de junho, às terças-feiras, entre as 09h00 e as 12h30. Este estágio foi regido e supervisionado pelo Prof. Doutor Paulo Rompante. Esta unidade teve como objetivos conhecer os conteúdos do Programa Nacional de Promoção para a Saúde Oral (PNPSO) e as circulares dos seus sucessivos alargamentos publicitadas no sítio da Direção Geral da Saúde (DGS) até à data, interpretar os seus objetivos e metodologias e planear, desenhar e implementar um programa de intervenção comunitário, respeitando as diretrizes do PNPSO, numa

população de estudo do ensino pré-primário e do ensino básico de escolas públicas e privadas.

Numa primeira fase, que decorreu durante o primeiro semestre nas instalações do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, executou-se um plano de atividades e planificou-se diferentes formas de intervenção de acordo com o PNPSO para os diferentes grupos contemplados no PNPSO (grávidas, adultos séniores, HIV+/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), Crianças 0-5, Crianças 6-7, Crianças 8-9 e Adolescentes).

Numa segunda fase, que decorreu durante o segundo semestre, realizou-se e implementou-se um cronograma de intervenção em ambiente escolar de acordo com as diretrizes do PNPSO. A intervenção consistiu na Educação e Motivação para a Saúde Oral, realizando as atividades propostas anteriormente, para os grupos de crianças 0-5 anos, 6-7 anos e 8-9 anos e na Prevenção das Doenças Orais, que se baseou na implementação e acompanhamento da escovagem dentária em ambiente escolar e na monitorização epidemiológica dos indicadores de saúde oral da Organização Mundial de Saúde. Esta fase decorreu no Jardim de Infância e EB1 de Sampaio – Agrupamento de Escolas de Ermesinde. A tabela 3 apresenta detalhadamente as atividades realizadas.

<b>Data</b>	<b>Atividade</b>
30/01/2018	Verificação das condições para executar a escovagem dentária
06/02/2018	Realização das atividades previstas para a turma 1 A – fichas, filme e debate sobre o filme, escovagem, quadro de escovagem, conselhos úteis para as crianças e informações básicas para os educadores
20/02/2018	Realização das atividades previstas para a turma 0 A – filme, atividade sobre saúde oral e alimentação, escovagem, quadro de escovagem e informações básicas para os educadores
27/02/2018	Implementação e acompanhamento da escovagem dentária em ambiente escolar Levantamento de dados epidemiológicos na turma 1 A (14 alunos)
06/03/2018	Realização das atividades previstas para a turma 0 B – filme, atividade sobre saúde oral e alimentação, escovagem, quadro de escovagem e informações básicas para os educadores
13/03/2018	Realização das atividades previstas para a turma 2 A – fichas, filme e debate sobre o filme, escovagem, quadro de escovagem, conselhos úteis para as crianças e informações básicas para os educadores

20/03/2018	Levantamento de dados epidemiológicos na turma 0 B (17 alunos)
10/04/2018	Realização das atividades previstas para a turma 3 A – fichas, filme e debate sobre o filme, escovagem, quadro de escovagem, conselhos úteis para as crianças e informações básicas para os educadores
17/04/2018	Acompanhamento da escovagem dentária em ambiente escolar
24/04/2018	Acompanhamento da escovagem dentária em ambiente escolar Levantamento de dados epidemiológicos na turma 3 A (19 alunos)
15/05/2018	Acompanhamento da escovagem dentária em ambiente escolar
22/05/2018	Realização das atividades previstas para a turma 4 A – fichas, filme e debate sobre o filme, escovagem, quadro de escovagem, conselhos úteis para as crianças e informações básicas para os educadores
29/05/2018	Acompanhamento da escovagem dentária em ambiente escolar

Tabela 3 – Atividades realizadas no Jardim de Infância e EB1 de Sampaio

#### 4. Considerações finais

As diferentes unidades do Estágio do Mestrado Integrado de Medicina Dentária permitiram-me reforçar as minhas competências técnicas e relacionais. Estas unidades permitiram-me aprender com profissionais com um vasto conhecimento que me ajudaram a adquirir e desenvolver as minhas competências técnicas e a evoluir pessoalmente e profissionalmente nas mais diversas situações clínicas, adquirindo uma maior segurança e autonomia.