



**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA (IMIP)  
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU  
MESTRADO PROFISSIONAL EM CUIDADOS INTENSIVOS ASSOCIADO À  
RESIDÊNCIA EM SAÚDE DO IMIP**

JACKELINE MAYARA INÁCIO MAGALHÃES

**PROTOCOLO PARA PREVENÇÃO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES: USO  
DE PENTOXIFILINA E TOCOFEROL PRÉVIO A EXTRAÇÕES DENTÁRIAS EM  
PACIENTES COM CÂNCER SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM AGENTES  
MODIFICADORES ÓSSEOS**

Relatório da Pesquisa e Protocolo de tratamento apresentada no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Cuidados Intensivos.

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Júlia Gonçalves de Mello

**Co-orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Fabiana Moura da Motta Silveira

**Linha de pesquisa:** Estudos clínicos, translacionais, epidemiológicos e de prevenção de agravos

RECIFE - PE  
2022

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o efeito profilático da pentoxifilina e tocoferol na frequência e gravidade da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) diagnosticada com 3 meses em pacientes com câncer submetidos a tratamento com agentes modificadores ósseos e que realizaram extrações dentárias. **Métodos:** estudo de coorte, com uso da droga *open label*, desenvolvido no ambulatório de odontologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) entre abril de 2021 e abril de 2022. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos e excluídos os com metástase nos maxilares e/ou os que fizeram radioterapia de cabeça e pescoço. O protocolo do estudo envolveu a pentoxifilina e o tocoferol (PENTO), prescritos duas semanas antes e duas semanas após extração dentária. As reavaliações ocorreram com uma semana, um e três meses após o procedimento. O desfecho foi a MRONJ. **Resultados:** Dos 114 pacientes triados, 17 foram incluídos no estudo tendo sido realizadas 32 extrações dentárias (22 na maxila e 10 na mandíbula). Os extremos de idade foram 43 e 73 anos e a maioria do sexo feminino (88,2%). O câncer de mama (70,6%) foi predominante e a doença metastática em 35,3%. Todos os pacientes usaram bisfosfonatos por via intravenosa. Foi diagnosticada MRONJ estágio 1 em três (17,6%) dos 17 pacientes, sendo três (9,4%) das 32 extrações. O reparo da MRONJ foi obtido com 30 dias de tratamento. **Conclusão:** O uso profilático da PENTO reduziu a gravidade das lesões. O protocolo foi bem tolerado e houve uma boa adesão pelos pacientes.

**Palavras-chave:** pentoxifilina; tocoferóis; extração dentária; osteonecrose.

## LISTA DE FIGURAS

**Quadro 01** – Definição e estadiamento da MRONJ segundo a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais .....

**Figura 01.** Fluxograma de captação, realização da extração dentária e acompanhamento dos pacientes.....

**Quadro 2.** Protocolo medicamentoso profilático proposto.....

**Figura 02.** Receita com protocolo medicamentoso profilático proposto

**Figura 03.** Receita com protocolo medicamentoso envolvendo analgésico quando necessário  
.....

# **1.INTRODUÇÃO**

## **1.1 Agentes modificadores ósseos no tratamento do câncer**

Nos pacientes com câncer, os agentes modificadores ósseos fazem parte do protocolo de tratamento da doença osteolítica associada ao câncer de mama, mieloma múltiplo, entre outras, visando prevenir eventos ósseos, aumentar a sobrevida e qualidade de vida. Dentre os agentes modificadores ósseos, destacam-se a classe dos Bisfosfonatos (BFs) e o inibidor de RANK-L (receptor ativador para fator nuclear kappa B ligante).

Apesar da efetividade do tratamento oncológico, pode ser observada uma complicação denominada osteonecrose dos maxilares, que afeta a maxila e a mandíbula, principalmente quando há manipulação de tecido ósseo. Esta osteonecrose possui difícil tratamento, mas é passível de ser prevenida.

## **1.2 Osteonecrose dos maxilares relacionada aos medicamentos (MRONJ): definição e estadiamento**

Segundo a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais a definição e o estadiamento da MRONJ estão apresentadas no quadro abaixo:

**Quadro 01** – Definição e estadiamento da MRONJ segundo a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais [10].

<b>Definição da MRONJ</b>	
I. Tratamento atual ou prévio com agentes modificadores ósseos isoladamente ou em combinação com moduladores imunológicos ou medicamentos antiangiogênicos;	
II. Osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intraoral ou extraoral na região maxilofacial que persistiu por mais de 08 semanas;	
III. Sem histórico de radioterapia nos maxilares ou doença metastática nos maxilares.	
<b>Estadiamento MRONJ</b>	<b>Descrição</b>
Em risco	Ausência de osso necrótico aparente em pacientes que foram tratados com agentes modificadores de osso por via intravenosa ou oral;
Estágio 0	Ausência de evidência clínica de necrose óssea, mas há achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomas;
Estágio 1	Osso exposto e necrótico ou fístulas que podem ser sondadas até o osso em pacientes assintomáticos e sem evidências de infecção;
Estágio 2	Osso exposto e necrótico ou fístulas que podem ser sondadas até o osso, associada à infecção como evidenciada por dor e eritema na região do osso exposto com ou sem drenagem purulenta;
Estágio 3	Osso exposto e necrótico ou fístula que podem ser sondadas até o osso em pacientes com dor, infecção e um ou mais dos seguintes: osso exposto e necrótico se estendendo além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar e zigoma da maxila) resultando em fratura patológica, fístula extraoral, oral antral ou comunicação oral nasal, ou osteólise que se estende para a borda inferior da mandíbula ou assoalho sinusal.

Nos pacientes com câncer que estão sob tratamento com BFs intravenosos e que são submetidos a extrações dentárias, a incidência de MRONJ varia de 1,6% a 40%.<sup>12</sup> O tempo do aparecimento de osteonecrose dos maxilares é variável entre os diferentes estudos, já tendo sido relatada inclusive com um mês, dois meses e meio e três meses após a extração dentária nos pacientes submetidos ao tratamento com agentes modificadores ósseos.

### **1.2.4 Prevenção da MRONJ**

#### **A. Antes do início do tratamento com agentes modificadores ósseos: adequação bucal prévia**

Pacientes que receberam cuidados odontológicos previamente ao início do tratamento com agentes modificadores ósseos tiveram uma redução de 50% no risco de desenvolver MRONJ. É de extrema importância que os pacientes sejam encaminhados para uma avaliação odontológica criteriosa antes do início da terapia medicamentosa, visando à adequação da cavidade oral.

A adequação da cavidade oral deve **objetivar a eliminação completa de infecções agudas e áreas de potencial infecção e a implementação de eficiente higiene oral** e envolve:

- remoção de restos radiculares e dentes não restauráveis (incluindo dentes com mobilidade, envolvimento de furca, grandes processos cariosos e patologias periapicais);
- remoção de terceiros molares parcialmente irrompidos e impactados associados com cistos odontogênicos;
- Tórus e exostoses também devem ser considerados para remoção cirúrgica, uma vez que a mucosa subjacente é mais fina e isto aumenta o risco de trauma e consequente osteonecrose.
- Caso o paciente utilize próteses removíveis parciais ou totais, elas devem ser reavaliadas quanto a estabilidade e adaptação, de modo que se evite traumatismos à mucosa oral.

Os procedimentos cirúrgicos necessários devem ser realizados preferencialmente três semanas antes do início do tratamento com agentes modificadores ósseos e antiangiogênicos, permitindo assim uma completa epitelização da área cirúrgica.

## **B. Durante o uso de agentes modificadores ósseos:**

### **Tratamento odontológico atraumático**

Pacientes que já iniciaram o tratamento com agentes modificadores ósseos e precisam realizar procedimento odontológico, este deve ser realizado de forma mais atraumática possível. O tratamento endodôntico tradicional é uma melhor alternativa à extração dentária. Os procedimentos cirúrgicos devem ser evitados, entretanto, caso sejam necessários devem ser feitos sob terapia antimicrobiana sistêmica associada a potentes antimicrobianos locais. Uma vez realizada a extração dentária, os pacientes devem ser reavaliados periodicamente pelo cirurgião-dentista, como a cada 6 a 8 semanas, até que tenha ocorrido a cobertura total da mucosa do sítio cirúrgico.<sup>5</sup>

### **Protocolo de Prevenção com Pentoxifilina e Tocoferol**

A pentoxifilina, derivado da metilxantina, é utilizada principalmente no tratamento de doenças vasculares periféricas. Melhora o fluxo sanguíneo periférico aumentando a vasodilatação, reduzindo a viscosidade do sangue e aumentando a flexibilidade eritrocitária, como também induz efeitos antifator de necrose tumoral alfa (anti-TNF $\alpha$ ), inibindo a inflamação e reduzindo a fibrose. O tocoferol é um composto fenol metilado, potente eliminador de radicais de oxigênio que reduz danos dos radicais livres gerados durante o estresse oxidativo e protegem as membranas celulares, além de reduzir inflamação e fibrose tecidual.<sup>3,26</sup>

A associação dos medicamentos pentoxifilina e tocoferol (PENTO) foi previamente descrita como apresentando um efeito sinérgico positivo no tratamento da MRONJ, osteorradionecrose e osteomielites. No tratamento da MROJN, a PENTO foi associada a nenhuma ou a mínima intervenção cirúrgica, além de aliviar sintomas, promover o fechamento da lesão e reparo ósseo em graus variados.

A PENTO pode ser usada de forma profilática. Há relatos da utilização na prevenção da osteorradionecrose em pacientes que necessitaram de extrações dentárias após radioterapia de cabeça e pescoço, porém, há uma escassez de estudos com o uso profilático na MRONJ.

No acompanhamento dos pacientes com câncer, alguns não realizam a adequação bucal previamente ao início do tratamento com agentes modificadores ósseos. Outros que realizam essa adequação, durante o tratamento oncológico não cuidam da saúde bucal como deveriam e necessitam de extrações dentárias. Para estes pacientes uma das maiores preocupações é o risco da MRONJ e são indispensáveis medidas que visem reduzir este risco, como uma extração dentária de forma atraumática e a administração de protocolo medicamentoso que previna esta condição.

## **OBJETIVOS**

Avaliar a efetividade do uso profilático da pentoxifilina e tocoferol na frequência e gravidade da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos diagnosticada com 3 meses em pacientes com câncer submetidos ao tratamento com agentes modificadores ósseos e que necessitaram de extrações dentárias

## **MÉTODOS**

Estudo de coorte, com uso da droga *off label* de acordo com protocolo de prevenção baseado em revisão da literatura e após consentimento dos pacientes (*open label*). A pesquisa foi desenvolvida no ambulatório de odontologia do IMIP no período de abril de 2021 a abril de 2022.

A amostra do estudo envolveu pacientes acompanhados no ambulatório de oncologia do IMIP submetidos ao tratamento com agentes modificadores ósseos e que possuíam indicação de extração dentária.

### **Critérios e Procedimentos para seleção dos participantes**

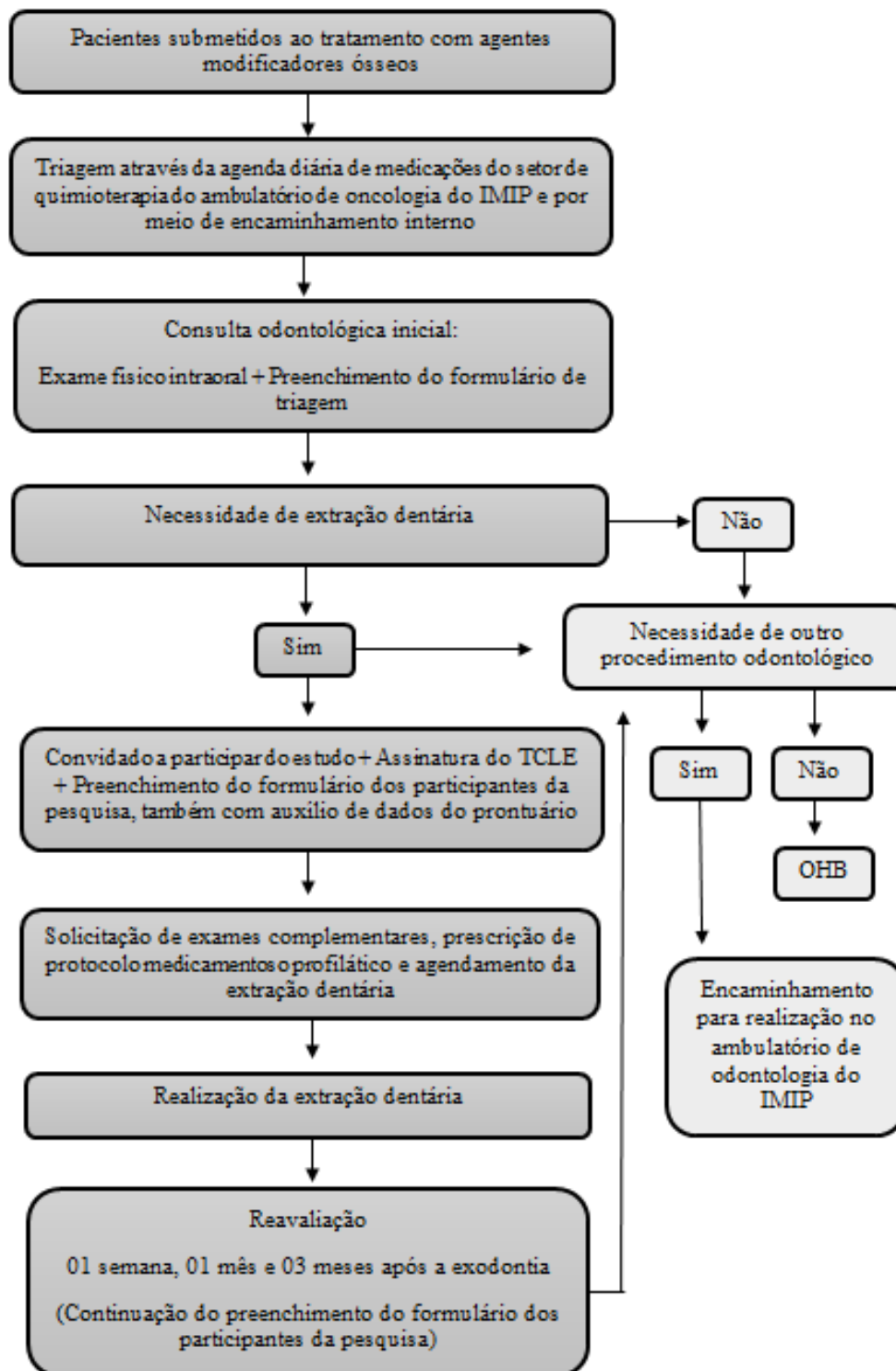
Os pacientes foram triados no setor de quimioterapia do ambulatório de oncologia com indicação terapêutica do uso dos agentes modificadores ósseos. Os pacientes triados foram agendados para a primeira consulta odontológica, realizada utilizando foco luminoso e abaixador de língua para o exame bucal e verificação da necessidade de tratamento odontológico. Nesta etapa foi preenchido o formulário de triagem para preenchimento dos critérios de elegibilidade (Apêndice:

- Os que não necessitaram realizar extração dentária foram excluídos da pesquisa, receberam orientações de higiene bucal e encaminhamento para a realização de demais tratamentos odontológicos quando necessário.



- Os que necessitaram de extrações dentárias foram convidados a participar da pesquisa e assinar o TCLE.

## Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes



**Figura 01.** Fluxograma de captação, realização da extração dentária e acompanhamento dos participantes.

(TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; OHB: Orientação de higiene bucal)

## **Procedimento, técnicas e exames**

### **Intervenção:**

Após a captação foi preenchido o formulário para os participantes da pesquisa e solicitados exames complementares de rotina previamente a extrações dentárias (hemograma, coagulograma e glicemia de jejum, além da radiografia panorâmica dos maxilares). Na consulta de retorno, para verificação dos resultados dos exames solicitados acima, foi realizada a **prescrição do protocolo medicamentoso com posologia detalhada conforme quadro abaixo e agendamento da extração dentária.**

O protocolo é composto por pentoxifilina 400mg e tocoferol 400UI, três vezes ao dia, durante 30 dias (15 dias antes e 15 dias após a cirurgia); antibioticoterapia sistêmica e local com amoxicilina 500mg e metronidazol 400mg, três vezes ao dia, durante 10 dias (02 dias antes e 08 dias após a cirurgia) e digluconato de clorexidina 0,12%, bochecho de 10ml duas vezes ao dia, durante 07 dias (após a cirurgia); aos alérgicos à penicilina, clindamicina 600mg foi indicado no mesmo regime de utilização; quando necessário analgésico, dipirona 500mg seis vezes ao dia, durante 02 dias foi utilizado; aos alérgicos à dipirona, paracetamol 500mg quatro vezes ao dia, durante 02 dias foi indicado.

**O protocolo medicamentoso envolvendo a PENTO foi prescrito duas semanas antes e mantido durante duas semanas após a extração dentária**

Quadro 2 - Protocolo medicamentoso profilático proposto.

<p><b>Pentoxifilina 400mg e Tocoferol 400 UI</b></p>	<p><b>Amoxicilina 500mg e Metronidazol 400mg</b></p>	<p><b>Digluconato de clorexidina 0,12%</b></p>	<p><b>Dipirona 500mg</b></p>
<p><b>Posologia:</b> de 08/08h, durante 30 dias</p> <p><b>Início:</b> 15 dias antes da extração dentária</p>	<p><b>Posologia:</b> de 08/08h, durante 10 dias</p> <p><b>Início:</b> 02 dias antes da extração dentária</p> <p>Em caso de alergia a Penicilina, utilizar Clindamicina 600mg</p>	<p><b>Posologia:</b> Bochecho de 10 ml, durante 01 minuto, de 12/12h até a remoção da sutura</p> <p><b>Início:</b> após a extração dentária</p>	<p><b>Posologia:</b> de 04/04h, durante 01 a 02 dias</p> <p><b>Início:</b> após a extração dentária, em caso de dor</p> <p>Em caso de alergia, utilizar Paracetamol 500mg (06/06h)</p>

FONTES: adaptado de<sup>3,17,21,23,27,35,36,37,38</sup>

## RECEITUÁRIO

Para:

Uso Interno

Pentoxifilina 400mg ----- 90 comprimidos  
Tomar 01 comprimido, de 08 em 08 horas (3x ao dia), durante 30 dias (15 dias antes da cirurgia e 15 dias depois da cirurgia). **INICIAR DIA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Tocoferol 400 UI (Vitamina E) ----- 90 cápsulas  
Tomar 01 cápsula, de 08 em 08 horas (3x ao dia), durante 30 dias (15 dias antes da cirurgia e 15 dias depois da cirurgia). **INICIAR DIA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Amoxicilina 500mg ----- 30 cápsulas  
Tomar 01 cápsula, de 08 em 08 horas (3x ao dia), durante 10 dias (02 dias antes da cirurgia e 08 dias depois da cirurgia). **INICIAR DIA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

**EM CASO DE ALERGIA À AMOXICILINA,  
TOMAR:**

Clindamicina 600mg ----- 30 cápsulas  
Tomar 01 cápsula, de 08 em 08 horas (3x ao dia),  
durante 10 dias (02 dias antes da cirurgia e 08  
dias depois da cirurgia).  
**INICIAR DIA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Metronidazol 400mg ----- 30 comprimidos  
Tomar 01 comprimido, de 08 em 08 horas (3x ao dia), durante 10 dias (02 dias antes da cirurgia e 08 dias depois da cirurgia). **INICIAR DIA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Digluconato de Clorexidina 0,12% (Solução Oral) ----- 01 frasco  
Bochechar 10ml durante 01 minuto e cuspir, de 12 em 12 horas (2x ao dia), durante 07 dias (iniciar após a cirurgia). **INICIAR DIA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Recife, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Figura 02. Protocolo medicamentoso profilático proposto

## RECEITUÁRIO

Para:

Uso Interno

Dipirona 500mg ----- 01 caixa  
Tomar 01 comprimido, de 04 em 04 horas, durante 02 dias (iniciar após a cirurgia, **EM CASO DE DOR**).

**EM CASO DE ALERGIA À DIPIRONA,  
TOMAR:**

Paracetamol 500mg ----- 01 caixa  
Tomar 01 comprimido, de 06 em 06 horas, durante  
02 dias (iniciar após a cirurgia, **EM CASO DE  
DOR**).

Recife, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**Figura 03.** Protocolo medicamentoso envolvendo analgésico quando necessário

**As extrações dentárias** foram realizadas no ambulatório de odontologia do IMIP, pela pesquisadora principal, no momento programado.

A extração dentária sob anestesia local, através da técnica fechada (técnica de rotina) foi realizada de acordo com os seguintes passos: utilização de um descolador para soltar o tecido mole ao redor do dente; luxação do dente com uma alavanca; acomodação do fórceps ao dente; luxação do dente com o fórceps e remoção do dente do alvéolo com o fórceps. Quando necessário, a técnica aberta (técnica a retalho) foi realizada de acordo com os seguintes passos: rebatimento de retalho de tecido mole com auxílio de descolador e lâmina de bisturi; após o rebatimento, foi realizada tentativa de remoção do dente sem remover osso inicialmente (reassentamento do fórceps sob visualização direta; utilização de alavanca reta direcionando-a para baixo no espaço do ligamento periodontal com o objetivo de expansão e deslocamento do dente oclusalmente); como última opção foi realizada a remoção de osso (osteotomia) com auxílio de broca cirúrgica; divisão do dente (odontosecção) quando pertinente; remoção do dente do alvéolo com auxílio de alavancas.<sup>39</sup>

A técnica fechada, realizada de forma mais atraumática possível, foi sempre preferível quando admissível, para preservação de tecido ósseo e redução de traumas ao paciente.

Após a realização da extração dentária, os pacientes receberam as seguintes orientações pós-operatórias apresentadas no quadro 02:

**Quadro 02.** Protocolo de recomendações no pós-operatório.<sup>39</sup>

- Utilizar as medicações prescritas, observando rigorosamente os horários das mesmas e tempo de duração do tratamento medicamentoso;
- Tomar a medicação analgésica em caso de dor após a extração dentária;
- Evitar fumar nas primeiras 12 horas após a cirurgia;
- Não cuspir nas primeiras 12 horas após a cirurgia;
- Não realizar exercícios extenuantes nas primeiras 12 a 24 horas após a extração;
- Comprimir a região operada com gaze, durante no mínimo 30 minutos após a cirurgia;
- Evitar falar muito nas primeiras horas;
- É comum pequeno extravasamento de sangue. Caso haja extravasamento de sangue prolongado, marcar retorno ao consultório;
- Realizar dieta de alta caloria, líquida ou pastosa, nas primeiras 12 a 24 horas. A comida deve ser fria nas primeiras 12 horas;
- No primeiro dia do pós-operatório deve-se escovar cuidadosamente os dentes distantes do local da extração e evitar escovar os dentes adjacentes ao local da extração para prevenir novo episódio de sangramento;
- Aplicar compressa gelada na face com uma camada de pano entre o gelo e a pele, sobre a área correspondente à cirurgia, durante as primeiras 24 horas pós-operatórias, de forma intermitente e com intervalos de 20 minutos entre uma aplicação e outra;
- Evitar o uso de prótese dentária durante o período de cicatrização, caso o paciente utilize-a.

**Os pacientes foram reavaliados em intervalos preestabelecidos (uma semana, um mês e três meses)**

### **]3.15 Aspectos éticos**

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IMIP, sob o protocolo de nº 4.609.316 e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) de nº 43990621.5.0000.5201.

Todos os pacientes envolvidos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) garantindo a participação voluntária assim como o esclarecimento sobre os procedimentos, riscos, desconfortos, benefícios e direitos envolvidos, visando permitir uma decisão autônoma e consciente do participante.

Os pacientes contatados que não participaram do estudo receberam orientações de higiene bucal e foram encaminhados para o ambulatório de odontologia do IMIP para a realização de outros procedimentos odontológicos quando necessário.



#### IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este estudo do uso profilático de pentoxifilina e tocoferol envolveu 17 pacientes com cânceres submetidos ao tratamento com agentes modificadores ósseos e que necessitaram de 32 extrações dentárias. Os extremos de idade foram 43 e 73 anos, a maioria do sexo feminino e com câncer de mama, tendo como o principal fator de risco sistêmico, além do câncer, a quimioterapia. Todos os pacientes utilizaram BFs por via intravenosa. O uso profilático da PENTO foi bem tolerado e apenas um paciente não completou o esquema proposto.

O esquema profilático foi eficiente na redução da gravidade da MRONJ em pacientes que faziam uso de agentes modificadores ósseos da classe dos BFs e que foram submetidos às extrações dentárias, pois foram observadas apenas três MRONJ estágio 1, de acordo com a classificação da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilo Faciais, em três dentes (9,4%) de três pacientes (17,6%). Além do protocolo medicamentoso ter apresentado bons resultados no tratamento das lesões de MRONJ, representado pelo curto período de tempo de 30 dias

Os resultados estão apresentados em artigo publicado na revista *Supportive Care in Cancer*, com classificação Qualis A2 e fator de impacto 3.603

Magalhães, J.M.I., da Motta Silveira, F.M., Regueira, L.S. *et al.* Pentoxifylline and tocopherol as prophylaxis for osteonecrosis of the jaw due to bone-modifying agents in patients with cancer submitted to tooth extraction: a case series. *Support Care Cancer* **31**, 462 (2023).

<https://doi.org/10.1007/s00520-023-07906-0>

## **V. CONCLUSÕES**

O protocolo profilático com pentoxifilina e tocoferol no atendimento dos pacientes com câncer submetidos ao tratamento com agentes modificadores ósseos e que necessitem de extrações dentárias deve ser utilizado pelos profissionais que atendem esses pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Marlière DAA, Costa TE, Junqueira RB, Barbosa SM, Asprino L, Chaves Netto HDM. Knowledge and clinical behavior on antiresorptive medications and osteonecrosis of the jaws: a cross-sectional study. *RGO, Rev Gaúch Odontol*. 2019.
2. Yamashita J, Mccauley LK. Antiresorptives and Osteonecrosis of the Jaw. *J Evid Based Dent Pract*. 2012; 12(3): 233-47.
3. Owosho AA, Estilo CL, Huryrn JM, Yom SK. Pentoxifylline and Tocopherol in the Management of Cancer Patients with Medication related Osteonecrosis of the Jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016; 122(4): 455-9.
4. Chaves RAC, Órfão AMA, Júnior WB, Queiroz TP, Faloni AP. Bifosfonatos e Denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. *Revista Brasileira Multidisciplinar*. 2018; 21(2), 66-80.
5. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Poznak CHV, Bohlke K, Ruggiero SL et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (25): 2270-2290.
6. Ribeiro GH, Chruna ES, Dutraa KL, Daniel FI, Grando LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(1):102-8.
7. Carvalho PSP, Santos HF, Duarte BG, Carvalho FA, Dias-Ribeiro E, Rocha JF. Aspects main of the oral and maxillofacial surgery in patient under therapy bisphosphonate. *RFO*. 2010;25(2):183-189.
8. Cordeiro FLL, Gottardo VD. Biphosphonates in dentistry. *Braz. J. Surg. Clin*. 2019; 25(1):44-48.
9. Poxleitner P, Engelhardt M, Schmelzeisen R, Voss P. The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 63–9.
10. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2022 Update, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (2022).
11. Mallya SM, Tetradis S. Imaging of Radiation- and Medication-Related Osteonecrosis. *RadiolClin North Am*. 2018; 56(1): 77–89.
12. Hasegawa T, Hayashida S, Kondo E, Takeda Y, Miyamoto H, Kawaoka Y et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int*. 2019; 30(1):231-239.
13. Spanou A, Nelson K, Ermer MA, Steybe D, Poxleitner P, Voss PJ. Primary wound closure and perioperative antibiotic therapy for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction. *Quintessence Int*. 2020;51(3):220-228.
14. Soutome S, Hayashida S, Funahara M, Sakamoto Y, Kojima Y, Yanamoto S et al. Factors affecting development of medicationrelated osteonecrosis of the jaw in cancer patients

receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? PLoS ONE. 2018; 13(7): e0201343.

15. Fleisher KE, Kontio R, Otto S. Antiresorptive Drug-related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ)—a Guide to Research. AOCMF publication. Setembro, 2016.
16. Wan JT, Sheeley DM, Somerman MK, Lee JS. Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. Bone Research. 2020; 8:14.
17. Magremanne M, Reychler H. Pentoxifylline and Tocopherol in the Treatment of Yearly Zoledronic Acid-Related Osteonecrosis of the Jaw in a Corticosteroid-Induced Osteoporosis. J Oral Maxillofac Surg. 2014; 72(2):334-7.
18. Moutte MES. Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonatos. 2017. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Dentária). Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz, Portugal.
19. Yamachika E, Matsubara M, Ikeda A, Matsumura T, Moritani N, Lida S. Treatment of Osteonecrosis of the Jaw. Journal of Craniofacial Surgery. 2015; 26(7), e575–e577.
20. Bodem JP, Kargus S, Eckstein S, Saure D, Engel M, Hoffmann J et al. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. J Craniomaxillofac Surg. 2015; 43: 510-14.
21. Vilela LNC, Tuany ND, Andrade MF, Lopez KO. Osteonecrosis de los maxilares relacionados con el uso de medicamentos: Diagnóstico, tratamiento y prevención. Rev. CES Odont. 2018; 31(2): 48-63.
22. 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. 2014; 72:1938-1956.
23. Aggarwal K, Goutam M, Singh M, Kharat N, Singh V, Vyas S et al. Prophylactic Use of Pentoxifylline and Tocopherol in Patients Undergoing Dental Extractions Following Radiotherapy for Head and Neck Cancer. Niger J Surg 2017; 23(2): 130-3.
24. Cavalcante RC, Tomasetti G. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review, Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. J Craniomaxillofac Surg. 2020; 48 (11): 1080-1086.
25. Varoni EM, Lombardi N, Villa G, Pispero A, Sardella A, Lodi G. Conservative Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): A Retrospective Cohort Study. Antibiotics 2021, 10, 195.
26. Seo MH, Eo MY, Myoung H, Kim SM, Lee JH. The effects of pentoxifylline and tocopherol in jaw osteomyelitis. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2020;46:19-27.
27. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky, M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010;110(5):593-596.
28. Holzhausen M, França BN, Gasparoni LM, Rebeis ES, Saraiva L, Villar CC et al. Sistema de classificação das doenças e condições periodontais. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2019.

29. Nascimento JCC. Avaliação da dor em paciente com câncer em cuidados paliativos a luz da literatura. *Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde*. 2017; 3(1): 11-26.
30. Fontoura TA. Parestesias: etiologia e abordagem clínica. Viseu. Dissertação [Mestrado em Medicina Dentária] - Universidade Católica Portuguesa; 2013.
31. Alves H, Machado MT, Noronha AMNW. Análise Qualitativa do Processo de Reparo em Cicatriz Cirúrgica de Ratos Tratados com Extrato de *Musa Sapientum*, *Aloe Vera*, Colagenase e Placebo. *Rev Cienc Saude*. 2011; 1(2):8-18.
32. Patel V, Young H, White T, McGurk M. Patient-reported side effects from liquid formulation of pentoxifylline and tocopherol in head and neck radiotherapy patients: an institutional experience and retrospective analysis. *Oral Surgery* 2018; 1752-2471.
33. Famoso JM, Laughlin B, McBride A, Gonzalez VJ. Pentoxifylline and vitamin E drug compliance after adjuvant breast radiation therapy. *Adv. Radiat. Oncol*. 2018; 3:19–24
34. Anjos RS, Walfrido GNP, Valente ROH, Gueiros LA, Carvalho AAT, Patel P et al. Pentoxifylline, tocopherol, and sequestrectomy are effective for the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws—a case series. *SupportCareCancer* 2020.
35. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients who require dental extractions after radiotherapy for cancer of the head and neck. *Br J Oral MaxillofacSurg*. 2016; 54 (5): 547-50.
36. Bejarano EBB, Figallo MAS, Corrales AG, Ruiz MMR, Castillo-de-Oyagüe R, Pérez JLG, Lagares DT et al. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(1):e141-9.
37. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non surgical treatment? *Oral Dis*. 2018; 24 (1-2): 238-242.
38. Andrade ED. *Terapêutica medicamentosa em odontologia*. 3ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 2014.
39. Hupp JR, Elis E, Tucker MR. *Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea*. 6ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
40. Presidência da República. *Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais – LGPD (Lei nº 13.709)*. Brasília, Brasil; 2018. [acesso em 30 dez 2021]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2015-2018/2018/lei/L13709.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/lei/L13709.htm).

## **APÊNDICE B – Formulário para Triagem de Pacientes**

### **FORMULÁRIO DE TRIAGEM DE PACIENTES**

Nome: \_\_\_\_\_

Prontuário N°: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino Telefone: ( ) \_\_\_\_\_

Doença de base: \_\_\_\_\_

**1) Qual a medicação utilizada?**

\_\_\_\_\_

**2) Já realizou ou está realizando radioterapia em região de cabeça e pescoço?**

( ) Sim ( ) Não

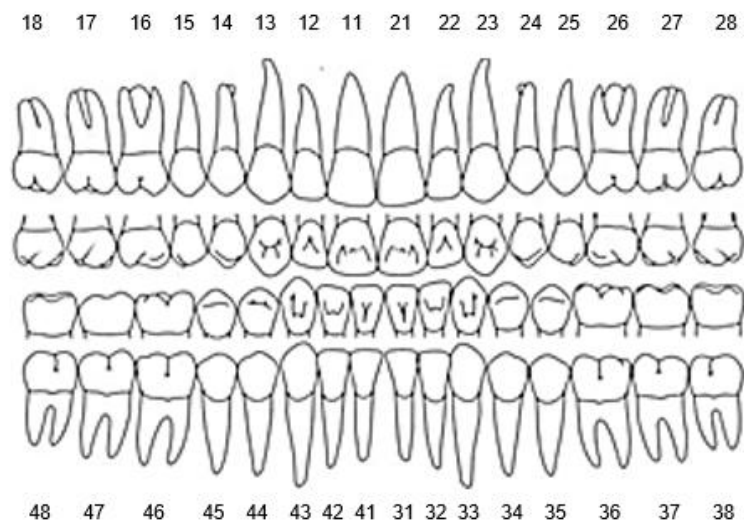
**3) Possui metástase nos maxilares?**

( ) Sim ( ) Não

**4) Avaliação da condição de saúde bucal atual:**

Data do exame: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**ODONTOGRAMA**



Edêntulo: ( ) Sim ( ) Não

Presença de placa/biofilme: ( ) Sim ( ) Não

Presença de tártaro: ( ) Sim ( ) Não

Uso de prótese: ( ) Sim ( ) Não

Se sim, está bem adaptada: ( ) Sim ( ) Não

Se sim, retira a prótese para dormir: ( ) Sim ( ) Não

Dente com mobilidade: ( ) Sim. Qual: \_\_\_( ) Não

Se sim, qual o grau da mobilidade:

( ) Grau I ( ) Grau II ( ) Grau III

Presença de lesões orais: ( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual: \_\_\_\_\_

Qual a conduta adotada: \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

**5) O paciente necessita de extração (ões) dentária (s)?**

( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual (is) dente (s):

\_\_\_\_\_

**6) O paciente necessita de outros tratamentos odontológicos?**

( ) Sim e será referenciado para realizá-los com a equipe do ambulatório de odontologia do IMIP

( ) Não

Se sim, qual (is) tratamento (s):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**APÊNDICE C – Formulário para os Participantes da Pesquisa**

**FORMULÁRIO PARA OS PARTICIPANTES DA PESQUISA**

Nome: \_\_\_\_\_

Prontuário N°: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino Telefone: ( ) \_\_\_\_\_

Doença de base: \_\_\_\_\_

Metástase: ( ) Sim ( ) Não

Medicação utilizada: \_\_\_\_\_

**1) A medicação é administrada por qual via?**

( ) Oral ( ) Intravenosa ( ) Subcutânea ( ) Outra: \_\_\_\_\_

**2) Qual a dose da medicação?**

\_\_\_\_\_

**3) Há quanto tempo fez ou faz uso da medicação?**

\_\_\_\_\_

**4) Qual a periodicidade da administração da medicação?**

\_\_\_\_\_

**5) Foi submetido a tratamento odontológico antes de iniciar a medicação?**

( ) Sim ( ) Não

**6) Está realizando a higiene oral durante o uso da medicação?**

( ) Sim ( ) Não

Se sim, como está sendo realizada:

( ) Escovação

( ) Escovação e fio dental

( ) Bochecho com enxaguatório bucal

( ) Gaze ( ) Outros: \_\_\_\_\_

( ) 1x ao dia ( ) 2x ao dia ( ) 3x ao dia ou mais

**7) Fatores de risco sistêmicos relacionados a osteonecrose dos maxilares:**

( ) Fumo ( ) Diabetes ( ) Anemia ( ) Quimioterapia ( ) Obesidade

( ) Terapia com corticosteróides ( ) Terapia com antiangiogênicos



- ( ) Doença de base imunológica. Se sim, qual: \_\_\_\_\_  
( ) Doença maligna. Se sim, qual: \_\_\_\_\_

**8) Realização da radiografia panorâmica dos maxilares solicitada:**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**9) Extração (ões) dentária (s) programada (s) para:**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**10) Protocolo medicamentoso utilizado:**

Pentoxifilina 400 mg, de 08 em 08 horas (iniciar 15 dias antes da extração e manter 15 dias após)

Iniciar: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Tocoferol 400 UI, de 08 em 08 horas (iniciar 15 dias antes da extração e manter 15 dias após)

Iniciar: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Amoxicilina 500mg e Metronidazol 400mg, de 08 em 08 horas (iniciar 02 dias antes da extração e manter 08 dias após)

Em caso de alergia a penicilina, utilizar Clindamicina 600mg.

Iniciar: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Digluconato de clorexidina 0,12%, bochecho de 10 ml, durante 01 minuto, de 12 em 12 horas (iniciar após a extração dentária e manter até a remoção da sutura)

Iniciar: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Dipirona 500mg, de 04 em 04 horas, durante 01 a 02 dias (iniciar após a extração dentária, em caso de dor)

OBS.: \_\_\_\_\_

**11) Durante a extração dentária, foi necessário osteotomia com brocas cirúrgicas ou outros materiais?**

- ( ) Sim ( ) Não

Observações: \_\_\_\_\_

**12) O paciente foi orientado sobre a importância da manutenção da higiene oral?**

- ( ) Sim ( ) Não

**13) Remoção da (s) sutura (s) e reavaliação - 01 semana após a extração:**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Dor: ( ) Sim ( ) Não

Intensidade da dor: ( ) dor leve (0-2) ( ) dor moderada (3-7) ( ) dor intensa (8-10)

Parestesia: ( ) Sim ( ) Não

Observações: \_\_\_\_\_

Sinais de infecção (secreção purulenta, odor fétido) no local da extração dentária:

( ) Sim ( ) Não

Cicatrização tecidual: ( ) completa ( ) parcial ( ) ausente

Osteonecrose dos maxilares: ( ) Sim ( ) Não

Se sim:

Qual o estadiamento? ( ) Estágio 1 ( ) Estágio 2 ( ) Estágio 3

Qual a localização? ( ) Maxila ( ) Mandíbula

Características radiográficas: \_\_\_\_\_

Qual a conduta? \_\_\_\_\_

Efeitos adversos à medicação: ( ) Sim ( ) Não

Se sim, quais: \_\_\_\_\_

Houve descontinuação do protocolo medicamentoso?

( ) Sim ( ) Não

**14) Reavaliação - 01 mês após a extração:**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Dor: ( ) Sim ( ) Não

Intensidade da dor: ( ) dor leve (0-2) ( ) dor moderada (3-7) ( ) dor intensa (8-10)

Parestesia: ( ) Sim ( ) Não

Observações: \_\_\_\_\_

Sinais de infecção (secreção purulenta, odor fétido) no local da extração dentária:

( ) Sim ( ) Não

Cicatrização tecidual: ( ) completa ( ) parcial ( ) ausente

Osteonecrose dos maxilares: ( ) Sim ( ) Não

Se sim:

Qual o estadiamento? ( ) Estágio 1 ( ) Estágio 2 ( ) Estágio 3

Qual a localização? ( ) Maxila ( ) Mandíbula

Características radiográficas: \_\_\_\_\_

Qual a conduta? \_\_\_\_\_

Efeitos adversos à medicação: ( ) Sim ( ) Não

Se sim, quais: \_\_\_\_\_

Houve descontinuação do protocolo medicamentoso?

( ) Sim ( ) Não

O paciente necessita de outro procedimento odontológico?

( ) Sim e será referenciado para realizá-los com a equipe do ambulatório de odontologia do IMIP

( ) Não

Se sim, quais: \_\_\_\_\_

### **15) Reavaliação – 03 meses após a extração:**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Dor: ( ) Sim ( ) Não

Intensidade da dor: ( ) dor leve (0-2) ( ) dor moderada (3-7) ( ) dor intensa (8-10)

Parestesia: ( ) Sim ( ) Não

Observações: \_\_\_\_\_

Sinais de infecção (secreção purulenta, odor fétido) no local da extração dentária:

( ) Sim ( ) Não

Cicatrização tecidual: ( ) completa ( ) parcial ( ) ausente

Osteonecrose dos maxilares: ( ) Sim ( ) Não

Se sim:

Qual o estadiamento? ( ) Estágio 1 ( ) Estágio 2 ( ) Estágio 3

Qual a localização? ( ) Maxila ( ) Mandíbula

Características radiográficas: \_\_\_\_\_

Qual a conduta? \_\_\_\_\_

O paciente necessita de outro procedimento odontológico?

( ) Sim e será referenciado para realizá-los com a equipe do ambulatório de odontologia do IMIP

( ) Não

Se sim, quais: \_\_\_\_\_

## **ANEXO C - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em**

### **Pesquisa**



INSTITUTO DE MEDICINA  
INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA -  
IMIP/PE



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** USO DE PENTOXIFILINA E TOCOFEROL PRÉVIO A EXTRAÇÕES DENTÁRIAS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM ANTIRREABSORTIVOS

**Pesquisador:** Fabiana Moura da Motta Silveira

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 43990621.5.0000.5201

**Instituição Proponente:** Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.609.316

#### Apresentação do Projeto:

Título da Pesquisa: USO DE PENTOXIFILINA E TOCOFEROL PRÉVIO A EXTRAÇÕES DENTÁRIAS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM ANTIRREABSORTIVOS

Pesquisador Responsável: Fabiana Moura da Motta Silveira

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa ("PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1707001.pdf", de 17/03/2021) e/ou do Projeto Detalhado ("PROJETO\_DE\_PESQUISA\_corrigido.pdf" anexado em 17/03/2021).

#### INTRODUÇÃO

Os medicamentos antirreabsortivos têm como função reduzir a reabsorção óssea excessiva ao diminuir a atividade e/ou a quantidade de osteoclastos. Dentre eles, destacam-se a classe dos bisfosfonatos (BFs) e o denosumab (DMAB) (CHAVES, R. A. C. et al., 2018).

Os BFs são drogas sintéticas análogas ao pirofosfato inorgânico, um composto naturalmente presente nos organismos e que funciona como um regulador fisiológico de calcificação e inibidor da reabsorção óssea. Esses medicamentos possuem elevada afinidade pelo mineral ósseo, ligam-se ao cálcio nos cristais de hidroxiapatita e são liberados lentamente durante períodos prolongados de tempo. Há quatro gerações de BFs disponíveis e o potencial de inibição da

**Endereço:** Rua dos Coelhos, 300

**Bairro:** Boa Vista

**CEP:** 50.070-902

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)2122-4756

**Fax:** (81)2122-4782

**E-mail:** comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA  
INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA -  
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.609.316

reabsorção óssea aumenta de uma geração para outra (RIBEIRO, G. H. et al., 2017).

Esses fármacos são divididos em duas classes consoante o seu mecanismo de ação: nitrogenados e não nitrogenados. Os não nitrogenados (como o etidronato, tiludronato e clodronato) agem competindo com a adenosina trifosfato (ATP) nos osteoclastos e ativando a apoptose dessas células, e por serem metabolizados rapidamente, possuem um reduzido potencial de ação. Por sua vez, os nitrogenados (como o pamidronato, alendronato, ibandronato, neridronato, olpadronato, risedronato e zoledronato), além de induzir a apoptose, inibem a ação da farnesil pirofosfato sintase (FPPs), uma enzima que interrompe a cadeia de ligações proteicas necessárias para a função dos osteoclastos. Por eles apresentarem nitrogênio em sua composição, não são metabolizados e se acumulam no osso agindo por longos períodos, portanto, são mais potentes que os BFs não nitrogenados (CARVALHO, P. S. P. et al., 2010).

Dentre as indicações para a utilização dos BFs estão a osteoporose, osteopenia, doença de Paget, osteogênese imperfeita da infância, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas osteolíticas, estas últimas comuns em câncer de mama, pulmão e próstata (CORDEIRO & GOTTARDO et al., 2019).

O DMAB é um anticorpo monoclonal inibidor do RANK-L (receptor ativador para fator nuclear kappa B ligante), uma citocina essencial que induz osteoclastos e, com isso, a inativação do RANK-L suprime potentemente a osteoclastogênese, resultando em uma inibição da reabsorção óssea. Esse medicamento inibe a formação de osteoclastos visando pré-osteoclastos, enquanto os BFs têm como alvo os osteoclastos maduros (YAMASHITA, J.; MCCAULEY, L. K., 2012). O DMAB é utilizado na osteoporose pós-menopausa, osteoporose na ablação hormonal, e na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em tumores com metástases ósseas (POXLEITNER, P. et al., 2017).

Embora os BFs e o DMAB sejam diferentes mecanicamente em suas ações antirreabsorptivas, evidências recentes indicam que ambas drogas estão associadas ao desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares (ONJ) (YAMASHITA, J.; MCCAULEY, L. K., 2012).

De acordo com o documento de posição da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) de 2014, a osteonecrose dos maxilares relacionadas a medicamentos (MRONJ) é definida pela presença das seguintes características: I. Tratamento atual ou prévio com agentes antirreabsorptivos ou antiangiogênicos; II. Osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intraoral ou extraoral na região maxilo facial e que persistiu por mais de 8 semanas; III. Sem histórico de radioterapia nos maxilares ou doença metastática óbvia nos maxilares (FLEISHER, K. E.; KONTIO, R.; OTTO, S., 2016).

**Endereço:** Rua dos Coelhos, 300  
**Bairro:** Boa Vista **CEP:** 50.070-902  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA  
INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA -  
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.609.316

A MRONJ possui o seguinte estadiamento clínico: Em risco – ausência de osso necrótico aparente em pacientes que foram tratados com agentes modificadores de osso por via intravenosa ou oral; Risco aumentado – ausência de evidência clínica de necrose óssea, mas há achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomas; Estágio 1 – osso exposto e necrótico ou fistulas que sondam o osso em pacientes assintomáticos e sem evidências de infecção; Estágio 2 – osso exposto e necrótico ou fistulas que sondam o osso, associada à infecção como evidenciada por dor e eritema na região do osso exposto com ou sem drenagem purulenta; Estágio 3 – osso exposto e necrótico ou fistula que sonda o osso em pacientes com dor, infecção e um ou mais dos

seguintes: osso exposto e necrótico se estendendo além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar e zigoma da maxila) resultando em fratura patológica, fistula extraoral, oral antral ou comunicação oral nasal, ou osteólise que se estende para a borda inferior da mandíbula ou assoalho sinusal (YAROM et al., 2019).

O principal fator de risco para a MRONJ é o próprio medicamento. Alguns fatores relacionados ao medicamento devem ser considerados, como: 1) A dosagem, uma vez que uma dose aumentada resulta em um efeito profundo e um maior número e gravidade de complicações; 2) A potência, que representa o efeito biológico por peso de dose e uma potência elevada aumenta o risco de MRONJ; 3) A via de administração, em que BFs administrados pela via intravenosa, devido a maior biodisponibilidade do fármaco, proporciona um maior número de casos e uma maior gravidade de MRONJ em comparação com a via oral. Já os inibidores do RANK-L, são todos administrados pela via subcutânea e seu risco é focado na dose e frequência de administração; 4) A frequência de administração, em que exposições consecutivas espaçadas em intervalos longos são bem mais toleradas que exposições consecutivas espaçadas em intervalos curtos; 5) A meia-vida no osso, em que os BFs possuem uma meia-vida terminal em torno de 11,2 anos, que ocorre devido à grande afinidade e ligação irreversível aos cristais de hidroxiapatita no osso. Já o DMAB não se liga ao osso e sua meia-vida é de 26 dias, o que clinicamente torna a ONJ induzida por DMAB mais simples de tratar (FLEISHER, K. E.; KONTIO, R.; OTTO, S., 2016).

Fatores de risco locais para MRONJ incluem extrações dentárias, cirurgia de instalação de implante dentário, cirurgia dentoalveolar, infecção periapical, doença periodontal, trauma por prótese mal adaptada, áreas com mucosa fina cobrindo as proeminências ósseas (toros, exostoses, crista milo-hióidea), trauma intraoral, má higiene oral e doença oral concomitante. Entre estes, mais de 60% dos casos de MRONJ estão associadas as extrações dentárias. Fatores de risco sistêmicos que contribuem para o desenvolvimento da MRONJ incluem doenças malignas, quimioterapia, terapia

**Endereço:** Rua dos Coelhos, 300  
**Bairro:** Boa Vista **CEP:** 50.070-902  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br





INSTITUTO DE MEDICINA  
INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA -  
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.609.316

com corticoesteróides, terapia com antiangiogênicos, diabetes, fumo, anemia, doenças de base imunológica e obesidade. Há também a MRONJ espontânea, que ocorre em cerca de 25% dos casos sem nenhum fator inicial identificável, sendo estes casos diretamente

relacionados ao medicamento, seu uso, sua potência, sua via e frequência de administração (FLEISHER, K. E.; KONTIO, R.; OTTO, S., 2016; YAMASHITA, J.; MCCAULEY, L. K., 2012).

Sabe-se que pacientes que receberam cuidados odontológicos previamente ao início do tratamento com medicamentos antirreabsortivos tiveram uma redução de 50% no risco de desenvolver MRONJ. Assim, é de extrema importância que os pacientes sejam encaminhados para uma avaliação odontológica criteriosa antes do início da terapia medicamentosa, visando a adequação da cavidade oral. Esta adequação deve objetivar a eliminação completa de infecções agudas e áreas de potencial infecção, implementação de eficiente higiene oral, remoção de restos radiculares e dentes não restauráveis

(incluindo dentes com mobilidade, envolvimento de furca, grandes processos cariosos e patologias periapicais), remoção de terceiros molares parcialmente irrompidos e impactados associados com cistos odontogênicos. Tórus e exostoses também devem ser considerados para remoção cirúrgica, uma vez que a mucosa sobrejacente é mais fina e isto aumenta o risco de trauma e consequente osteonecrose. Caso o paciente utilize próteses removíveis parciais ou totais, elas devem ser reavaliadas quanto a estabilidade e adaptação, de modo que se evite traumatismos à mucosa oral. Os procedimentos cirúrgicos necessários devem ser realizados preferencialmente 3 semanas antes do início do tratamento com antirreabsortivos, permitindo assim uma completa

epitelização da área cirúrgica (VILELA-CARVALHO, L. N. et al., 2018).

Pacientes que já iniciaram o tratamento com antirreabsortivos e precisam realizar procedimento odontológico, este deve ser realizado de forma mais atraumática possível. O tratamento endodôntico tradicional é uma melhor alternativa à extração dentária. Os procedimentos cirúrgicos devem ser evitados, entretanto, caso sejam necessários devem ser feitos sob terapia antimicrobiana sistêmica associada a potentes antimicrobianos locais, os quais devem ser administrados até a epitelização completa da região operada (VILELACARVALHO, L. N. et al., 2018; RUGGIERO, S. L. et al., 2014). Uma vez realizada a extração dentária, os pacientes devem ser reavaliados periodicamente pelo cirurgião-dentista, como a cada 6 a 8 semanas, até que tenha ocorrido a cobertura total da mucosa do sítio cirúrgico (YAROM et al., 2019).

Nos pacientes oncológicos que estão sob tratamento com BFs intravenosos e que são submetidos a extrações dentárias, a incidência de MRONJ varia de 1,6% a 40% (HASEGAWA, T. et al., 2018). Nos pacientes que estão recebendo BFs para o tratamento da osteoporose, a incidência de MRONJ varia

**Endereço:** Rua dos Coelho, 300

**Bairro:** Boa Vista

**CEP:** 50.070-902

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)2122-4756

**Fax:** (81)2122-4782

**E-mail:** comitedeetica@imip.org.br





INSTITUTO DE MEDICINA  
INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA -  
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.609.316

de 0,09% a 3% após a realização da exodontia (SPANOU, A. et al., 2020).

Em um estudo multicêntrico retrospectivo foi observado que 15,7% dos pacientes oncológicos que receberam zolendronato ou denosumab desenvolveram MRONJ após a extração dentária (SOUTOME, S. et al., 2018).

Nos pacientes que fazem uso de medicamentos antirreabsortivos, há relatos de osteonecrose de 01 mês, 10 semanas, 4 meses, 09 meses e 13 meses após realizada a extração dentária. Predominantemente, a osteonecrose ocorre de meses a anos após a extração ou procedimento cirúrgico com envolvimento ósseo (WAN, J. T. et al., 2020; MAGREMANNE, M.; REYCHLER, H., 2013; MOUTTE, M. E. S., 2017; YAMACHIKA, E. et al., 2015; FLEISHER, K. E.; KONTIO, R.; OTTO, S., 2016).

A associação de pentoxifilina e tocoferol (PENT-E) usada para prevenir osteorradionecrose é relatado como benéfica em pacientes que necessitam de extrações dentárias após radioterapia de cabeça e pescoço (OWOSHO, A. A. et al., 2016; AGGARWAL, K. et al., 2017). A PENT-E foi previamente descrita como apresentando um efeito sinérgico positivo no tratamento da MRONJ, osteorradionecrose e osteomielites. Quatro estudos elucidaram o valor terapêutico da PENT-E no tratamento da MROJN, e em todos eles a PENT-E foi associada a nenhuma ou mínima intervenção cirúrgica, além de aliviar sintomas, promover o fechamento da lesão e cura óssea em graus variados (CAVALCANTE, R. C., TOMASETTI, G., 2020).

A pentoxifilina melhora o fluxo sanguíneo periférico aumentando a vasodilatação, reduzindo a viscosidade do sangue e aumentando a flexibilidade eritrocitária, como também induz efeitos anti-fator de necrose tumoral alfa (antiTNF), inibindo a inflamação e diminuição da fibrose. O tocoferol ou vitamina E é um potente eliminador de radicais oxigênio que reduz danos dos radicais livres gerados durante o estresse oxidativo e protegem as membranas celulares, e também reduz inflamação e fibrose tecidual. A PENT-E pode ser usada de forma profilática (OWOSHO, A. A. et al., 2016).

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia do uso profilático do protocolo medicamentoso com PENT-E na osteonecrose dos maxilares diante da realização de extrações dentárias em pacientes submetidos a tratamento com antirreabsortivos.

#### METODOLOGIA PROPOSTA

Trata-se de um estudo analítico tipo coorte prospectivo quantitativo e descritivo. A pesquisa será desenvolvida no ambulatório de odontologia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), localizado no bairro dos Coelhos, em Recife - PE. O estudo acontecerá de abril de

**Endereço:** Rua dos Coelhos, 300  
**Bairro:** Boa Vista **CEP:** 50.070-902  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA  
INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA -  
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.609.316

2021 a fevereiro de 2022. Pacientes acompanhados no ambulatório de oncologia do IMIP submetidos ao tratamento com medicamentos antirreabsortivos e que necessitem da realização de extrações dentárias. A amostra será composta por conveniência de acordo com a quantidade de pacientes submetidos ao tratamento com antirreabsortivos triados do serviço de oncologia durante 5 meses. Os pacientes serão triados a partir da agenda diária de medicação do ambulatório de oncologia do IMIP, bem como a partir de encaminhamentos do setor de oncologia para o setor de odontologia durante o período de 5 meses. Os pacientes triados serão agendados para a primeira consulta odontológica, a ser realizada utilizando foco luminoso e abaixador de língua para realizar o exame bucal e verificar as necessidades de tratamento odontológico. Nesta etapa será preenchido o formulário de triagem (Apêndice B). Os pacientes que não necessitarem realizar extração dentária receberão orientações de higiene bucal e encaminhamentos para a realização de demais tratamentos odontológicos quando necessário. Esses pacientes serão excluídos da pesquisa. Para os pacientes que necessitarem de extrações dentárias, estes serão convidados a participar da pesquisa e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice A). Nestes casos, será preenchido o formulário para os participantes da pesquisa (Apêndice C), serão solicitados exames complementares (hematológicos e radiográfico), agendamento da extração dentária e prescrição do protocolo medicamentoso com posologia detalhada conforme quadro 1. Os pacientes serão reavaliados nos períodos de 01 semana, 01 mês e 03 meses após a extração dentária. Nestes momentos haverá continuidade do preenchimento do formulário (Apêndice C). As variáveis de análise incluem: idade, sexo, doença base, uso de prótese, boa adaptação da prótese, edêntulo, presença de placa/biofilme, presença de tártaro, presença de mobilidade dentária, grau de mobilidade dentária, presença de lesões orais, dose de medicação, via de administração da medicação, tempo de uso da medicação, periodicidade de administração da medicação, tratamento odontológico prévio ao início da medicação, como é realizada a higiene oral, fatores de risco sistêmicos relacionados a osteonecrose dos maxilares, necessidade de extração dentária, realização de osteotomia durante a extração dentária, sintomatologia, sinais de infecção, cicatrização tecidual, osteonecrose dos maxilares, estadiamento da osteonecrose dos maxilares, localização da osteonecrose dos maxilares, características radiográficas da osteonecrose dos maxilares, efeitos adversos à medicação, descontinuidade do protocolo medicamentoso. O instrumento de coleta de dados será um formulário de triagem (Apêndice B), onde será observado se o paciente será incluído no estudo, de acordo com os critérios estabelecidos. Para os pacientes incluídos no estudo, será preenchido um formulário para os participantes da pesquisa (Apêndice C), no qual serão

**Endereço:** Rua dos Coelhos, 300  
**Bairro:** Boa Vista **CEP:** 50.070-902  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA  
INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA -  
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.609.316

registradas as informações obtidas através de dados do prontuário, bem como da consulta odontológica inicial e durante o período de reavaliação após a exodontia. A consulta odontológica inicial, a realização da exodontia, as reavaliações e o preenchimento dos formulários serão realizados por pesquisadora única no ambulatório de odontologia do IMIP. Os dados obtidos a partir do formulário dos participantes da pesquisa serão digitados e revisados pela pesquisadora em uma planilha confeccionada no software Microsoft Excel 2016.

**Critério de Inclusão:**

Serão incluídos no estudo os pacientes com idade mínima de 18 anos submetidos ao tratamento com medicamentos antirreabsortivos e que necessitam de extrações dentárias.

**Critério de Exclusão:**

Serão excluídos do estudo os pacientes que tiverem histórico de radioterapia em região de cabeça e pescoço, pacientes com metástase óbvia nos maxilares e pacientes que não necessitem de extrações dentárias.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo geral**

• Avaliar o efeito profilático da pentoxifilina e tocoferol na osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos em pacientes submetidos a extrações dentárias diante de tratamento com antirreabsortivos.

**Objetivos específicos**

Em pacientes submetidos a tratamento com drogas antirreabsortivas atendidos no ambulatório de odontologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Descrever o tipo medicação utilizada, sua dose, via de administração e o tempo de uso;

Descrever os dados sociodemográficos como idade, sexo e doença de base dos pacientes;

Identificar possíveis efeitos colaterais associados ao protocolo medicamentoso com pentoxifilina e tocoferol;

Identificar fatores de risco sistêmicos associados a osteonecrose dos maxilares como diabetes, fumo, quimioterapia, anemia, obesidade, doenças malignas, doença de base imunológica, terapia com corticosteróides e terapia com antiangiogênicos;

Identificar localização, características clínicas e/ou radiográficas da osteonecrose dos maxilares

**Endereço:** Rua dos Coelhos, 300

**Bairro:** Boa Vista

**CEP:** 50.070-902

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)2122-4756

**Fax:** (81)2122-4782

**E-mail:** comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA  
INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA -  
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.609.316

quando houver.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

A referida pesquisa prevê riscos mínimos, como constrangimento, neste caso, o participante poderá desistir a qualquer momento da pesquisa. É possível ocorrer extravio de documentação como prontuário, entretanto, nós, os pesquisadores, iremos tomar muito cuidado para que esse risco não aconteça, como devolver o prontuário para o seu devido lugar após o término da análise do mesmo. Há o risco de não cicatrização da região em que foi realizada a extração, com exposição óssea. Caso isso aconteça, nós iremos realizar o devido tratamento.

**Benefícios:**

O benefício direto para o participante dessa pesquisa é que ele terá acesso a todo o tratamento odontológico necessário, inclusive tratamentos que não incluem extrações, pois se forem identificadas necessidades de outros procedimentos odontológicos, o paciente será referenciado para a realização pela equipe do ambulatório de odontologia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Além disso, o paciente terá um acompanhamento periódico acerca das suas condições de saúde bucal através dos profissionais envolvidos.

O benefício para a comunidade científica é ter o conhecimento e comprovação de um protocolo medicamentoso para prevenir osteonecrose dos maxilares nos pacientes que precisam ser submetidos a extrações dentárias e fazem ou fizeram uso de antirreabsortivos.

O benefício para a sociedade é que a partir da comprovada eficácia deste protocolo medicamentoso, será potencializado o sucesso das extrações dentárias durante o uso dos medicamentos antirreabsortivos, e assim, promovendo qualidade de vida ao paciente.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de resposta a pendência de Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Residência Uniprofissional em Odontologia Hospitalar como trabalho de conclusão.

Número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:20

A amostra será composta por conveniência de acordo com a quantidade de pacientes submetidos ao tratamento com antirreabsortivos triados do serviço de oncologia durante 5 meses.

**Endereço:** Rua dos Coelhos, 300  
**Bairro:** Boa Vista **CEP:** 50.070-902  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2122-4756 **Fax:** (81)2122-4782 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br





INSTITUTO DE MEDICINA  
INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA -  
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.609.316

Grupo de intervenção: Protocolo medicamentoso com pentoxifilina e tocoferol prévio à extração dentária em pacientes submetidos a tratamento com medicamentos antirreabsortivos. Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações

**Recomendações:**

Vide Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todas as pendências foram atendidas, conforme carta de encaminhamento ("CARTA\_DE\_ENCAMINHAMENTO\_RESPOSTA\_A\_PENDENCIA\_ETICA.pdf" anexado em 17/03/2021) e anexos "TCLE\_corrigido.pdf" (17/03/2021) e "PROJETO\_DE\_PESQUISA\_corrigido.pdf" (17/03/2021).

Situação: Projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1707001.pdf	17/03/2021 22:23:48		Aceito
Outros	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO_RESPOSTA_A_PENDENCIA_ETICA.pdf	17/03/2021 22:17:26	Fabiana Moura da Motta Silveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_corrigido.pdf	17/03/2021 22:13:28	Fabiana Moura da Motta Silveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	17/03/2021 22:10:49	Fabiana Moura da Motta Silveira	Aceito
Outros	SIGAP.pdf	01/03/2021 18:37:21	Fabiana Moura da Motta Silveira	Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA.pdf	01/03/2021 18:35:50	Fabiana Moura da Motta Silveira	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Luciana.pdf	01/03/2021 18:34:21	Fabiana Moura da Motta Silveira	Aceito

**Endereço:** Rua dos Coelhos, 300

**Bairro:** Boa Vista

**CEP:** 50.070-902

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)2122-4756

**Fax:** (81)2122-4782

**E-mail:** comitedeetica@imip.org.br



INSTITUTO DE MEDICINA  
INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA -  
IMIP/PE



Continuação do Parecer: 4.609.316

Outros	Curriculo_Lattes_Jackeline.pdf	01/03/2021 18:33:59	Fabiana Moura da Motta Silveira	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Fabiana.pdf	01/03/2021 18:32:59	Fabiana Moura da Motta Silveira	Aceito
Outros	Termo_de_Responsabilidade.pdf	01/03/2021 18:31:36	Fabiana Moura da Motta Silveira	Aceito
Outros	Termo_de_Confidencialidade.pdf	01/03/2021 18:31:20	Fabiana Moura da Motta Silveira	Aceito
Outros	Termo_autorizacao_imagens_e_fotos.pdf	01/03/2021 18:30:35	Fabiana Moura da Motta Silveira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	01/03/2021 18:22:01	Fabiana Moura da Motta Silveira	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RECIFE, 24 de Março de 2021

Assinado por:

**Lygia Carmen de Moraes Vanderlei  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua dos Coelhos, 300

**Bairro:** Boa Vista

**CEP:** 50.070-902

**UF:** PE

**Município:** RECIFE

**Telefone:** (81)2122-4756

**Fax:** (81)2122-4782

**E-mail:** comitedeetica@imip.org.br