



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Sandra Becerra Jova

**Análise das manifestações bucais de pacientes com
câncer de mama que realizaram tratamento com
imunobiológicos por meio de uma revisão sistemática da
literatura**

CAMPINAS

2020

SANDRA BECERRA JOVA

ANÁLISE DAS MANIFESTAÇÕES BUCAIS DE PACIENTES COM CÂNCER
DE MAMA QUE REALIZARAM TRATAMENTO COM IMUNOBIOLÓGICOS
POR MEIO DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

*ANALYSIS OF THE ORAL MANIFESTATIONS OF BREAST CANCER
PATIENTS WHO PERFORMED WITH IMMUNIOBIOLOGICAL TREATMENT
THROUGH A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW*

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na
área de Oncologia

*Dissertation present to Faculty of Medical Sciences of the State
University of Campinas as part of requirement required to obtain
the title of Master of Sciences of Oncology area*

ORIENTADOR: PROFESSOR DR JACKS JORGE JUNIOR

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA SANDRA BECERRA JOVA E ORIENTADA PELO
PROF. DR JACKS JORGE JUNIOR.

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

J829a Jova, Sandra Becerra, 1990-
Análise das manifestações bucais de pacientes com câncer de mama que realizaram tratamento com imunobiológicos por meio de uma revisão sistemática da literatura / Sandra Becerra Jova. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Jacks Jorge Junior.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Imunoterapia. 2. Neoplasias da mama. 3. Cavidade oral. I. Jorge Junior, Jacks, 1962-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Analysis of the oral manifestations of breast cancer patients who performed with imunobiological treatment through a systematic literature review

Palavras-chave em inglês:

Immunotherapy

Breast neoplasms

Oral cavity

Área de concentração: Oncologia

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Jacks Jorge Junior [Orientador]

Cassio Cardoso Filho

Paulo de Camargo Moraes

Data de defesa: 02-10-2020

Programa de Pós-Graduação: Assistência ao Paciente Oncológico

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-9757-9677>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/2191992069904045>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

SANDRA BECERRA JOVA

ORIENTADOR: PROF DR. JACKS JORGE JUNIOR

MEMBROS TITULARES:

1. Prof. Dr. Jacks Jorge Junior

2. Prof. Dr. Paulo de Camargo Moraes

3. Prof. Dr. Cassio Cardoso Filho

Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data: 02/10/2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço muito meus pais, irmão, as minhas amigas, os orientadores e a coordenadora do programa Dra Carmen, que foi a primeira pessoa a me acolher e me direcionar dentro do programa de mestrado.

Agradeço também ao Jonathan que formatou com muito carinho este trabalho, assim como, todos os outros trabalhos de pós-graduação que já realizei.

Resumo

O câncer de mama é uma das doenças mais comuns nas mulheres em todo o mundo. Representa 25% de todos os cânceres, com uma estimativa de que em 2020 se diagnostiquem mais de 66 mil casos, no Brasil. Segundo o INCA, o câncer de mama corresponde a 29% dos novos casos de cânceres, no país. Entre as alternativas de tratamentos para esta doença se encontram os imunoterápicos (anticorpos monoclonais), que são utilizados como terapia adjuvante, no tratamento de alguns subtipos dessa doença, com a finalidade de prevenir e reduzir a incidência de metástases ósseas e os riscos de fraturas do esqueleto. Entretanto, estes medicamentos podem apresentar efeitos adversos, quando são empregados dentro de um regime antineoplásico e associados a outra classe de antitumorais como os bifosfonatos, por exemplo. Dessa forma, este trabalho realizou uma revisão sistemática de artigos publicados nas bases de dados Pubmed e Scopus entre os anos de 2009 e 2019, com o objetivo principal de responder se o uso de anticorpos monoclonais (imunobiológicos), no tratamento de pacientes com câncer de mama gera alterações orais. A partir deste estudo podemos concluir que os imunobiológicos causam reações na cavidade oral dos pacientes. Contudo, essas reações não ocorrem de forma isolada, mais associada a outros medicamentos antitumorais e ao regime antineoplásico, ao qual o paciente é submetido. Os imunobiológicos geram alterações típicas na mucosa bucal e dermatológicas pouco exploradas na literatura. Nessas condições, a avaliação odontológica prévia da cavidade oral do paciente é essencial para evitar complicações clínicas durante o tratamento oncológico.

Palavras-chave: Imunobiológicos; câncer de mama; cavidade oral.

Abstract

Breast cancer is one of the most common diseases in women worldwide. It represents 25% of all cancers, with an estimate that in 2020 more than 66 thousand cases will be diagnosed in Brazil. According to INCA, breast cancer corresponds to 29% of new cancer cases in the country. Among the alternative treatments for this disease are immunotherapeutic agents (monoclonal antibodies), which are used as adjuvant therapy in the treatment of some types of breast cancer, in order to prevent and reduce the incidence of bone metastases and the risks of skeletal fractures. However, these drugs can have adverse effects when they are used within an antineoplastic regimen and associated with another class of anti-resorptives such as bisphosphonates, for example. This study carried out a systematic review of articles published in the Pubmed and Scopus databases between the years 2009 and 2019, with the main objective of answering whether the use of monoclonal antibodies (immunotherapy) in the treatment of patients with breast cancer generates changes oral. From this study we can conclude that immunobiologists cause reactions in patients' oral cavities. However, these reactions do not occur in isolation, more associated with other antiresorptive drugs and the antineoplastic regimen, to which the patient is submitted. Immunotherapy generate typical changes in the oral mucosa and dermatological scarcely explored in the literature. Under these conditions, dental evaluation of the oral cavity prior to and during patient treatment is essential to avoid clinical complications during cancer treatment.

Keywords: Immunotherapy; breast cancer; oral cavity.

Sumário

INTRODUÇÃO 9

OBJETIVOS 14

MATERIAIS E MÉTODOS 15

RESULTADOS 18

DISCUSSÃO 24

CONCLUSÃO 29

REFERÊNCIAS..... 30

APÊNDICES 42

ANEXOS 65

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma das doenças mais comuns nas mulheres em todo o mundo. Representa 25% de todos os cânceres, com uma estimativa de que em 2020 se diagnostiquem mais de 66 mil casos, no Brasil ^{(1),(2),(3),(4),(5), (6)}. Essa patologia também acomete os homens. Contudo, é rara e representa apenas 1% do total de casos da doença ⁽¹⁾.

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer de mama corresponde a 29% dos casos de cânceres, no país ⁽¹⁾. O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/ INCA), em 2017 relatou que a distribuição percentual dos casos de óbitos decorrentes dessa doença foram de mulheres em 98,8% dos casos e apenas 2,2% casos foram de homens.

Os fatores de risco esporádico para essa doença consistem em um estilo de vida pouco saudável, inatividade física, menarca em idade precoce e menopausa em idade avançada, uso anticoncepcionais hormonais, obesidade após a menopausa, consumo de álcool, terapia hormonal após a menopausa, poluição ambiental (devido à presença de substâncias cancerígenas), tabagismo, exposição à radiação, histórico de câncer de mama na família e fatores de risco genético de baixa penetração, chamados polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) ^{(1), (2), (3), (5), (7), (8)}.

O câncer de mama consiste em uma doença heterogênea. Apresenta três subtipos moleculares clinicamente mais significativos: o Luminal A e B, no qual ocorre a expressão do receptor de estrogênio e/ou de progesterona positivos; o Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2+) e o Triplo-negativo sem expressão de estrogênio e/ou progesterona ^{(9), (10), (11)}.

O tipo de câncer de mama HER2 (+) consiste em uma disfunção e ampliação da função da proteína HER2, que promove crescimento acelerado das células mamárias, sendo este subtipo responsável por 20% de todos os cânceres de mama ^{(12), (13)}.

A predisposição genética familiar também é responsável por 5 a 10% de todos os tipos de câncer de mama. Ocorre por meio de uma mutação genética dos genes BRCA1 e BRCA2 ⁽¹⁴⁾, genes supressores de tumores que, realizam o reparo das quebras da fita do DNA por dupla recombinação homóloga ⁽¹⁵⁾. A mutação destes genes também está relacionada a origem geográfica, população e etnia dos indivíduos ⁽¹⁴⁾.

Outros tipos de cânceres de mama apresentam mutações nos genes TP53 e PIK3CA, que juntos correspondem à aproximadamente 25% de todos os tipos de cânceres de mama hereditário ⁽¹³⁾.

As metástases ósseas são freqüentemente observadas em pacientes com câncer de mama em estágios avançados, com incidência aproximada de 65%, sendo o tecido ósseo o local mais comum de recidiva. Causam eventos relacionados ao esqueleto, como fraturas patológicas, compressão da medula espinhal ou colapso vertebral, dor óssea severa e hipercalcemia que pioram a qualidade de vida dos pacientes afetados e diminuem sua sobrevida, consequentemente ⁽¹⁶⁾.

Os protocolos terapêuticos usualmente aplicados para o tratamento do câncer de mama são: a abordagem cirúrgica, acompanhada ou não de quimioterapia e/ou radioterapia, quimioterapia isolada ou associada a radioterapia, radioterapia isolada, hormonioterapia e o uso de drogas antireabsorptivas como os bifosfonatos e imunoterápicos (anticorpos monoclonais). Estes dois últimos são utilizados como terapia adjuvantes ao tratamento do câncer de mama, com a finalidade de reduzir a incidência de metástases ósseas e os riscos de fraturas relacionadas ao esqueleto ^{(2), (3), (4), (13), (17)}.

Os bisfosfonatos são fármacos análogos do pirofosfato e inibidores da reabsorção óssea. O Ácido zoledrônico e o Clodronato são os mais recomendados e utilizados para a terapia adjuvante ao tratamento do câncer de mama ^{(2),(3),(17),(88)}. São utilizados para o tratamento das metástases ósseas em mulheres com câncer de mama precoce e também em pacientes na pós-menopausa, com câncer de mama endócrino responsivo. Uma vez que, melhora a densidade mineral óssea e também reduz a incidência de fraturas ósseas ^{(2),(3), (74),(88)}.

Enquanto, o tratamento adjuvante com anticorpos monoclonais (imunoterapia) proporcionou uma grande inovação dentro do tratamento oncológico tradicional, uma vez que estes medicamentos inibem especificamente as vias de sinalização do crescimento tumoral, induzem respostas imunológicas contra células tumorais ^{(18), (19), (20)} e preservam mais células saudáveis, com relação aos protocolos tradicionais de tratamentos antineoplásicos, que são mais citotóxicos ⁽²¹⁾.

Os primeiros imunoterápicos comercializados para o câncer foram versões recombinantes de citocina interferon- α (IFN α), aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América, em 1986, para leucemia de células pilosas ⁽¹⁹⁾. Após quase uma década de testes de vacinas, a primeira vacina terapêutica bem sucedida contra o câncer foi o sipuleucel-T (terapia com células dendríticas autólogas), aprovada para o câncer de próstata em 2010 ⁽¹⁶⁾.

Este tipo de terapia consiste em proteínas produzidas pelo homem, em laboratórios, que agem como anticorpos humanos no sistema imunológico ⁽⁶⁾. Podem ser elaboradas e utilizados para tratar um tipo específico de célula cancerígena, denominado como terapia direcionada. Ou podem ser empregados para promover uma melhora da resposta geral do sistema imunológico do paciente ⁽⁶⁾.

Com relação ao câncer de mama, os imunoterápicos são empregados em dois cenários específicos: no câncer de mama metastáticos (independente do subtipo molecular) e nos tipos de câncer Her 2+ ^{(13), (23), (33)}.

Estes fármacos também são aplicados nos tratamentos de outros tipos de doenças como artrite reumatoide, esclerose múltipla, doença de Crohn, doenças autoimunes como psoríase e como terapia para a rejeição de transplantes ^{(6),(22),(23)}.

Existem quatro maneiras diferentes de criar e nomear os imunoterápicos, de acordo com a composição e proveniência ⁽⁶⁾ :

- Murino: Estes são feitos de proteínas de camundongo e apresentam o sufixo “omab”.
- Quimérico: feitos da combinação de proteínas de parte de camundongo e parte de humano. São identificados pelo sufixo “ximab”.
- Humanizado: são feitos de pequenas partes de proteínas de camundongo ligadas a proteínas humanas. São representados pelo sufixo “zumab”.
- Humano: são proteínas totalmente humanas e são identificados pelo sufixo “umab”.

Dentre a classe desses medicamentos, os mais empregados para o tratamento do câncer de mama são: o Denosumabe, Trastuzumabe, Pertuzumabe, Bevacizumabe, Nivolumabe e o Pembrolizumabe ^{(6),(16),(23),(24),(33)}.

O Denosumabe inibe a reabsorção óssea. Age através da ligação com o ativador do receptor do fator nuclear Kappa B ligante (RANKL) encontrado como uma molécula de superfície celular nos osteoblastos. O bloqueio do RANKL inibe a destruição óssea induzida por osteoclastos ^{(24),(25) (26)}. Outra característica desse fármaco é que após a interrupção da sua administração, seus efeitos na remodelação óssea cessam dentro de 6 meses ⁽²⁷⁾.

Estudos demonstraram uma redução das fraturas relacionadas ao esqueleto (FRE) em 37% com o uso deste fármaco ao início do tratamento ^{(28),(29)} . Retardou o tempo de FRE em média de 8,2 meses e reduziu seu risco em 17% em comparação

com o ácido zoledrônico (tipo de bifosfonato). O Denosumabe também reduz o risco de metástases ósseas e consequentemente melhora a qualidade de vida dos pacientes ^{(24), (25),(29),(30), (31),(32)}.

O Trastuzumabe (anti-HER2), consiste em um dos agentes empregados para o tratamento do câncer de mama do tipo HER2 (+). Foi desenvolvido, por meio da identificação da via HER2 (fator de crescimento epidérmico humano) e sua disfunção quando o gene HER2 é amplificado com super expressão do receptor 2 ^{(13), (23)}. O Trastuzumabe se liga à essa proteína e impede que ela se torne ativa. Ensaios clínicos de fase III mostraram que este medicamento, aumenta a sobrevida global de pacientes com câncer de mama com metástases ^{(13), (33)}.

O Pertuzumabe, é empregado frequentemente em associação Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2 positivo e também nos estágios iniciais e avançado do câncer de mama, como agente coadjuvante ⁽⁶⁾.

O Bevacizumabe, por sua vez, interfere no processo de angiogênese do tumor. Este medicamento se liga a proteína VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), que sinaliza a formação de novos vasos sanguíneos ⁽²³⁾. Desse modo, age retardando ou interrompendo o crescimento do câncer de mama. É aplicado também nos tratamentos do câncer de pulmão, câncer colorretal e câncer de ovário ⁽¹⁶⁾.

Enquanto, o Nivolumabe e o Pembrolizumabe são imunobiológicos que apresentam ações semelhantes. São medicamentos direcionados ao PD-1, uma proteína do ponto de verificação das células do sistema imunológico. Denominadas células T. Atuam impedindo que as células T ataquem outras células do organismo, bloqueiam a ligação do PD-L1 e estimulam a resposta imune contra as células cancerígenas. São empregados como coadjuvantes no tratamento de alguns tipos de câncer de mama e também no tratamento do melanoma, câncer de pulmão de não pequenas células e carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço ^{(16),(18)}.

Efeitos Adversos

Na cavidade oral, os efeitos citotóxicos decorrente da estomatotoxicidade dos agentes antineoplásico (ciclofosfamida, anastrozol, fluorouracil, paclitaxel, docetaxel, antraciclina, epirrubicina, por exemplo), aplicados para o tratamento do câncer de mama são ⁽⁴⁾: infecções oportunistas (provenientes de fungos, bactérias ou vírus), disgeusia, xerostomia, mucosite, fístulas, edema, agravo da doença periodontal, mobilidade dental, achados radiográficos como: perda ou reabsorção óssea alveolar, não atribuível a doença periodontal crônica, podem ser observados ^{(4),(27),(34)}.

Alterações orais específicas relacionadas ao uso de imunobiológicos em pacientes com câncer de mama são pouco exploradas e descritas na literatura, além da osteonecrose de mandíbula (ONM), que se caracteriza por ser um tipo de necrose óssea ^{(24),(29),(33),(35), (36),(37)}, que se manifesta principalmente nos ossos alveolares da maxila e da mandíbula, com predominância da mandíbula ^{(27) (38), (39)}.

Embora a maioria dos casos relatados de osteonecrose da mandíbula (ONM) esteja associada a bifosfonatos. Desde 2010, casos de ONM também foram descritos em pacientes em uso de medicamentos antirreabsortivos. Portanto, no documento de posição de 2014 da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais, a nomenclatura “osteonecrose da mandíbula relacionada a bisfosfonatos” foi alterada para “osteonecrose relacionada à medicação da mandíbula” (ONMRM). ONMRM é definida como ONM em pacientes com tratamento atual ou prévio com agentes antirreabsorvitivos ou antiangiogênicos e sem história prévia de radioterapia ou metástase nos ossos maxilares, que geraram exposição óssea ou presença de fístula intra ou extra-oral na região maxillofacial, por mais de oito semanas ^{(26),(27),(98)}.

Há também relatos de alterações no padrão da mucosa oral decorrente do uso dos anticorpos monoclonais associados a um regime antineoplásico ^{(20),(36),(37),(40),(41),(42)}. Tais alterações são descritas na literatura ^{(20), (36), (37)} como MIAS (estomatite associado aos inibidores da mTOR).

OBJETIVOS

Relacionar por meio de uma revisão sistemática da literatura se o uso de anticorpos monoclonais (imunobiológicos), no tratamento de pacientes com câncer de mama gera manifestações orais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Processos de Seleção das Publicações

Este trabalho realizou uma revisão sistemática de artigos publicados nas bases de dados: Us National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED) e na Scopus, ambas incluem referências da base Medline.

Os critérios de inclusão empregados na pesquisa foram: artigos escritos na língua inglesa, que incluíssem os imunobiológicos no tratamento do câncer de mama, pacientes adultos e de todos os sexos. O período de seleção foi de 2009 a 2019. O recorte temporal escolhido se justifica pelo início da introdução dos anticorpos monoclonais nos tratamentos clínicos.

Foram excluídos da pesquisa os artigos publicados em outro idioma, a não ser o inglês, estudos realizados em animais, “*in vitro*”, estudos narrativos, de biologia molecular e também todos aqueles que não abordassem a imunoterapia no tratamento do câncer de mama.

A busca foi realizada nas bases de dados utilizando as combinações das palavras chaves: *immunotherapy, breast neoplasm, osteonecrosis in the Jaw, medication related osteonecrosis in the jaw, oral healh, oral mucositis, oral manifestations, oral lesions, mucosal lesions, mucosal injury, oral pain, oral ulceration, xerostomia, e dysphagia, periodontal diasease, oral metastasis, edema, eritema, dental mobility, paresethesia e disgeusia*.

Critérios para avaliar a qualidade metodológica dos estudos selecionados

As análises das publicações foram realizadas seguindo dois critérios: o de Metanalysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) ⁽⁴³⁾ e o critério de Hadorn ⁽⁴⁴⁾. O método de MOOSE consiste em uma checagem metodológica, com especificações de análise de todo o corpo da publicação. Foi utilizado para sistematizar a leitura dos artigos selecionados e para estruturar este trabalho (Anexo 1).

O segundo critério utilizado foi o descrito por Hadorn ⁽⁴⁴⁾. Esse critério quantifica e classifica as maiores e menores irregularidades na execução de um estudo.

Segundo Hadorn⁽⁴⁴⁾ um estudo classificado como bem estruturado e confiável é aquele que não apresenta falhas descritas como maiores (Anexo 2).

As revisões foram realizadas por um revisor independente (SBJ). Em caso de dúvidas, um segundo revisor (ME) foi convocado para avaliar os artigos. Nos casos de divergências entre os dois, os revisores se reuniram para a discussão e chegada a um consenso.

Coletas de dados

Os dados coletados foram armazenados em uma planilha Excel elaborada especificamente para este trabalho (Apêndice 1). Os dados coletados incluíram:

1. Título do artigo
2. Autor(es)
3. Tipo de estudo
4. Ano de publicação do artigo
5. Revista em que foi publicado o estudo
6. Objetivo do estudo
7. População abordada no estudo (masculina ou feminina)
8. Média de idade da população do estudo
9. Pré ou pós-menopausa
10. Estágio clínico do tumor
11. Tipo de regime terapêutico antineoplásico aplicado (Apêndice 2)
12. Tipo(s) de imunobiológico(s) utilizado(s)
13. Dose do imunobiológico
14. Duração da terapia com imunobiológico
15. Associação de drogas: Antirreabsortivas ou de outro(s) tipo(s)
16. Presença de lesão oral: Sim ou Não
17. Manifestações encontradas na cavidade oral associada à terapia com imunoterápico
18. Período de aparecimento da manifestação oral em relação ao início do tratamento com o imunobiológico
19. Orientação em relação aos cuidados orais? Sim ou não?
20. Houve participação do cirurgião-dentista no tratamento? Sim (Pré, Trans e/ou Pós) ou não
21. Resumo do estudo
22. Conclusão do estudo

- 23. Maiores Falhas Hadorn (Anexo 2)
- 24. Menores Falhas Hadorn (Anexo 2)
- 25. Número de pacientes que apresentaram manifestação oral
- 26. Número total de pacientes participantes do estudo

RESULTADOS

Aplicando as combinações dos descritores citados na metodologia foram encontrados 3556 trabalhos publicados no Pubmed e no Scopus, a respeito do uso de imunobiológicos em pacientes com câncer de mama.

Desse montante, quando foram aplicados os critérios de inclusão houve uma redução para 419 artigos. Dos 419 trabalhos, apenas 110 puderam ser incluídos neste estudo, quando foram aplicados os critérios de exclusão. Dentre os 110 trabalhos apenas 68 relataram manifestações no sistema estomatognático. Demonstrado pelo fluxograma a seguir.

Os 110 trabalhos analisados envolveram diferentes tipos de estudos. Dentre eles predominaram os Estudos Longitudinais Retrospectivos (24,5%), seguido das Revisões de Literatura (22%), Relatos de Caso (16,3%), Estudos Randomizados (8,2%), Estudos de Coorte (8,2%), Estudos Longitudinais Prospectivos (8,2%), Estudos Clínicos fase I/II (7,2%), Estudos Observacionais Transversais (2,7%) e Estudos Pilotos (2,7 %). Ilustrado pelo Gráfico 1.

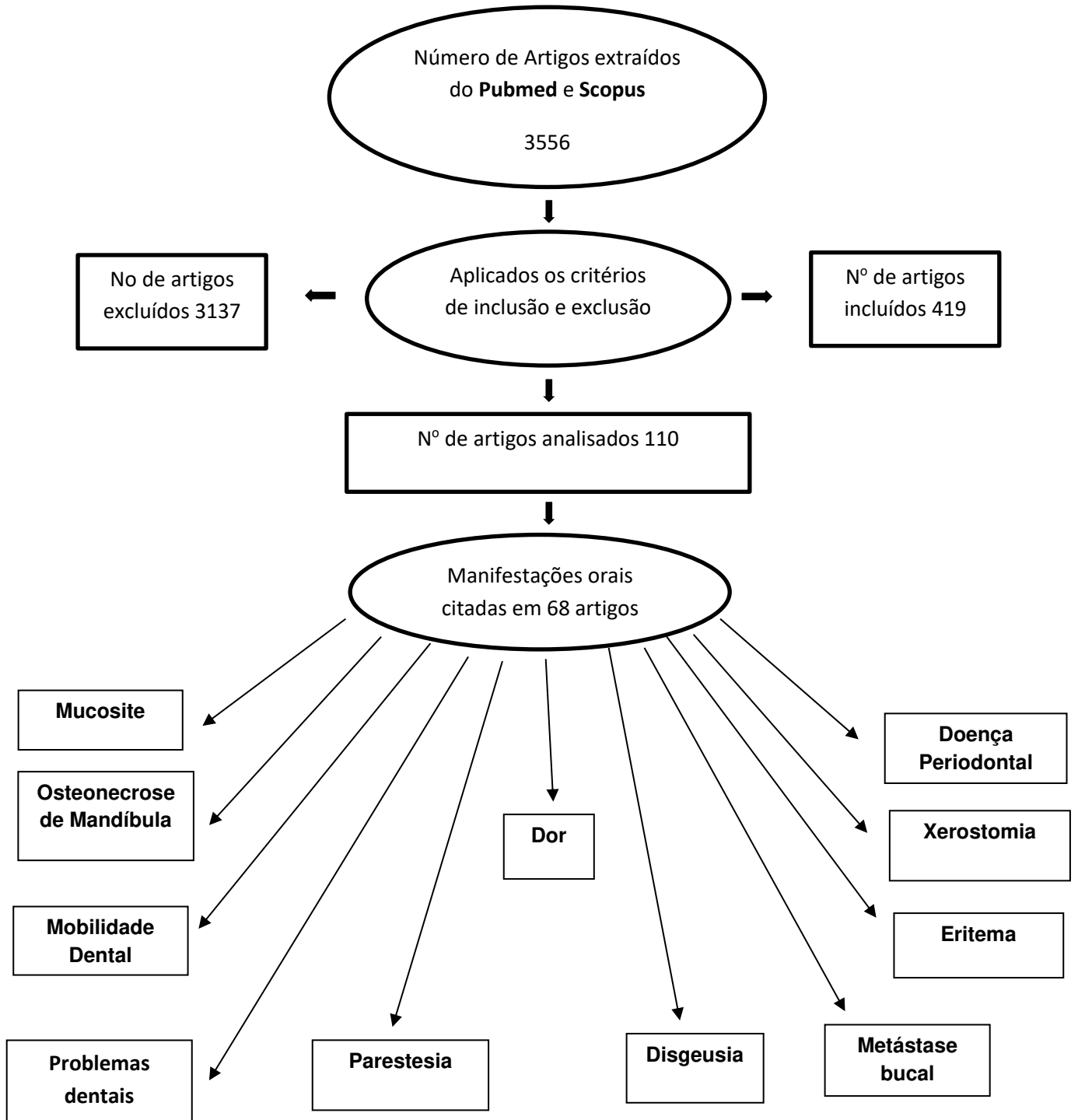
O sexo predominante nos trabalhos foi o feminino em 50% dos trabalhos, seguido dos estudos com ambos os sexos (feminino e masculino) em 44,6% do total e 2,7% dos trabalhos foram realizados apenas com pacientes do sexo masculino; 2,7% dos trabalhos não especificaram o sexo dos participantes.

A média de idade geral de todos os participantes dos estudos foi de 60,95 anos. Contudo, 10,9% do total de trabalhos não forneceram a idade dos participantes.

A maioria dos tumores de mama se encontravam nos estágios clínicos mais avançados IV (53,63%) e III (51,81%), seguido pelos estágios I (27,27%) e II (25,45%) respectivamente.

O protocolo de regime antineoplásico que predominou foi a quimioterapia (73,63%), seguida da radioterapia isolada (24,54%), quimioterapia associada a radioterapia (22,72%), hormonioterapia (13,63%) e imunoterapia isolada em 0,9% dos estudos.

Fluxograma da seleção dos trabalhos analisados



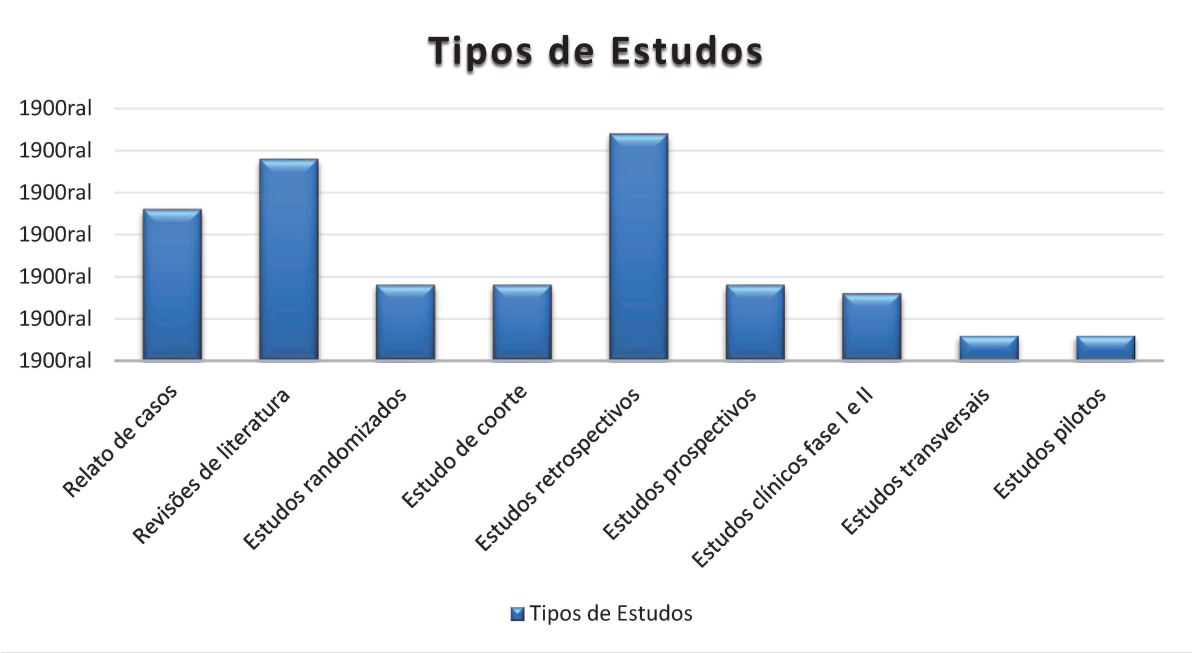


Gráfico 1. Classificação dos estudos analisados

Dos artigos analisados 78 trabalhos não citaram se as pacientes se encontravam na pré ou pós-menopausa, representando 71% do total de trabalhos. Enquanto, 20% dos trabalhos foram realizados com pacientes na pós-menopausa; 7,2% com pacientes na pré e pós-menopausa e 1,8% dos trabalhos foram realizados com as pacientes na pré-menopausa. Demonstrado pelo Gráfico 2, nomeado de Climatério, período em que a mulher passa da fase reprodutiva para a fase não reprodutiva.

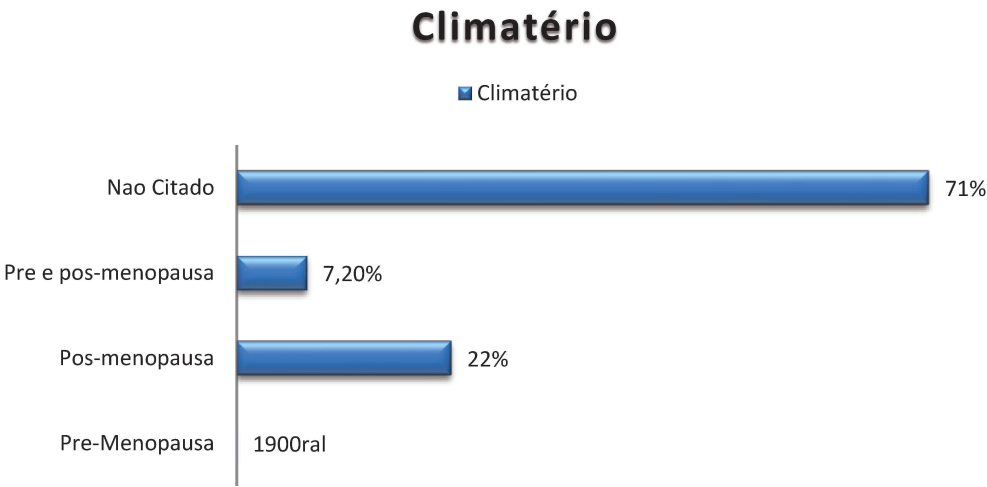


Gráfico 2. Fases do Climatério dos trabalhos analisados

Os imunobiológicos empregados nos estudos analisados estão apresentados na Tabela 1. Os fármacos: Tremelimumab, Utomilumabe, Fresolimumabe, Margetuximabe, Muroonabe e Onartuzunabe foram utilizados de forma experimental e em associação com outros imunoterápicos, no tratamento do câncer de mama. Apenas um estudo ⁽¹¹⁾ não citou o tipo de imunobiológico empregado no tratamento dos pacientes com câncer de mama.

A média de tempo de uso dos imunoterápicos nos estudos foi de 22,39 meses.

Aplicado o critério de Falhas de Hadorn (Anexo 2), de avaliação da qualidade metodológica dos trabalhos selecionados, 19% do total de estudos analisados apresentaram poucas falhas maiores na sua execução. Enquanto, apenas dois estudos (do total) não apresentaram nenhum tipo de falha maior, o que significa, segundo Hadorn ⁽⁴⁴⁾, que podem ser considerados trabalhos bem estruturados e confiáveis, demonstrados na Tabela 2 (Apêndice 3).

Tabela 1. Imunobiológicos empregados nos estudos analisados

Tipo de Imunobiológico	Nº de Estudos	Porcentagem
Denosumabe	59	53,63%
Trastuzumabe	41	37,27%
Bevacizumabe	17	15,45%
Prembolizumabe	9	8,18%
Pertuzumabe	7	6,36%
Rituximabe	3	2,72%
Nivolumabe	3	2,72%
Impalumabe	3	2,72%
Cetuximabe	2	1,81%
Atezolizumabe	1	0,9%
Tremelimumabe	1	0,9%
Utomilumabe	1	0,9%
Fresolimumabe	1	0,9%
Margetuximabe	1	0,9%
Muroonabe	1	0,9%
Onartuzunabe	1	0,9%
Panitumumabe	1	0,9%
Ramucirumabe	1	0,9%

As drogas mais associadas aos imunoterápicos nos estudos analisados foram os antirreabsortivos da classe dos Bifosfonatos como: Ácido Zolendrônico (44,54%), Pamidronato (21,81%), Ibandronato (13,63%), Alendronato (15,45%) e Ácido Risedrônico (8,18%). A Tabela 3 (Apêndice 4) compila os dados mais relevantes de todos os trabalhos avaliados.

Nos 68 estudos que relataram manifestações no sistema estomatognático, a média de idade dos participantes foi de 55,87 anos. Predominaram os trabalhos com ambos os sexos (feminino e masculino), representando 66,17%; seguido dos trabalhos com o sexo feminino (26,47%) e teve apenas um trabalho com o sexo masculino, o que representa 1,47%.

Desses 68 estudos, 10 trabalhos não especificaram o total de pacientes envolvidos na pesquisa. Contudo, 58 trabalhos envolveram um total de 32641 pacientes. Desse montante, 3656 pacientes com câncer de mama foram reportados com manifestações na cavidade oral, o que corresponde aproximadamente a 11,2%.

As manifestações orais reportadas foram: osteonecrose de mandíbula causada por medicação antirreabsortiva (64,7%), seguido por dor (38,23%); osteonecrose de mandíbula (29,41%); mucosite oral (11,7%); doença periodontal (16,17%); edema (8,82%); mobilidade dental (7,35%); disgeusia (5,88%); metástase bucal do câncer de mama (5,88%); eritema (5,88%), parestesia (5,88%); xerostomia (2,94%) e problemas dentais, sem especificações de quais tipos (1,47%). Demonstrados na Tabela 4 (Apêndice 5).

Com relação aos estádios do câncer de mama, predominou o estágio clínico IV em 51,4% dos (68) trabalhos, seguido dos estágios III (45,5%), I (11,7%) e II (8,82%).

Houve associação dos imunobiológicos com outros tipos de medicamentos antirreabsortivos como os bifosfonatos em 79,4% dos (68) estudos, predominando a associação com o fármaco Ácido Zoledrônico.

Em 76,4% dos (68) trabalhos, os pacientes participantes receberam orientações sobre cuidados orais durante o tratamento contra o câncer de mama e em 64,7% trabalhos houve relato da participação do cirurgião-dentista durante a realização dos estudos, como integrante da equipe multiprofissional (Tabela 4, Apêndice 5).

Os Imunobiológicos mais empregados nos pacientes que apresentaram manifestações orais foram: o Denosumabe (91%), seguido do Bevacizumabe (25%) e Trastuzumabe (11,9%).

DISCUSSÃO

As alterações apontadas pelos estudos analisados, na cavidade oral, como mucosite, disgeusia e dor são descritas na literatura ^{(20), (36), (37)} como MIAS (estomatite associado aos inibidores da mTOR), segundo os autores Sibaud ⁽²⁰⁾, Sonis ⁽⁴⁰⁾ e Pilotte ⁽⁴²⁾.

As MIAS são pouco tratadas na literatura ^{(36), (37)}. São ocasionadas por terapias com imunobiológicos, principalmente associados a um regime antineoplásico e a medicamentos antirreabsortivos. Caracterizam-se por lesões ulceradas superficiais, que se desenvolvem sobretudo na mucosa não queratinizada da cavidade oral (bordos laterais de língua, ventre lingual, palato mole, assoalho bucal e mucosa jugal). As lesões têm formato ovoide e/ou circular, são bem circunscritas e dolorosas. Apresentam uma área acinzentada central, cercada por um halo eritematoso, similar a uma estomatite aftosa recorrente ou a uma lesão herpética oral ^{(20), (36), (37)}.

A partir dessas características é possível diferenciar as MIAS de uma mucosite convencional, decorrente dos efeitos citotóxicos da quimioterapia e/ou radioterapia ⁽³⁴⁾, segundo Vigarios e colaboradores ⁽³⁷⁾, Sonis ⁽⁴⁰⁾ e Chambers e colaboradores ⁽⁴¹⁾. O que é demonstrado na Tabela 5, na qual são apresentadas as principais diferenças entre ambas.

Tabela 5. Principais diferenças entre as MIAS e a Mucosite ^{(20),(34),(36), (37), (40)}

MIAS	MUCOSITE
Ulcerações com área acinzentada central	Ulcerações recobertas por fibrina
Ulcerações bem circunscritas	Ulcerações difusas
Mucosa não queratinizada	Mucosa queratinizada
Decorrente do uso de imunoterapicos *	Decorrente da quimio e/ou radioterapia
Atinge a mucosa bucal apenas	Atinge mucosa bucal e a mucosa de todo o trato gastrointestinal

*: associado a um regime antineoplásico e a fármacos antirreabsortivos

O estudo de Vigarios e colaboradores ⁽³⁷⁾ fez uma análise mais profunda, na qual associa o tipo de lesão oral com o tipo de imunobiológicos utilizado. Apontou, que o uso de inibidores do fator de crescimento epidérmico humano (HER), como o anticorpo monoclonal Trastuzumabe, gerou sangramento da mucosa oral e telangiectasia, durante seu uso.

O estudo do Lacoutare e Siboud ⁽³⁶⁾ também apontou alterações na mucosa oral relacionadas ao uso do imunobiológico Trastuzumabe, durante o tratamento do câncer de mama, como eritema moderado, lesões aftosas difusas, estomatites inespecíficas, ardência bucal, disgeusia, inflamação da mucosa oral e hipersensibilidade; além de lesões labiais como erosões, *rash* cutâneo e quelite angular.

O Bevacizumabe, empregado no tratamento do câncer de mama gerou alterações como sangramento da mucosa oral, atraso no processo de cicatrização tecidual oral e osteonecrose de mandíbula, segundo o estudo de Vigaros e colaboradores ⁽³⁷⁾. Enquanto, o Nivolumabe, Pembrolizumabe e Atezolizumabe foram apontados, no mesmo estudo, como causadores de disgeusia e reações liquenoídes na cavidade oral.

Sibaud ⁽²⁰⁾ também destaca o uso dos imunobiológicos como o Nivolumabe, Pembrolizumabe, Avelumabe e principalmente o Impelumabe como geradores de eventos adversos na cavidade oral como: alterações na mucosa oral, xerostomia, disgeusia e reação liqueínioide oral. Além disso foram ressaltadas alterações e lesões de pele associadas ao uso destes fármacos.

Apesar das MIAS diferirem das lesões de mucosite oral típica, ambas prejudicam de forma similar a qualidade de vida dos pacientes, diminuindo especialmente a capacidade dos mesmos de se alimentar, por via oral e podem evoluir ao ponto de causar a interrupção do tratamento oncológico, segundo os autores Sibaud ⁽²⁰⁾, Lacoutare ⁽³⁶⁾ e Vigarios ⁽³⁷⁾.

A osteonecrose de mandíbula (ONM) foi outra manifestação oral significativamente apontada nos trabalhos analisados neste estudo. Ela consiste em uma condição que se manifesta nos ossos maxilares, principalmente na mandíbula. Também pode aparecer devido ao uso combinado de diferentes classes de medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos. Quadro clínico descrito como: Osteonecrose de Mandíbula Relacionada à Medicação (ONMRM) ^{(20), (26), (35), (38)}, cuja sigla em inglês é *MRONJ*, demonstrado pela Figura 1.

Uma vez que, os pacientes que se encontram em um regime polimedicamentoso (como é o caso dos pacientes oncológicos) fazem uso combinado de imunobiológicos, bifosfonatos e outras classes de fármacos antirreabsortivos. Em conjunto, esses medicamentos podem potencializar a manifestação deste quadro

clínico. Porém, existe a possibilidade dessa condição ocorrer de forma espontânea, segundo a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais ⁽²⁷⁾, Vigarios e colaboradores ⁽³⁷⁾ e Eguia e colaboradores ⁽³⁹⁾.

A ONM relacionada ao imunobiológico Denosumabe (ONMD) tem sido relatada a cada ano desde sua introdução e aprovação nos tratamentos oncológicos, demonstrado pela Figura 2 ^{(26),(29),(31),(32)}. Sua patogênese não está totalmente elucidada e a sua incidência varia de 1,3% a 2,5% ⁽²⁶⁾.

Contudo, a ONM também foi descrita com o uso de Trastuzumabe pelos trabalhos Pilanci ⁽³³⁾, Sakaguchi e colaboradores ⁽³²⁾ e também com o uso do imunobiológico Bevacizumabe, segundo Eguia e colaboradores ⁽³⁹⁾.

A metástase bucal do câncer de mama foi outra manifestação clínica relatada durante o uso de imunobiológicos. Consiste em uma condição que não é causada pela medicação e sim pela evolução do câncer de mama no organismo, que em estágios mais avançados pode gerar metástases ósseas e fraturas relacionadas ao esqueleto. Portanto, não está relacionada diretamente ao uso de imunoterápicos.

Nesse sentido, a Parestesia, também foi descrita como manifestação oral em 5,88% (dos 68 trabalhos que descreveram manifestações orais), não deve ser considerada uma manifestação bucal decorrente do câncer de mama, pois consiste em uma condição causada por uma lesão nervosa, proveniente de um tratamento odontológico ou de uma fratura patológica (dependendo da idade do paciente e das condições clínicas do mesmo) e/ou também pode ser decorrente de metástases ósseas proveniente da evolução do câncer de mama no organismo, principalmente nos ossos da maxila e da mandíbula.

Manifestações orais similares (MIAS e ONM), decorrentes do uso de imunobiológicos também foram relatadas em outros tipos de pacientes oncológicos (com mieloma múltiplo, câncer de pulmão e câncer de próstata), uma vez que os protocolos de tratamento dessas doenças fazem uso de anticorpos monoclonais similares e a associação desses fármacos a um regime antineoplásico acabam gerando manifestações bucais semelhantes, nesses pacientes ^{(20),(36), (37), (38),(46), (47), (56),(59), (60), (61), (86),(101), (105), (106), (108)}.

Por fim os imunobiológicos geram efeitos significativos na cavidade bucal dos pacientes oncológicos devido ao regime polimedicamentoso ao qual são submetidos,

esta classe de paciente também apresenta um quadro clínico mais debilitado. Soma-se a isso um estado nutricional mais comprometido; quando comparados às outras classes de pacientes que também fazem uso de anticorpos monoclonais (como os pediátricos, ortopédicos, com problemas reumatológicos e problemas de ordem ginecológica). Cabe ressaltar, que não constam relatos científicos de manifestações orais específicas associadas ao uso dos imunológicos em pacientes pediátricos, reumatológicos, ginecológicos e ortopédicos, fora do contexto oncológico.

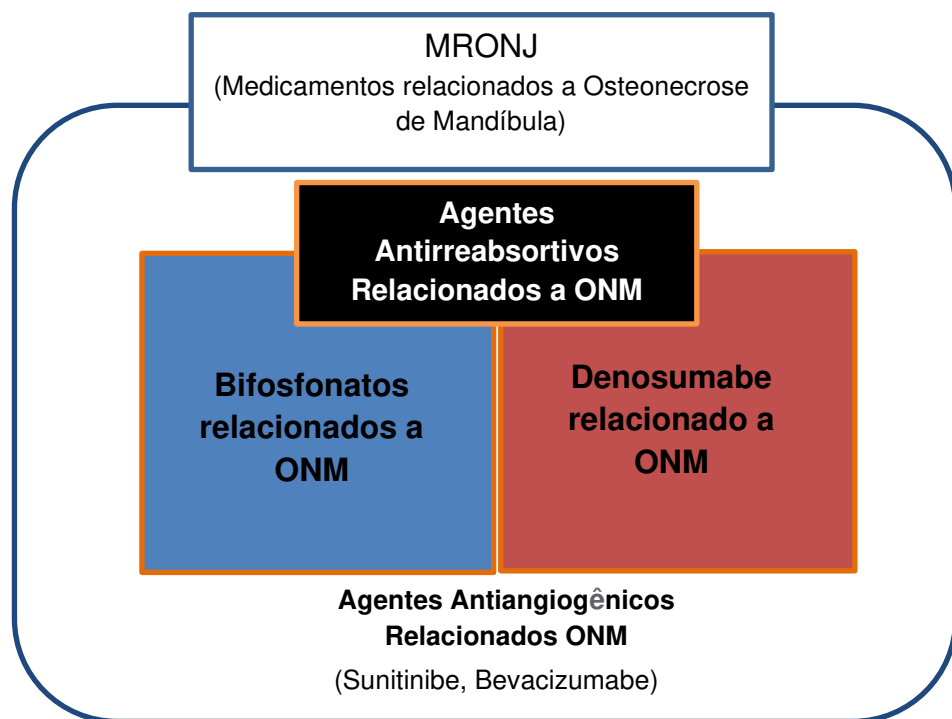


Figura 1. Diagrama da Osteonecrose de Mandíbula causada por medicamentos.

Adaptado de: Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone, 2019.

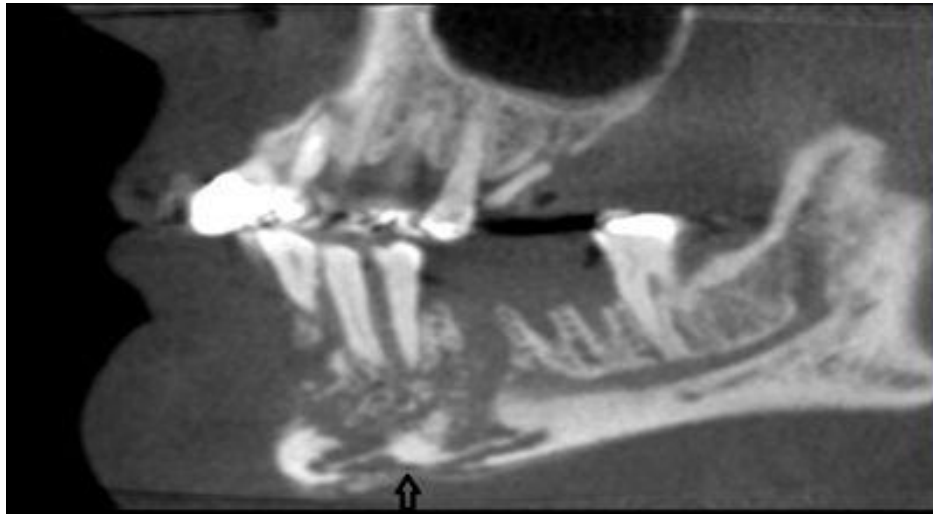


Figura 2. Corte tomográfico sagital mostrando extensa destruição óssea na mandíbula anterior estendendo-se até a borda inferior (seta).

Adaptado de Aggressive denosumab related jaw necrosis - a case serie, 2017.

CONCLUSÃO

A partir deste estudo podemos concluir que os imunobiológicos causam reações na cavidade oral dos pacientes com câncer de mama. Contudo, não de forma isolada e sim associada a outros medicamentos antirreabsortivos e ao regime antineoplásico, ao qual os pacientes são submetidos. Nessas condições, geram alterações na mucosa bucal e dermatológicas típicas, pouco exploradas na literatura. São necessários mais estudos clínicos com essa classe de medicamentos para poder realizar um diagnóstico correto e determinar um tratamento adequado dos pacientes com esse quadro clínico.

Dessa forma, é de suma importância a avaliação odontológica prévia a introdução da terapia imunoterápica e antineoplásica, para remoção dos focos de infecção oral e para a aplicação de medidas preventivas e curativas de adequação do meio bucal, com o intuito de evitar complicações orais nos pacientes durante o tratamento oncológico. Sendo assim, a presença do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar oncológica é de fundamental importância, para o controle dos efeitos colaterais bucais agudos decorrentes da terapia antineoplásica e no tratamento precoce de qualquer tipo de patologia oral, antes que gere complicações mais severas como a interrupção total do tratamento dos pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS

1. (INCA) INdC. Câncer de mama - versão para Profissionais de Saúde Instituto Nacional de Câncer 2019 [versão para profissionais de saúde].
2. Sestak I, Cuzick J. Update on breast cancer risk prediction and prevention. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(1):92-7.
3. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dillmon MS, Frank ES, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(18):2062-81.
4. Acharya S, Pai KM, Bhat S, Mamatha B, Bejadi VM. Oral changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer. *Indian J Dent Res*. 2017;28(3):261-8.
5. Organization WH. Breast cancer: prevention and control who.int 2015 [Available from: <https://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index5.html>].
6. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>.
7. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(S3):43-6.
8. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Clemons MJ, et al. Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(35):3978-86.
9. Emens LA. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*. 2018;24(3):511-20.
10. Chue BM, La Course BD. Can we cure stage IV triple-negative breast carcinoma?: Another case report of long-term survival (7 years). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(38):e17251.
11. Chue BM, La Course BD. Case report of long-term survival with metastatic triple-negative breast carcinoma: Treatment possibilities for metastatic disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(16):e15302.
12. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57 Suppl 1:9s-16s.

13. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg.* 2017;69(3):313-7.
14. Kwong A, Shin VY, Ho JC, Kang E, Nakamura S, Teo SH, et al. Comprehensive spectrum of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in breast cancer in Asian countries. *J Med Genet.* 2016;53(1):15-23.
15. Narod SA, Salmena L. BRCA1 and BRCA2 mutations and breast cancer. *Discov Med.* 2011;12(66):445-53.
16. Singh S, Kumar NK, Dwiwedi P, Charan J, Kaur R, Sidhu P, et al. Monoclonal Antibodies: A Review. *Curr Clin Pharmacol.* 2018;13(2):85-99.
17. Coleman JA, Correa I, Cooper L, Bohnenkamp HR, Poulsom R, Burchell JM, et al. T cells reactive with HLA-A*0201 peptides from the histone demethylase JARID1B are found in the circulation of breast cancer patients. *Int J Cancer.* 2011;128(9):2114-24.
18. Lee JY, Lee HT, Shin W, Chae J, Choi J, Kim SH, et al. Structural basis of checkpoint blockade by monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Nat Commun.* 2016;7:13354.
19. Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(3):175-96.
20. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):345-61.
21. Vidal TJ, Figueiredo TA, Pepe VLE. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. *Cadernos de Saúde Pública.* 2018;34.
22. H Michael Shepard, Gail Lewis Phillips, Christopher D Thanos, Marc Feldmann. *Developments in Therapy With Monoclonal Antibodies and Related Proteins.* Clinical medicine (London, England). 2017;17(3).
23. Trevor T Hansel , Harald Kropshofer, Thomas Singer, Jane A Mitchell, Andrew J T George. The Safety and Side Effects of Monoclonal Antibodies. *Nature reviews Drug discovery.* 2010;9(4).
24. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:Cd003474.
25. Luengo-Alonso G, Mellado-Romero M, Shemesh S, Ramos-Pascua L, Pretell-Mazzini J. Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019;139(10):1339-49.

26. Badr M KE, Atkins S , Harrison S. Aggressive denosumab-related jaw necrosis - a case series. In: series Ad-rjn-ac, editor. British Dental Journal 2017. p. 13-6.
27. 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(10):1938-56.
28. von Moos R, Body JJ, Rider A, de Courcy J, Bhowmik D, Gatta F, et al. Bone-targeted agent treatment patterns and the impact of bone metastases on patients with advanced breast cancer in real-world practice in six European countries. J Bone Oncol. 2018;11:1-9.
29. Ristow O OS, Troeltzsch M , Hohlweg-Majert B , Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). In: S O, editor. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 2015. p. 290-3.
30. Jacobs C, Simos D, Addison C, Ibrahim M, Clemons M. Pharmacotherapy of bone metastases in breast cancer patients--an update. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(8):1109-18.
31. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2010;28(35):5132-9.
32. Sakaguchi K, Ono H, Nakatsukasa K, Ishikawa T, Hasegawa Y, Takahashi M, et al. Efficacy of denosumab for restoring normal bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer. Medicine (Baltimore). 2019;98(32):e16770.
33. Pilanci KN, Alco G, Ordu C, Sarsenov D, Celebi F, Erdogan Z, et al. Is administration of trastuzumab an independent risk factor for developing osteonecrosis of the jaw among metastatic breast cancer patients under zoledronic acid treatment? Medicine (Baltimore). 2015;94(18):e671.
34. Sonis ST. A biological approach to mucositis. J Support Oncol. 2004;2(1):21-32; discussion 5-6.
35. Yarom N, Lazarovici TS, Whitefield S, Weissman T, Wasserzug O, Yahalom R. Rapid onset of osteonecrosis of the jaw in patients switching from bisphosphonates to denosumab. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018;125(1):27-30.
36. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. Am J Clin Dermatol. 2018;19(Suppl 1):31-9.

37. Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1713-39.
38. Shibahara T. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med*. 2019;247(2):75-86.
39. Eguia A, Bagan-Debon L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(1):e71-e83.
40. S Sonis , P W Andreotta , G Lyng. On the Pathogenesis of mTOR Inhibitor-Associated Stomatitis (mIAS)-studies Using an Organotypic Model of the Oral Mucosa. *Oral diseases*. 2017;23(3).
41. Mark S Chambers, Hope S Rugo, Jennifer K Litton, Timothy F Meiller. Stomatitis Associated With Mammalian Target of Rapamycin Inhibition: A Review of Pathogenesis, Prevention, Treatment, and Clinical Implications for Oral Practice in Metastatic Breast Cancer. *Journal of the American Dental Association* (1939). 2018;149(4).
42. Amy Potter Pilotte , Melissa Beth Hohos, Kathleen M O Polson, Tarsha Marie Huftalen, Nathaniel Treister. Managing Stomatitis in Patients Treated With Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors. *Clinical journal of oncology nursing*. 2011;15(5).
43. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *Jama*. 2000;283(15):2008-12.
44. DC H. Rating the quality of evidence for clinical practice guidelines. In: D B, editor. *Journal of Clinical Epidemiology* 1996. p. 749-54.
45. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, Epstein JB, et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019;27(2):383-94.
46. 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 (Basel)*. 2016;4(4).
47. Patrick DL, Cleeland CS, von Moos R, Fallowfield L, Wei R, Ohrling K, et al. Pain outcomes in patients with bone metastases from advanced cancer: assessment and management with bone-targeting agents. *Support Care Cancer*. 2015;23(4):1157-68.

48. Kwa M, Li X, Novik Y, Oratz R, Jhaveri K, Wu J, et al. Serial immunological parameters in a phase II trial of exemestane and low-dose oral cyclophosphamide in advanced hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(1):57-67.
49. Weiss GJ, Waypa J, Blaydorn L, Coats J, McGahey K, Sangal A, et al. A phase Ib study of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with advanced cancer (PembroPlus). *Br J Cancer.* 2017;117(1):33-40.
50. Tolaney SM, Ziehr DR, Guo H, Ng MR, Barry WT, Higgins MJ, et al. Phase II and Biomarker Study of Cabozantinib in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Patients. *Oncologist.* 2017;22(1):25-32.
51. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(21):2460-7.
52. Wang X, Ren J, Zhang J, Yan Y, Jiang N, Yu J, et al. Prospective study of cyclophosphamide, thiotepa, carboplatin combined with adoptive DC-CIK followed by metronomic cyclophosphamide therapy as salvage treatment for triple negative metastatic breast cancers patients (aged <45). *Clin Transl Oncol.* 2016;18(1):82-7.
53. Takahashi R, Toh U, Iwakuma N, Takenaka M, Otsuka H, Furukawa M, et al. Feasibility study of personalized peptide vaccination for metastatic recurrent triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2014;16(4):R70.
54. Higuchi T, Soga Y, Muro M, Kajizono M, Kitamura Y, Sendo T, et al. Replacing zoledronic acid with denosumab is a risk factor for developing osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):547-51.
55. Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A, Reinert S. Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(4):570-8.
56. de Sales Lima MV, Rizzato J, Gracindo Marques DV, Kitakawa D, da Silva Peralta F, Prado Scherma A, et al. Denosumab Related Osteonecrosis of Jaw: a Case Report. *J Oral Maxillofac Res.* 9. Lithuania2018. p. e5.
57. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):433-43.
58. Matthias Zirk, Charlotte Wenzel, Johannes Buller, Joachim E Zöller, Max Zinser, Franziska Peters. Microbial Diversity in Infections of Patients With Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Clinical oral investigations.* 2019;23(5).

59. Sarina E C Pichardo , Frans Willem Ten Broek , J P Richard van Merkesteyn . Treatment of Pathologic Fractures of the Mandible in Stage III Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-An Observational Study. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2018;46(8).
60. Fredrik Hallmer , Gunilla Andersson , Bengt Götrick , Gunnar Warfvinge , Jonas Anderud , Tore Bjørnland. Prevalence, Initiating Factor, and Treatment Outcome of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-A 4-year Prospective Study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2018;126(6).
61. Adepitan A Owosho , See Toh Yoong Liang , Adi Z Sax, Kant Wu , SaeHee K Yom , Joseph M Huryn , Cherry L Estilo . Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: An Update on the Memorial Sloan Kettering Cancer Center Experience and the Role of Premedication Dental Evaluation in Prevention. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2018;125(5).
62. Gustavo Maluf , Rogério Jardim Caldas, Paulo Sérgio Silva Santos . Use of Leukocyte- And Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2018;76(1).
63. Kununya Pimolbutr , Stephen Porter, Stefano Fedele. Osteonecrosis of the Jaw Associated With Antiangiogenics in Antiresorptive-Naïve Patient: A Comprehensive Review of the Literature. *BioMed research international*. 2018;2018.
64. Akrioula Soundia , Danny Hadaya, Sanjay M Mallya , Tara L Aghaloo , Sotirios Tetradis. Radiographic Predictors of Bone Exposure in Patients With Stage 0 Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2018;126(6).
65. Suad Aljohani , Matthias Troeltzsch, Sigurd Hafner , Gabriele Kaeppler , Gerson Mast , Sven Otto . Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Upper Jaw: Case Series. *Oral diseases*. 2019;25(2).
66. Suad Aljohani , Robert Gaudin , Julian Weiser , Matthias Tröltzsch , Michael Ehrenfeld , Gabriele Kaeppler, Ralf Smeets , Sven Otto. Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated With Denosumab: A Multicenter Case Series. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2018;46(9).

67. Hoda Abel Mahedi Mohamed, Charlotte Emilie Nor Nielsen , Morten Schiodt . Medication Related Osteonecrosis of the Jaws Associated With Targeted Therapy as Monotherapy and in Combination With Antiresorptives. A Report of 7 Cases From the Copenhagen Cohort. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2018;125(2).
68. Amerigo Giudice, Selene Barone, Carmen Giudice, Francesco Bennardo , Leonzio Fortunato . Can Platelet-Rich Fibrin Improve Healing After Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Pilot Study. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2018;126(5).
69. Matthias Zirk , Matthias Kreppel , Johannes Buller , Julij Pristup , Franziska Peters, Timo Dreiseidler , Max Zinser, Joachim E Zöller. The Impact of Surgical Intervention and Antibiotics on MRONJ Stage II and III - Retrospective Study. Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2017;45(8).
70. Adepitan A Owosho , Cherry L Estilo , Joseph M Huryn , SaeHee K Yom . 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 surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2016;122(4).
71. Kelly McGowan, Caroline Acton , Saso Ivanovski, Newell W Johnson , Robert S Ware. Systemic Comorbidities Are Associated With Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Case-control Study. Oral diseases. 2019;25(4).
72. Oliver Ristow , Thomas Rückschloß , Michael Müller , Moritz Berger , Steffen Kargus , Christoph Pautke, Michael Engel , Jürgen Hoffmann , Christian Freudlsperger. Is the Conservative Non-Surgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw an Appropriate Treatment Option for Early Stages? A Long-Term Single-Center Cohort Study. Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2019;47(3).
73. Andre Peisker , Gregor F Raschke , Mina D Fahmy , Arndt Guentsch , Korosh Roshanghias, Kai C König , Stefan Schultze-Mosgau. Cross-Sectional Study of Four Serological Bone Turnover Markers for the Risk Assessment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. The Journal of craniofacial surgery. 2018;29(2).

74. Akira Baba, Tazuko K Goto, Hiroya Ojiri, Mutsumi Takagiwa, Chiho Hiraga, Masahiro Okamura, Sho Hasegawa, Yumi Okuyama, Nobuhiro Ogino, Hideomi Yamauchi. CT Imaging Features of Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the jaw/medication-related Osteonecrosis of the Jaw. Dento maxillo facial radiology. 2018;47(4).
75. K Grisar, M Schol, J Schoenaers, T Dormaar, R Coropciuc, V Vander Poorten, C Politis. Osteoradionecrosis and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Similarities and Differences. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2016;45(12).
76. Ie-Wen Sim, Kerrie M Sanders, Gelsomina L Borromeo, John F Seymour, Peter R Ebeling. Declining Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015;100(10).
77. Noritaka Ohga, Jun Sato, Takuya Asaka, Masahiro Morimoto, Yutaka Yamazaki, Yoshimasa Kitagawa. Successful Conservative Treatment of Jaw Osteonecrosis Caused by Denosumab in Patients With Multiple Bone Metastasis. Journal of oral science. 2018;60(1).
78. Kenneth E Fleisher, Sabrina Pham, Roy A Raad, Kent P Friedman, Munir Ghesani, King Chong Chan, Niloufar Amintavakoli, Malvin Janal, et al. Does Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography With Computed Tomography Facilitate Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2016;74(5).
79. Oliver Ristow, Thomas Rückschloß, Jens Bodem, Moritz Berger, Eva Bodem, Steffen Kargus, Michael Engel, et al. Double-layer Closure Techniques After Bone Surgery of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - A Single Center Cohort Study. Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2018;46(5).
80. Lieselotte De Bruyn, Ruxandra Coropciuc, Wim Coucke, Constantinus Politis. Microbial Population Changes in Patients With Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Treated With Systemic Antibiotics. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2018;125(3).

81. Gustavo Maluf , Milena Correia de Pinho, Sandra Ribeiro de Barros da Cunha , Paulo Sérgio da Silva Santos , Eduardo Rodrigues Fregnani . Surgery Combined With LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw: Case Report. Brazilian dental journal. 2016;27(3).
82. Amerigo Giudice , Francesco Bennardo , Selene Barone, Alessandro Antonelli , Michele Mario Figliuzzi , Leonzio Fortunato. Can Autofluorescence Guide Surgeons in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Prospective Feasibility Study. Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2018;76(5).
83. R G Coropciuc , K Grisar , T Aerden, M Schol , J Schoenaers , C Politis . Medication-related Osteonecrosis of the Jaw in Oncological Patients With Skeletal Metastases: Conservative Treatment Is Effective Up to Stage 2. The British journal of oral & maxillofacial surgery. 2017;55(8).
84. Ana Silva Martins , João André Correia , Francisco Salvado , Cecília Caldas, Nuno Santos , António Capelo , Paulo Palmel. Relevant Factors for Treatment Outcome and Time to Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws - A Retrospective Cohort Study. Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2017;45(10).
85. Salvatore L Ruggiero, Nina Kohn. Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2015;73(12 Suppl).
86. T van Cann , T Loyson, A Verbiest , P M Clement , O Bechter, L Willems , I Spriet, R Coropciuc, C Politis , R O Vandeweyer , J Schoenaers, P R Debruyne, et al. Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated With Both Bone Resorption Inhibitors and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2018;26(3).
87. Makoto Kajizono , Hikaru Sada, Yuhko Sugiura, Yoshihiko Soga, Yoshihisa Kitamura, Junji Matsuoka, Toshiaki Sendo . Incidence and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in Advanced Cancer Patients After Treatment With

Zoledronic Acid or Denosumab: A Retrospective Cohort Study. Biological & pharmaceutical bulletin. 2015;38(12).

88. Akihiko Matsumoto, Masanori Sasaki, Rainer Schmelzeisen, Yukiko Oyama, Yoshihide Mori, Pit Jacob Voss. Primary Wound Closure After Tooth Extraction for Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients Under Denosumab. Clinical oral investigations. 2017;21(1).

89. Fredrik Hallmer, Tore Bjørnland, Gunilla Andersson, Jonas P Becktor, Anne K Kristoffersen, Morten Enersen. Bacterial Diversity in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2017;123(4).

90. Roberto Sacco, Nicola Sacco, Umar Hamid³, Syed Hasan Ali, Mark Singh, John St J Blythe. Microsurgical Reconstruction of the Jaws Using Vascularised Free Flap Technique in Patients With Medication-Related Osteonecrosis: A Systematic Review. BioMed research international. 2018;2018.

91. S Caldrony, N Ghazali, D Dyalram, J E Lubek. Surgical Resection and Vascularized Bone Reconstruction in Advanced Stage Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2017;46(7).

92. Sven Otto, Oliver Ristow, Christoph Pache, Matthias Troeltzsch, Riham Fliefel, Michael Ehrenfeld, Christoph Pautke. Fluorescence-guided Surgery for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Prospective Cohort Study. Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2016;44(8).

93. Ayano Taniguchi, Keita Fukazawa, Toyoshi Hosokawa. Selective Percutaneous Controlled Radiofrequency Thermocoagulation of the Gasserian Ganglion To Control Facial Pain Due to Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Journal of palliative medicine. 2017;20(10).

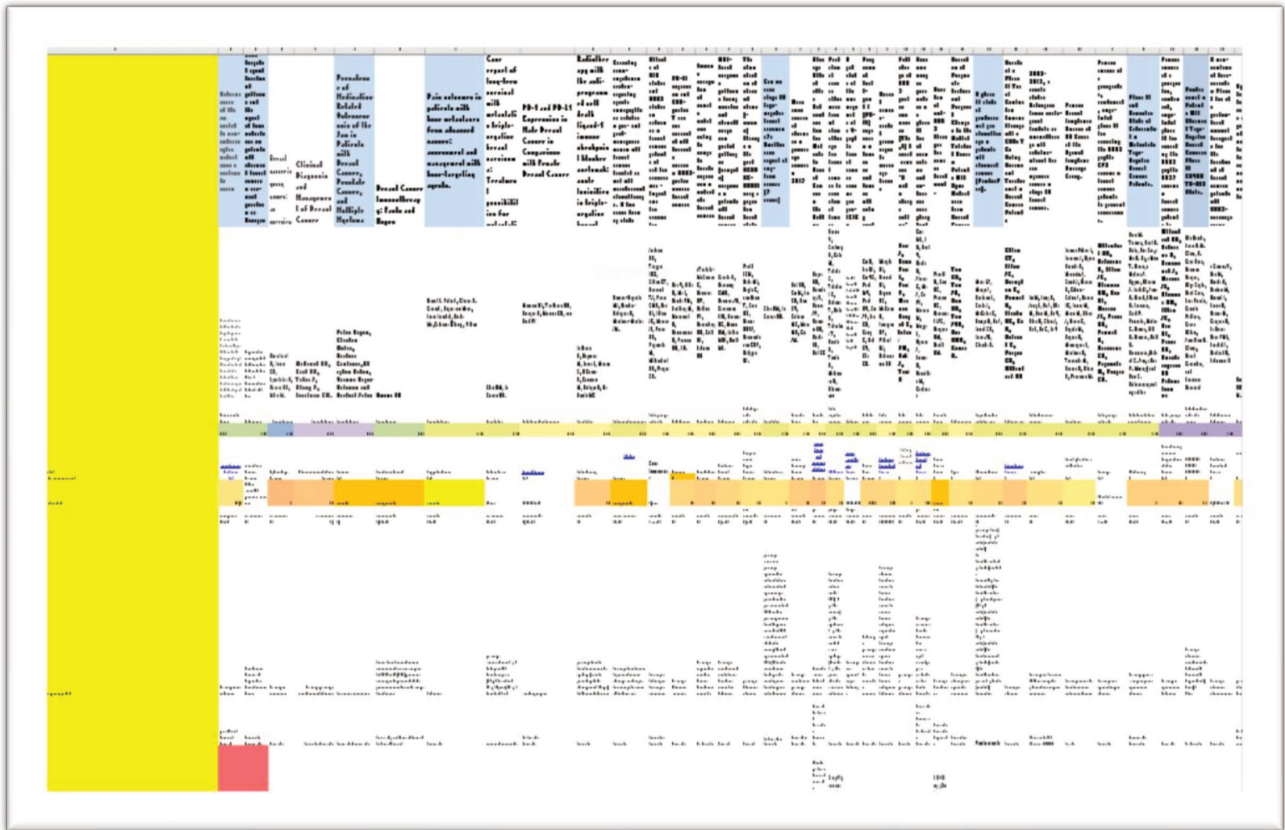
94. Nils Heim, Felix Benjamin Warwas, Christian Timm Wilms, Rudolf H Reich, Markus Martini. Vitamin D (25-OHD) Deficiency May Increase the Prevalence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2017;45(12).

95. O Ristow, S Otto, C Geiß, V Kehl, M Berger, M Troeltzsch, S Koerdt, B Hohlweg-Majert, C Freudlsperger, C Pautke. Comparison of Auto-Fluorescence and Tetracycline Fluorescence for Guided Bone Surgery of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Randomized Controlled Feasibility Study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2017;46(2).
96. Johannes Laimer, Otto Steinmassl, Martin Hechenberger, Michael Rasse, Rajmond Pikula, Emanuel Bruckmoser. Intraoral Vacuum-Assisted Closure Therapy-A Pilot Study in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2017;75(10).
97. Christos Yapijakis, Veronica Papakosta, Stavros Vassiliou. ACE Gene Variant Causing High Blood Pressure May Be Associated With Medication-related Jaw Osteonecrosis. *In vivo (Athens, Greece)*. 2019;33(2).
98. M Badr, E Kyriakidou, S Atkins, S Harrison. Aggressive Denosumab-Related Jaw Necrosis - A Case Series. *British dental journal*. 2017;223(1).
99. Yamashita J, McCauley LK, Van Poznak C. Updates on osteonecrosis of the jaw. *Supportive and Palliative Care*. 2010;4(3):200-6.
100. Wong M, Pavlakis N. Optimal management of bone metastases in breast cancer patients. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 32011. p. 35-60.
101. Mulders PF. Current approaches to bone-targeted therapy in genitourinary malignancies. *Therapeutic Advances in Urology*. 2012;4(5):219-32.
102. Salvatore L Ruggiero, Thomas B Dodson, John Fantasia, Reginald Goodday, Tara Aghaloo, Bhoomi Mehrotra, Felice O'Ryan, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the jaw--2014 Update. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014;72(10).
103. Richard G Abramson, Vandana G Abramson, Emily Chan, Leora Horn, Vicki L Keedy, William Pao, Jeffrey A Sosman. Complications of Targeted Drug Therapies for Solid Malignancies: Manifestations and Mechanisms. *AJR American journal of roentgenology*. 2013;200(3).

104. Prashanth Peddi , Maria A Lopez-Olivo, Gregory F Pratt, Maria E Suarez-Almazor. Denosumab in Patients With Cancer and Skeletal Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer treatment reviews*. 2013;39(1).
105. Sven Otto, Christoph Pautke , Tim Van den Wyngaert, Daniela Niepel , Morten Schiødt. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: Prevention, Diagnosis and Management in Patients With Cancer and Bone Metastases. *Cancer treatment reviews*. 2018;69.
106. K McGowan , T McGowan , S Ivanovski. Risk Factors for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review. *Oral diseases*. 2018;24(4).
107. D Berthold. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2009;20(11):1771-85.
108. Allan Lipton , Arun Balakumaran. Denosumab for the Treatment of Cancer Therapy-Induced Bone Loss and Prevention of Skeletal-Related Events in Patients With Solid Tumors. *Expert review of clinical pharmacology*. 2012;5(4).

APÊNDICES

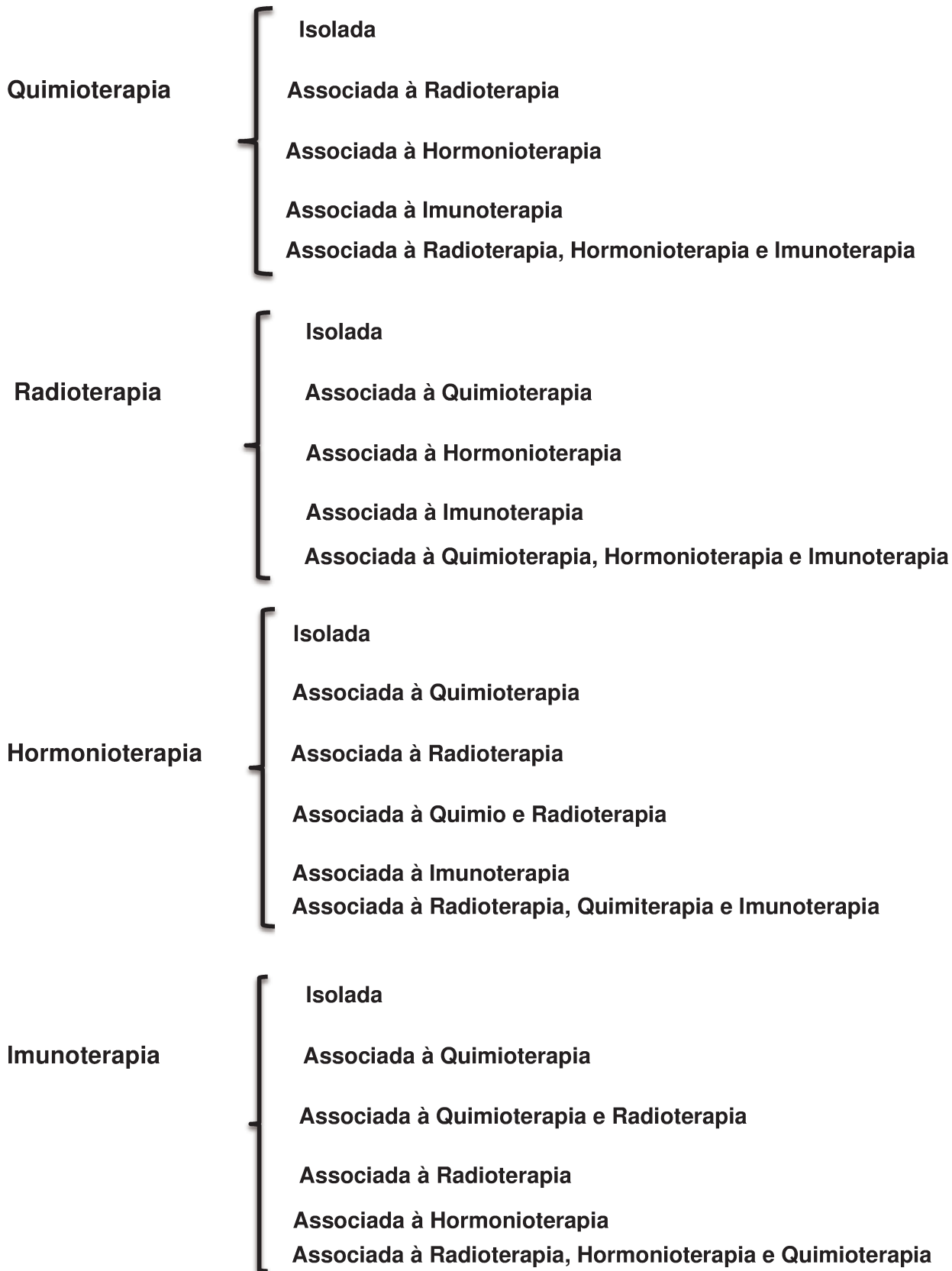
APÊNDICE 1. Recorte da Planilha Excel elaborada especificamente para a



coleta de dados dos artigos analisados

Recorte aproximado da Planilha Excel com os dados coletados dos estudos analisados

Relato de caso	Estudo transversal	Estudo duplo cego randomizado	Relato de Caso	Revisão de Literatura
2018	2018	2018	2019	2018
Nature Medicine	Breast Cancer Research	European Journal of Surgical Oncology	Medicine Baltimore	Journal of Gynecologic Oncology
Femenino	Femenino	Femenino	Femenina	Femenino
49	53	59	60	48
não citado T2	não especificado T1 a T4	não especificado T1 a T3	pós-menopausa T2	não especificado T1 a T3

APÊNDICE 2. Tipos de tratamentos antineoplásicos

APÊNDICE 3.

Tabela 2. Estudos com menores irregularidades na execução segundo o critério de Hadorn ⁽⁴⁴⁾

Nome do Estudo	Tipo de Estudo	Ano de Publicação	Falhas Maiores
Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated With Denosumab: A Multicenter Case Series	Estudo Observacional Retrospectivo	2018	1-a
Can Platelet-Rich Fibrin Improve Healing After Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Pilot Study	Estudo Randomizado Simples cego	2018	1-a
Successful Conservative Treatment of Jaw Osteonecrosis Caused by Denosumab in Patients With Multiple Bone Metastasis	Relato de Caso	2018	1-a
Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer	Relato de caso	2018	1-a
Incidence and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in Advanced Cancer Patients After Treatment With Zoledronic Acid or Denosumab: A Retrospective Cohort Study	Estudo Observacional Retrospectivo	2015	1-a
Evaluation of Prognostic Factors and Proposed Changes to the Modified Tokuhashi Score in Patients With Spinal Metastases From Breast Cancer	Estudo retrospectivo	2018	3-c
A phase Ib study of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with advanced cancer (PembroPlus)	Segunda fase de um estudo Experimental	2017	1-a
Results of a Phase Ib Trial of Combination Immunotherapy with a CD8+ T Cell Eliciting Vaccine and Trastuzumab in Breast Cancer Patients	Estudo experimental	2017	1-a
Selective Percutaneous Controlled Radiofrequency Thermocoagulation of the Gasserian Ganglion To Control Facial Pain Due to Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw	Relato de Caso	2017	6-a
Aggressive Denosumab-Related Jaw Necrosis - A Case Series	Relato de Caso	2017	1-a
Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study.	Estudo de fase Ib não randomizado multicorte	2016	*
Clinicopathological and Immunohistochemical Characteristics in Male Breast Cancer: A Retrospective Case Series	Estudo observacional prospectivo	2015	5-a

Current approaches to bone-targeted therapy in genitourinary malignancies	Revisão de Literatura	2012	1-a
Management and outcome of HER2-positive early breast cancer treated with or without trastuzumab in the adjuvant trastuzumab era	Revisão de Literatura	2011	6-b
Randomized phase II study comparing efficacy and safety of combination-therapy trastuzumab and docetaxel vs. sequential therapy of trastuzumab followed by docetaxel alone at progression as first-line chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer: HERTAX trial.	Estudo randomizado fase II	2011	6-b
Treatment and pattern of bone metastases in 1094 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German Tumour Registry Breast Cancer cohort study	Estudo de coorte	2017	6-b
Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Estudo duplo-cego randomizado	2015	*
American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update	Revisão da Literatura	2014	1-a
Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: A systematic review and meta-analysis	Revisão Sistemática da Literatura com Metanálise	2013	1-a
Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases	Revisão da Literatura	2018	1-a
Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer	Revisão da Literatura	2009	1-e

*: sem falhas maiores;

Falhas Maiores: especificadas no Anexo 2

Apendice 4.

Tabela 3. Dados gerais dos estudos analisados

Ano de publicação	Tipo de estudo/ Critério de Handon (Anexo 2)	Tipo(s) de Imunobiológico(s) utilizado(s)	Tempo de tratamento imunobiológico (em meses)	Tipo de regime antineoplásico	Sexo	Média De idade (anos)	Pré ou Pós Menopausa	Estágio Clínico Tumor	Revista em que foi publicação
2018	Revisão sistemática da Literatura (1-a,2-a/2-a, 3a)	Ipilimumab, Rituximab, Denosumab, Nivolumab	25 meses	Quimioterapia radioterapia	e F e M	59,19	*	III, IV	Journal Supportive Care Cancer
2018	Estudo observacional transversal (1-b,4-b)	Denosumabe e Bevacizumabe	1 mês	Quimioterapia	F	63,8	Pós-menopausa	IV	Journal of Bone Oncology
2017	Revisão de literatura (1-a,3-a;3-c;6-a; 6-b/1-a)	Trastuzumabe	*	Quimioterapia*	F	40	Pré-menopausa	IV	Updates in Surgery
2016	Revisão de Literatura (1-b;3-a, 3-b, 3-c;4-a; 6-a, 6-b/1-c; 3-a)	Trastuzumab e Pertuzumabe	*	Quimioterapia, quimioterapia neoadjuvante Radioterapia*	F e	44	Pré- menopausa	I	The Journal of nuclear Medicine
2016	Revisão de Literatura (1-a, 1-b,1-c; 3-b, 3-c;6-b/1-b;3-a)	Denosumabe, Bevacizumabe	*	Quimioterapia*	F e M	*	*	I	Dentistry Journal
2018	Revisão da Literatura (1-b; 4-a; 1-a/3-a)	Tremelimumab, Ipilimumab, Avelumab, Atezolizumab, Pembrolizumab, Trastuzumab	8,3 meses	Quimioterapia Quimioterapia Neoadjuvante	e F	*	*	I, III, IV	Clinical Cancer Research

Tabela 3. Continuação

2015	Revisão da Literatura (1-a, 1-b, 1-e; 4-a/1-b)		8,5 meses	Radioterapia	F e M	*	*	III, IV	Support Care Cancer
2019	Relato de Caso (1-c, 3-b,3-c,3-d/1-a; 3-a)	*	*	Quimioterapia metronômica	F	58	Pós-menopausa	III, IV	Medicine Baltimore
2018	Estudo Longitudinal Retrospectivo (1-b, 1-c; 3-a, 3-b,3-c; 4-a; 6-b/1-b; 3-a; 6-a)	Pembrolizumabe Nivolumabe	*	Imunoterapia apenas	F e M	62	*	I, II, III	Targeted Oncology
2018	Relato de caso (1-e; 6-a, 6-b/3-a)	Avelumabe	12 meses	Quimioterapia	F	48	*	III	Medical Oncology
2019	Estudo longitudinal (1-a, 1-b,1-c;3-a, 3-b,3-c, 3-d; 6-a e 6-b/1-a,1-b; 3-a) prospectivo	Trastuzumabe	24 meses	Quimioterapia Neoadjuvante Hormônio terapia	F e	*	Pré e pós-menopausa	III, IV	The Breast
2018	Estudo randomizado simples-cego (1-a;3-c/1-e;3-a)	Trastuzumabe e Pertuzumabe	12 meses	Quimioterapia Radioterapia hormônio terapia*	F e	51	*	I, II, III, IV	Clinical Immunology
2018	Estudo de coorte (1-a, 1-c; 3-a,3-b, 3-c/1-a, 1-c; 3-a,3-b, 3-c)	Trastuzumabe	*	Quimioterapia Adjuvante imunoterapia	F e	53	*	III	Breast Journal
2018	Relato de caso (1-a/3-a)	Pembrolizumabe	20 meses	Quimioterapia	F	49	*	III	Nature Medicine
2018	Estudo transversal (1-a,1-c;3-c/1-d; 3-a)	Trastuzumabe	4 meses aproximadamente	Quimioterapia neoadjuvante Radioterapia	F e	53	*	I, II, III, IV	Breast Cancer Research
2018	estudo duplo cego randomizado (1-c, 2-a;3-b, 3-c; 6-b/1-a, 1-d; 2-a; 3-a; 6-a)	Trastuzumabe	*	Quimioterapia Adjuvante radioterapia *	F e	59	*	I, II	European Journal of Surgical Oncology
2019	Relato de Caso (1-b, 1-c;3-c; 6-b/1-d)	Pembrolizumabe e Atezolizumabe	24 meses	Quimioterapia metronômica	F e	60	Pós-menopausa	III	Medicine Baltimore

Tabela 3. Continuação

					quimioterapia sequencial						
2018	Revisão da Literatura (1-a, 1-b,1-e; 3-c; 4- a;6-a/1-b; 3-a)	Pertuzumabe e Trastuzumabe	36 meses		Quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante*	F	48	*		I, II	Journal of Gynecologic Oncology
2018	Relato de Caso (1-a; 3- b, 3-c;6-a/5-a)	Trastuzumab, Pembrolizumab, Utomilumabe e Denosumabe	23 meses		Quimioterapia e Hormonioterapia	F	44		pós-menopausa	IV	Journal of Vascular and Interventional Radiology
2017	Estudo longitudinal retrospectivo (1-a,1-b; 5-a/1-b, 1-c)	Trastuzumabe	12 meses		Quimioterapia Neoadjuvante - e Radioterapia	F	56		pré e pós- menopausa	I, II	BMC Cancer
2017	Estudo piloto (1-a,1- c;3-a, 3-b, 3-c; 6-a/ 1- a,1-c; 3-a)	Trastuzumabe	6 meses		Quimioterapia Radioterapia*	e F	48,5		Pré e pós- menopausa	II, III	Journal for ImmunoTherapy of Cancer
2017	Estudo de coorte (1-a; 3-c; 6-b/ 1-d; 3-a)	Trastuzumabe	12 meses		Radioterapia, quimioterapia, quimioterapia adjuvante	F	52,59	*		I	Scientific Reports
2018	Estudo retrospectivo (1-c;3-b,3-c; 4-b;5-b; 6-a/ 1-e; 3-a)	Trastuzumabe	*		Quimioterapia adjuvante, Quimioterapia neoadjuvante e Radioterapia	F	52,8	*		I, II, III, IV	Breast Cancer Research and Treatment
2017	Estudo retrospectivo (1-a,1-c; 3-a, 3-c/ 1-d; 3-a)	Trastuzumabe	*		Quimioterapia e quimioterapia adjuvante	F	60	*		I	Pathology - Research and Practice
2018	Estudo prospectivo (3- b, 3-c/ 1-b)	Fresolimumabe, Bevacizumabe, Pembrolizumabe, Trastuzumabe	20 meses		Quimioterapia	F	56,3		pós-menopausa	III, IV	Breast Cancer Research and Treatment

Tabela 3. Continuação

2017	Revisão de Literatura (1-a, 1-b; 4-a/ 1-b, 1-d;3-a)	Trastuzumabe, Pertuzumabe, Margetuximabe	13 meses	Quimioterapia Neoadjuvante*	F	*	*	II, III	Cancer Reviews	Treatment
2018	Estudo retrospectivo (3-c/ 1-d;3-a)	Trastuzumabe Pertuzumabe	15 meses	Quimioterapia radioterapia*	e	F	58	*	I, II, III, IV	Spine
2017	Segunda fase de um estudo Experimental (1-a/n)	Pembrolizumabe	7 meses	Quimioterapia	F e M	55	*	IV	British Journal of Cancer	
2017	Estudo experimental (1-a/1-e)	Trastuzumabe	12 meses	Quimioterapia radioterapia*	e	F	47	*	I	Annals of Surgical Oncology
2017	Estudo observacional retrospectivo (1-a, 1- e/n)	O Muromonabe CD3 (Orthoclone®-OKT3)	120 meses	Quimioterapia*	F e M	58	*	IV	Immunology Letters	
2017	Relato de casos (1-b, 5-b/1-b)	Rituximabe	36 meses	Quimioterapia Radioterapia	e	F e M	69	*	I, II	Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia
2016	Estudo simples cego- randomizado (1-a, 1-b; 3-c;5-a/ 1-b, 2-a; 6-a)	Trastuzumabe	60 meses	Quimioterapia Radioterapia *	e	F e M	49,5	*	I, II, III, IV	Oncotarget
2017	Estudo de fase II de braço único, em duas etapas (1-b, 1-c; 3-b, 3-c/ 1-a; 1-b, 1-d)	Bevacizumabe, Onartuzumabe	18 meses	Quimioterapia Radioterapia*	e	F	50	*	I, IV	The Oncologist
2016	Estudo simples-cego randomizado (1-a,1- b;2-a;3-b,3-c;6-b/ 1- a,1-b;2-a;3-a;6-a)	Trastuzumabe	6 meses	Quimioterapia Radioterapia*	e	F e M	49	*	I, II, III, IV	Annals of Oncology: official journal of European Society for Medical Oncology
2016	Estudo de fase Ib não randomizado multicoorte (n/ 1-d; 5- a)	Pembrolizumabe	10 meses	Quimioterapia Adjuvante Neoadjuvante.	e	F	50,5	*	IV	Journal of Clinical Oncology

Tabela 3. Continuação

2016	Estudo Multicêntrico de Cohort fase I (1-a; 3-c/ 1-d)	Trastuzumabe	3,5 meses	Quimioterapia Adjuvante e Radioterapia regional	F	50,33	*	II, III	Breast Cancer Research and Tratament
2016	Relato de caso (1-a, 1-b, 1-e; 3-a, 3-c; 6-a/ 3-a)	Pembrolizumabe e Trastuzumabe	0.75 meses	Quimioterapia Adjuvante	F	56	Pós-menopausa	IV	International Journal of Cardiology
2016	Relato de caso (1-a, 1-e; 4-b; 6-a/n)	Pertuzumabe e trastuzumabe	1 mês	Quimioterapia*	F	38	*	IV	Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice
2016	Ensaio clínico de segurança de fase I / II de rótulo aberto (1-e; 3-c/ 1-d; 3-a)	Trastuzumabe	24 meses	Quimioterapia Adjuvante*	F	53	*	I, II, III	International Journal of Oncology
2015	Revisão da Literatura (1-a, 1-e; 3-a, 3-c; 6-a/ 1-d; 3-a)	Trastuzumabe	12 meses	Radioterapia tratamento neoadjuvante utilizando moduladores hormonais como	e F	57	Pós-menopausa	I, II, III, IV	Hong Kong Medical Journal
2015	Estudo observacional prospectivo (5-a/n)	Trastuzumabe	31 meses	Quimioterapia padrão, quimioterapia adjuvante e radioterapia adjuvante	M	65	*	I, II, III, IV	The Oncologist
2016	Estudo prospectivo (1-a, 1-c; 3-b, 3-c; 6-b/ 1-a, 1-d; 5-a)	Bevacizumabe	11,2 meses	Quimioterapia Adjuvante e Neoadjuvante	F	41,5	pré e pós-menopausa	I, II, III, IV	Clinical and Translational Oncology
2016	Estudo clínico de fase I / II (1-a; 3-c/ 1-b, 1-c, 1-d; 5-a)	Trastuzumabe	24 meses	Quimioterapia*	F	60,5	*	I, II, III, IV	Breast Cancer Research and Treatment

Tabela 3. Continuação

2013	Estudo multicêntrico randomizado (1-a, 1-c; 3-c; 6-b/ 1-a, 1-b; 2-a)	Trastuzumabe		4 meses	Quimioterapia quimioterapia adjuvante.	e	F	50,7	*		I, II, III, IV	Vaccine
2014	Estudo Clínico de fase I/ II (1-a, 1-b, 3-b/ 1-a,1-b)	Trastuzumabe		60 meses	Quimioterapia, quimioterapia adjuvante radioterapia*		F	55	*		I, II, III, IV	Annals of oncology
2014	Estudo Clínico de fase II (1-a, 1-e; 4-b;5-b, 6-b/ 1-d)	Trastuzumabe Bevacizumabe	e	35 meses	Quimioterapia e Terapia hormonal		F	57	*		IV	Breast Cancer Research
2012	Revisão Sistemática da Literatura (1-a, 1-e; 3-c;5-b;6-a/ 1-a,1-d)	Trastuzumabe		12 meses	Radioterapia, Terapia endócrina adjuvante		F	55,5		Pós-menopausa	I, II, III, IV	Cancer
2011	Relato de Caso (1-a, 1-b,1-e;3-c;5-b; 6-a, 6-b/ 1-b, 1-e)	Trastuzumabe		60 meses	Radioterapia quimioterapia adjuvante hormonioterapia	e	F	77		Pós-menopausa	I	International Archives of Allergy and Immunology
2011	Revisão de Literatura (6-b/1-d)	Trastuzumabe		12 meses	Radioterapia, quimioterapia neoadjuvante quimioterapia adjuvante		F	58,3	*		I, II, III	Clinical Breast Cancer
2011	Estudo randomizado fase II (6-b/1-d)	Trastuzumabe		18,3 meses	Quimioterapia imunioterapia	e	F	50		pré e pós-menopausa	IV	Clinical Breast Cancer
2010	Estudo piloto- ensaio clínico (1-a, 1-e;3-c; 4-b;6-b/ 1-d; 3-a)	Trastuzumabe Bevacizumabe	e	6,5 meses	Quimioterapia ,Hormônioterapia		F	57,5	*		IV	Journal of Translational Medicine
2011	Relato de caso (1-a, 1-b, 1-e; 3-a,3-b,3-c; 4-a;6-a/ 1-a, 1-b)	Rituximabe		*	Quimioterapia* Radioterapia	e	M	62	*		II	Medical Oncology
2017	Estudo de coorte (6-b/1-d)	Denosumabe		30 meses	Quimioterapia terapia endócrina*		F	62,8		pré e pós-menopausa	III, IV	European Journal of Cancer

Tabela 3. Continuação

2018	Estudo Observacional retrospectivo (1-a;4-a;6-b/1-b)	Denosumabe	36 meses	Quimioterapia*	F e M	63	*	I	Oral Surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology
2017	Estudo coorte (1-a;4-b;6-b/n)	Denosumabe		Quimioterapia*	F	68,5	*	II, III	Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery
2018	Relato de Caso (1-a,1-b,1-e; 6-b/n)	Denosumabe	36 meses	Quimioterapia*	F	83	Pós-menopausa	*	Journal of Oral & Maxillofacial Research
2015	Estudo duplo cego randomizado (n/1-d;5-a)	Denosumabe	36 meses	Quimioterapia adjuvante e quimioterapia neoadjuvante	F	64	Pós-menopausa	I, II, III, IV	The Lancet
2019	Estudo Observacional retrospectivo (1-a,1-b, 1-c/1-b)	Denosumabe Bavacizumabe	*	*	F e M	71	*	*	Clinical Oral Investigations
2018	Estudo observacional prospectivo (1-a,1-e,3-c,6-b/1-a,5-a)	Denosumabe	24 meses	*	F e M	71.8	*	*	Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery
2018	Estudo de coorte prospectivo (1-a,6-a, 6-b/1-b,5-a)	Denosumabe	15.8meses	*	F e M	68.3		III e IV	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology
2018	Estudo observacional Retrospectivo (1-a, 3-c, 4-a/3-a)	Denosumabe Bevacizumabe Impalumabe	*	*	F e M	*	*	*	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology
2018	Relato de caso (1-a, 1-e/1-a, 1-d)	Denosumabe	33 meses	Hormonioterapia	F	75	Pos-menopausa	IV	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
2018	Revisao daLiteratura (1-a,3-a,3-c,6-a/1-a)	Bevacizumab	116 meses	Quimioterapia, Hormonioterapia	F e M	59	*	III e IV	BioMed Research International
2018	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a, 1-c,1-e, 3-b, 3-c, 6-b/1-a, 3-a)	Denosumabe	38 meses	*	F e M	70	*	III e IV	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology

Tabela 3. Continuação

2019	Relato de caso (1-a, 1-c, 3-b, 3-c, 4-a/ 1-a, 3-a)	Denosumabe	28.5 meses	Quimioterapia*	F e M	72	Pos-menopausa	III e IV	Oral Disiases
2018	Estudo observacional Retrospectivo (1-a/3-a)	Denosumabe	19 meses	Quimioterapia*	F e M	70	*	*	Journal of Cranio- Maxillofacial Surgery
2018	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a, 3-c/1-a)	Trastuzumabe, Blitnatumoabe, Bevacizumabe, Cetuximabe Denozumabe	51 meses	Quimioterapia	F e M	67	*	*	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology
2018	Estudo Randomizado Simples cego (1-a/*)	Denosumabe	6 meses	*	F e M	74.7	*	*	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology
2017	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a, 1-c, 3-a, 3-c/1-a)	Denosumabe	*	*	F e M	68.6	*	*	Journal of Cranio- Maxillofacial Surgery
2016	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a, 3-c, 6-b/1-a)	Denosumabe	*	*	F e M	60.5	*	III e IV	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology
2019	Estudo de caso ontrole (1-a, 1-c, 3-b, 3-c, 4-a/1- a)	Denosumabe	*	Quimioterapia*	F e M	69.4	*	*	Oral Diseases
2019	Estudo de coorte (1-a, 1-c, 3-c/1-a)	Denosumabe	34 meses	*	F e M	68.9	*	*	Journal of Cranio- Maxillofacial Surgery
2018	Estudo Transversal (1-a, 1-c, 3-b, 3-c/1-a)	Denosumabe	*	*	F e M	70.1	*	III e IV	The Journal of Craniofacial Surgery
2018	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a, 1- e, 3-c/1-a)	Denosumabe	41.28 meses	*	Fe M	76.4	*	*	Dentomaxillofacial Radiology
2017	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a, 3-b, 3-c/ 1-a, 3-a, 6-a, 6-b)	Denosumabe	*	Quimioterapia Radioterapia*	e F e M	69.9	*	*	Journal of Cranio- Maxillofacial Surgery

Tabela 3. Continuação

2016	Estudo Observacional Prospectivo (1-a, 1-c, 3-b,3-c, 6-b/1-a)	Denosumabe	*	Quimioterapia*	F e M	68.5	*	III e IV	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
2015	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a, 3-c/1-a)	Denosumabe	60 meses	*	Fe M	55	*	III e IV	The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
2018	Relato de Caso (1ª/1-a)	Denosumabe	10 meses	Quimioterapia*	F	62	Pos-menopausa	IV	Journal of Oral Science
2016	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a, 3-c/1-a)	Denosumabe	47 meses	Quimioterapia	F e M	64			Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
2018	Estudo de coorte (1-a, 3-c/1-a)	Denosumabe	50.37 meses	*	F e M	66.25	*	*	Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery
2018	Estudo Clínico Fase I (1-a, 3-b, 3-c, 4-a/1-a)	Denosumabe	*	Quimioterapia*	F e M	73	*	*	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology
2016	Relato de caso (1-a, 3-c/*)	Bevacizumabe Denosumabe	7meses	Hormonioterapia	F e M	56.5	Pos-menopausa	III e IV	Brazilian Dental Journal (Extraído da Sielo)
2018	Estudo Observacional Prospectivo (1-a, 3-b, 3-c, 6-a, 6-b/1-a, 3-a)	Denosumabe	*	*	F e M	72.14	*	*	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
2017	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a, 3-a, 3-c, 4-a, 6-a, 6-b/1-a)	Denosumabe	24 meses	*	F e M	70	*	III e IV	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
2017	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a, 3-c, 6-a/1-a, 5-a)	Denosumabe	54.25 meses	*	F e M	68.25	*	*	Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery

Tabela 3. Continuação

2015	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a, 3-c, 4-b, 6-a, 5-b, 6-b/1-a)	Denosumabe	18.4 meses	*	F e M	68.9	*	*	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
2018	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a, 3-c/1-a)	Denosumabe	12.19 meses	*	M	62	*	*	Supportive Care in Cancer Journal
2015	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a/*)	Denosumabe	13 meses	Quimioterapia*	F e M	60.5	*	III e IV	Biological and Pharmaceutical Bulletin
2017	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a, 3-c/*)	Denosumabe	10 meses	*	F e M	69.3	*	*	Clinical Oral Investigation
2017	Estudo Observacional Prospectivo (1-a, 1-e, 3-b, 3-c, 6-b/*)	Denosumabe	*	*	F e M	71.9	*	*	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology
2018	Revisão Sistemática Literária (1-a, 6-a, 6-b/*)	Bevacizumabe Denosumabe	27 meses	Quimioterapia	F e M	62.5	Pos-menopausa	III e IV	Biomed Research International
2017	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a, 3-c/1-a, 5-a)	Denosumabe	8.5 meses	*	F e M	65.8	*	III e IV	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
2016	Estudo de Coorte (1-a, 3-c/1-a)	Denosumabe	46.3 meses	*	F e M	71.4	*	III e IV	Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery
2017	Relato de Caso (6-a/1-a)	Denosumabe	8 meses	Quimioterapia*	F	68	Pos-menopausa	III	Journal of Palliative Medicine
2017	Estudo Observacional Retrospectivo (1-a, 3-b, 3-c/1-a)	Denosumabe	*	*	F e M	72.1	*	III e IV	Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery
2017	Estudo Randomizado (1-a, 3-a, 3-c/1-a, 5-a)	Denosumabe	47.3 meses	*	F e M	71.8	*	*	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Tabela 3. Continuação

2017	Estudo Piloto (1-a, 1-e, 6-a, 6-b/ 1-a, 3-a)	Denosumabe	30 meses	*	F e M	69.3	Pos-menopausa	IV	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
2019	Relato de caso (1-a, 5-b, 6-a/ 1-a, 3-a)	Denosumabe	6 meses	*	F e M	69	*	II, III	In Vivo
2017	Relato de Caso	Denosumabe	5 meses	Quimioterapia, Hormonioterapia	F	65.75	Pos-menopausa	III, IV	British dental jornal
2010	Revisao de Literatura (1-a, 1-b/1-b)	Bevacizumabe Denosumabe	*	Quimioterapia	*	*	*	III e IV	Supportive and Palliative Care
2011	Revisão Sitematica da Literatura (6-a, 6-b/*)	Denosumabe	*	Quimioterapia, Hormonioterapia	F	52	Pre e pos- menopausa	I, II, III	Breast cancer (Dove Medical Press)
2012	Revisão de Literatura (1-a/1-d)	Denosumabe	20.6 meses	Quimioterapia	F	*	Pos-menopausa	I	Therapeutic Advances in Urology
2014	Revisão da Literatura (1-a/*)	Denosumabe, Bevacizumabe	*	Quimioterapia	F	*	*	III, IV	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery
2013	Revisão da Literatura (1-a, 3-b, 3-c/ 1-a, 3-a)	Trastuzumabe Pertuzumabe	*	Quimioterapia	F e M	53.55	*	*	American Journal of Roentgenology
2013	Revisão Sistemática da Literatura com Metanálise (1-a/*)	Denosumabe	20.6 meses	Quimioterapia	*	58.8	*	III, IV	Cancer Treatment Reviews
2018	Revisão da literatura (1-a/*)	Denosumabe	43 meses	Quimioterapia	F e M	68.5	Pos-menopausa	III, IV	Cancer Treatment Reviews
2017	Revisão da Literatura (1-a, 1-b, 4-a/*)	Cetuximabe Panitumumabe Trastuzumabe Bevacizumabe Nivolumabe PembrolizumabAtez olizumabe Ramucirumabe Denosumabe	*	Quimioterapia, Radioterapia	*	*	*	III, IV	Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer

2018	Revisão Sistemática da Literatura (1-a,3-b, 3-c/*)	Denosumabe Trastuzumabe Bavacizumabe	*	Quimioterapia, Hormonioterapia	F e M	65.3	*	I, II	Oral diseases
2009	Revisão da Literatura (1-e/3-a)	Trastuzumabe Bevacizumabe Cetuximabe	11.6 meses	Hormonioterapia, Quimioterapia	F	*	Pre e pos- menopausa	IV	Annals of Oncology
2012	Revisão da Literatura (1-a,4-a/1-b)	Denosumabe	24 meses	Quimioterapia	F	*	Pos-menopausa	III,IV	Expert review of clinical pharmacology

*: Não específica; F: feminino; M: masculino; n = sem falhas

Apendice 5.

Tabela 4. Manifestações orais citadas nos estudos.

Nome do artigo	Ano de publicação	Imunobiológico Utilizado	Uso concomitante com outro antireabsortivo	Manifestação encontrada	Houve participação do CD	Orientação de Cuidado oral (sim/não)	N de pacientes com MO
Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review ⁽⁴⁵⁾	2018	Ipilimumabe, Rituximabe, Denosumabe, Nivolumabe	Ácido Zolendronico e Alendronato	Mucosite I e II/ ONM/ disfagia/ paresetesia/ mobilidade dental/ eritema/dor/ lesão oral	Não	Não	42
Bone-targeted agent treatment patterns and the impact of bone metastases on patients with advanced breast cancer in real-world practice in six European countries ⁽²⁸⁾	2018	Denosumabe, Becavizumabe	Ácido Zolendronico	ONM/Dor/ lesão oral	Não	Não	8
Prevalence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Breast Cancer, Prostate Cancer, and Multiple Myeloma ⁽⁴⁶⁾	2016	Denosumabe, Bevacizumabe	Ácido Zolendronico, Pamidronato, Alendronato, Ácido risedronico	ONM	Sim	Sim	348
Pain outcomes in patients with bone metastases from advanced cancer: assessment and management with bone-targeting agents ⁽⁴⁷⁾	2015	Denosumabe	Ácido Zolendronico	Dor, Metástase	Sim	Sim	380
Can we cure stageIV triple-negative breast carcinoma?: Another case report of long-term survival(7 years) ⁽¹⁰⁾	2019	Pembrolizumab e Atezolizumab	Ácido zolendronico	Mucosite grau II/ ONM	Não	Não	1

Tabela 4. Continuação

Serial immunological parameters in a phase II trial of exemestane and low-dose oral cyclophosphamide in advanced hormone receptorpositive breast cancer ⁽⁴⁸⁾	2018	Fresolimumabe (teste), Bevacizumabe, Pembrolizumabe, Trastuzumabe	*	*	Sim	Sim	*	
A phase Ib study of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with advanced cancer (PembroPlus) ⁽⁴⁹⁾	2017	Pembrolizumab	*	Mucosite grau I e II/Disgeusia	Não	Não	3(mucosite)/ (disgeusia)	2
Phase II and Biomarker Study of Cabozantinib in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Patients ⁽⁵⁰⁾	2017	Bevacizumabe, Onartuzumabe	*	Mucosite grau I e II/ Disgeusia	Não	Não	13(mucosite)/7 (disgeusia)	
Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study ⁽⁵¹⁾	2016	Pembrolizumabe	*	Eritema	Não	Não	2	
Prospective study of cyclophosphamide, thiotepa, carboplatin combined with adoptive DC-CIK followed by metronomic cyclophosphamide therapy as salvage treatment for triple negative metastatic breast cancers patients (aged <45) ⁽⁵²⁾	2016	Bevacizumabe	*	Mucosite I e II	Não	Não	17	
Feasibility study of personalized peptide vaccination for metastatic recurrent triple-negative breast cancer patients ⁽⁵³⁾	2014	Trastuzumabe e Bevacizumabe	*	Mucosite I e II/ Disgeusia	Não	Não	1(mucosite)/ (disgeusia)	1
Replacing zoledronic acid with denosumab is a risk factor for developing osteonecrosis of the jaw ⁽⁵⁴⁾	2018	Denosumabe	Ácido Zoledrônico	ONM	Sim	Sim	10	
Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ) ⁽⁵⁵⁾	2017	Denosumabe, Pertuzumabe, Trastuzumabe	*	ONM, lesão oral, mobilidade dental, dor, DP	Sim	Sim	9	
Denosumab Related Osteonecrosis of Jaw: a Case Report ⁽⁵⁶⁾	2018	Denosumabe	Alendronato	ONM, DP, dor	Sim	Sim	1	
Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial ⁽⁵⁷⁾	2015	Denosumabe	*	Problemas dentais*	Não	Não	35	
Microbial Diversity in Infections of Patients With Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw ⁽⁵⁸⁾	2020	Denosumabe e Bevacizumabe	Ac.Zoledronico, Resodronato, ibadronato, pamidronato, Alendronato	MRONJ/ONM	Sim	Sim	21	

Tabela 4. Continuação

	1 9							
Treatment of Pathologic Fractures of the Mandible in Stage III Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw- An Observational Study ⁽⁵⁹⁾	2018	Denosumabe	Alendronato e Ac. Residronico	MRONJ,metastase, dor	Sim	Sim	13	
Prevalence, Initiating Factor, and Treatment Outcome of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-A 4-year Prospective Study ⁽⁶⁰⁾	2018	Denosumabe	Alendronato, Residronico, Zolendronico	MRONJ, DP, dor	Sim	Sim	41	
Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial sloan kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention ⁽⁶¹⁾	2018	DenosumabeBevacizumabe, Impalumabe	Ác.Zolendronico,Pamidronato, Sinutinibe	MRONJ/ONM	Sim	Sim	149	
Use of Leukocyte- And Platelet-Rich Fibrin in the	2018	Denosumabe	Ac. Zolendronico	MRONJ	Sim	Sim	2	
Tabela 4. Continuação								
Osteonecrosis of the Jaw Associated With Antiangiogenics in Antiresorptive-Naïve Patient: A Comprehensive Review of the Literature ⁽⁶³⁾	2018	Bevacizumab	sunitinibe, cabozaznitibe,sorafenibe, tensiolimus, everolimus, desatinibe, imatinibe	Edema, mobilidade dental, dor, DP, parestesia, MRONJ	Sim	Sim	35	
Radiographic Predictors of Bone Exposure in Patients With Stage 0 Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws ⁽⁶⁴⁾	2018	Denosumabe	Bifisfonato*	Dor, eritema, Edema, MRONJ	Sim	Sim	13	
Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Upper Jaw: Case Series ⁽⁶⁵⁾	2019	Denosumabe	Ac. Zolendronico, ibadronato, pamidronato	MRONJ, DP	Sim	Sim	72	
Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated With Denosumab: A Multicenter Case Series ⁽⁶⁶⁾	2018	Denosumabe	Ac. Zolendronico, Pamidronato, lbadronato, Alendronato	MRONJ, DP	Sim	Sim	63	
Medication Related Osteonecrosis of the Jaws Associated With Targeted Therapy as Monotherapy and in Combination With Antiresorptives. A Report of 7 Cases From the Copenhagen Cohort ⁽⁶⁷⁾	2018	Trastuzumabe, Blitnatumoabe, Bevacizumabe, Cetuximabe Denosumabe e	Sunitinibe Everolimus Pazopanibe Erlotinibe Afatinib Ácido zolendrônico Pamidronato Alendronato	Dor,ONJ	Sim	Sim	7	

Tabela 4. Continuação

Can Platelet-Rich Fibrin Improve Healing After Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Pilot Study ⁽⁶⁸⁾	2018	Denosumabe	Ac. Zolendronico	Edema, Dor	MRONJ,	Sim	Sim	7
The Impact of Surgical Intervention and Antibiotics on MRONJ Stage II and III - Retrospective Study ⁽⁶⁹⁾	2017	Denosumabe	Ac. Zolendronico, Pamidronato, Ibadronato, Alendronato, Clodronato	MRONJ		Sim	Sim	48
Pentoxifylline and Tocopherol in the Management of Cancer Patients With Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: An Observational Retrospective Study of Initial Case Series ⁽⁷⁰⁾	2016	Denosumabe	Ac. Zolendronico	Dor, ONM		Sim	Sim	4
Systemic Comorbidities Are Associated With Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Case-control Study ⁽⁷¹⁾	2019	Denosumabe	Ac. Zolendronico, Alendronao, Pamidronato, Rsidronato	MRONJ		Sim	Sim	68
Is the Conservative Non-Surgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw an Appropriate Treatment Option for Early Stages? A Long-Term Single-Center Cohort Study ⁽⁷²⁾	2019	Denosumabe	Ac. Zolendronico	Metastase bucal, MRONJ		Sim	Sim	63
Cross-Sectional Study of Four Serological Bone Turnover Markers for the Risk Assessment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw ⁽⁷³⁾	2018	Denosumabe	Ac. Zolendronico, Ibadronato, Residronato	MRONJ		Não	Sim	20
CT Imaging Features of Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the jaw/medication-related Osteonecrosis of the Jaw ⁽⁷⁴⁾	2018	Denosumabe	Alendronato, Ac. Zoledronico, Risedronato, Minodronato	MRONJ, edema		Não	Sim	74
Osteoradionecrosis and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Similarities and Differences ⁽⁷⁵⁾	2016	Denosumabe	Ac. Zolendronico, Alendronato	MRONJ, Dor		Sim	Sim	28
Declining Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer ⁽⁷⁶⁾	2015	Denosumabe	Ac. Zolendronico, Pamidronato	MRONJ		Sim	Sim	34
Successful Conservative Treatment of Jaw Osteonecrosis Caused by Denosumab in Patients With Multiple Bone Metastasis ⁽⁷⁷⁾	2018	Denosumabe	Ac. Zolendronico	ONJ, DP, mobilidade dental, dor		Sim	Sim	1
Does Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomograph With Computed Tomography Facilitate Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? ⁽⁷⁸⁾	2016	Denosumabe	Ac. Zolendronico, Pamidronato	MRONJ, DP, dor		Sim	Sim	17

Tabela 4. Continuação

Double-layer Closure Techniques After Bone Surgery of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - A Single Center Cohort Study ⁽⁷⁹⁾	2018	Denosumabe	Bisfosfonatos*	MRONJ	Sim	Sim	33
Microbial Population Changes in Patients With Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Treated With Systemic Antibiotics ⁽⁸⁰⁾	2018	Denosumabe	Bifosfonatos*	MRONJ	Sim	Sim	6
Surgery Combined With LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw: Case Report ⁽⁸¹⁾	2016	Bevacizumabe, Denosumabe	*	MRONJ, dor	Sim	Sim	1
Can Autofluorescence Guide Surgeons in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Prospective Feasibility Study ⁽⁸²⁾	2018	Denosumabe	Ac.Zolendronico,Ale ndronato	Dor, MRONJ, edema	Sim	Sim	6
Medication-related Osteonecrosis of the Jaw in Oncological Patients With Skeletal Metastases: Conservative Treatment Is Effective Up to Stage 2 ⁽⁸³⁾	2017	Denosumabe	Ac. Zolendronico, Pamidronato	Dor, MRONJ	Sim	Sim	72
Relevant Factors for Treatment Outcome and Time to Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws - A Retrospective Cohort Study ⁽⁸⁴⁾	2017	Denosumabe	Ácido zoledrônico,Ácido alendrônico,Ácido ibandrônico,Pamidronato,Sunitinibe	MRONJ, paresetesia	Sim	Sim	77
Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw ⁽⁸⁵⁾	2015	Denosumabe	Ac.Zolendronico Pamidronato	ONM	Não	Sim	234
Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated With Both Bone Resorption Inhibitors and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors ⁽⁸⁶⁾	2018	Denosumabe	Sunitinibe, Pazopanibe,Axitinibe,Sorafenibe,Vandetanibe,Regorafenibe,Tivozanibe,Zolendronato,Pamidronato	MRONJ	Sim	Sim	90
Incidence and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in Advanced Cancer Patients After Treatment With Zoledronic Acid or Denosumab: A Retrospective Cohort Study ⁽⁸⁷⁾	2015	Denosumabe	Zolendronato	MRONJ, Mobilidade dental, Dor	Sim	Sim	155
Primary Wound Closure After Tooth Extraction for Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients Under Denosumab ⁽⁸⁸⁾	2017	Denosumabe	Bifosfonatos *	MRONJ	Sim	Sim	19
Bacterial Diversity in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw ⁽⁸⁹⁾	2017	Denosumabe	Ac. Zolendronico	MRONJ	Sim	Sim	4

Tabela 4. Continuação

Microsurgical Reconstruction of the Jaws Using Vascularised Free Flap Technique in Patients with Medication-Related Osteonecrosis: A Systematic Review ⁽⁹⁰⁾	2018	Bevacizumabe, Denosumabe	Ac. Zolendronico, Pamidronato, Alendronato	MRONJ	Não	Sim	67
Surgical Resection and Vascularized Bone Reconstruction in Advanced Stage Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw ⁽⁹¹⁾	2017	Denosumabe	Zolendronato	MRONJ, dor	Não	Sim	4
Fluorescence-guided Surgery for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Prospective Cohort Study ⁽⁹²⁾	2016	Denosumabe	Zolendronato, Ibadronato Alendronato e	MRONJ	Sim	Sim	45
Selective Percutaneous Controlled Radiofrequency Thermocoagulation of the Gasserian Ganglion To Control Facial Pain Due to Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw ⁽⁹³⁾	2017	Denosumabe	Ac.Zolendronico	Dor,MRONJ, Edema	Sim	Sim	1
VitaminD(25-OHD) Deficiency May Increase the Prevalence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw ⁽⁹⁴⁾	2017	Denosumabe	Ac.Zolendronico, Ibadronato,Ac. Residonico,Pamidro nato	MRONJ, metastases bucal	Não	Sim	63
Comparison of Auto-Fluorescence and Tetracycline Fluorescence for Guided Bone Surgery of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Randomized Controlled Feasibility Study ⁽⁹⁵⁾	2017	Denosumabe	Ac.Zolendronico	MRONJ, Dor	Sim	Sim	35
Intraoral Vacuum-Assisted Closure Therapy-A Pilot Study in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw ⁽⁹⁶⁾	2017	Denosumabe	*	MRONJ	Sim	Sim	1
ACE Gene Variant Causing High Blood Pressure May Be Associated With Medication-related Jaw Osteonecrosis ⁽⁹⁷⁾	2019	Denosumabe	*	MRONJ	Não	Sim	1
Aggressive Denosumab-Related Jaw Necrosis-A Case Series ⁽⁹⁸⁾	2017	Denosumabe	Ac.Zolendronico	Dor,MRONJ, Parestesia, DP	Sim	Sim	4
Updates on osteonecrosis of the jaw ⁽⁹⁹⁾	2010	Bevacizumabe, Denosumabe	Ac.Zolendronico	ONM	Sim	Sim	*
Optimal management of bone metastases in breast cancer patients ⁽¹⁰⁰⁾	2011	Denosumabe	Pamidronato,ibandronato,ácido zoledrônico	ONM	Não	Não	*
Current approaches to bone-targeted therapy in genitourinary malignancies ⁽¹⁰¹⁾	2012	Denosumabe	Ac.Zolendronico	ONM	Não	Não	*

Tabela 4. Continuação

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update ⁽¹⁰²⁾	2014	Denosumabe, Bevacizumabe	Zolendronato, Ibadronato, Pamidronato, Sutinbe	ONM, MRONJ	Sim	Sim	*
Complications of Targeted Drug Therapies for Solid Malignancies: Manifestations and Mechanisms ⁽¹⁰³⁾	2013	Trastuzumabe, Pertuzumabe,	Laparatnibe	ONM	Não	Não	*
Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: A systematic review and meta-analysis ⁽¹⁰⁴⁾	2013	Denosumabe	Ac. Zolendronico	Dor, ONM	Não	Sim	*
Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases ⁽¹⁰⁵⁾	2018	Denosumabe	Az. Zolendronico, Pamidronato	Dor, MRONJ, mucosite oral	Sim	Sim	*
Oral Mucosal Changes Induced by Anticancer Targeted Therapies and Immune Checkpoint Inhibitors ⁽³⁷⁾	2017	Cetuximabe, Panitumumabe, Trastuzumabe, Bevacizumabe, Nivolumabe, Pembrolizumabe, Atezolizumabe, Ramucirumabe, Denosumabe	sorafenibe, Erlotinibe, Gefitinibe, Lapatinibe, Afatinibe, Dacomitinibe, Sunitinibe, Pazopanibe, Sorafenibe, Imatinibe	Mucosite, dor, eritema, estomatite, xerostomia, Disgeusia, MRONJ	Sim	Sim	*
Risk Factors for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review ⁽¹⁰⁶⁾	2018	Denosumabe, Trastuzumabe, Bevacizumabe	Ibadronato, Residronato, Ac. Zolendronico, Pamidronato, Alendronato, sutinbe	MRONJ, xerostomia	DP, Sim	Sim	979
Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer ⁽¹⁰⁷⁾	2009	Trastuzumabe, Bevacizumabe, Cetuximabe	Lapatinibe, capacetinibe, Ibadronato, Ac. Zolendronico, clodronato, Pamidronato	ONM	Não	Sim	*
Denosumab for the Treatment of Cancer Therapy-Induced Bone Loss and Prevention of Skeletal-Related Events in Patients With Solid Tumors ⁽¹⁰⁸⁾	2012	Denosumabe	Pamidronato, Ac. Zolendronico, Clodronato, Ibadronato	ONM, dor	Não	Não	*

ONM: Osteonecrose de mandíbula; DP: Doença Periodontal; CD: Cirurgião-Dentista;

*: sem especificações;

N: número de pacientes com a manifestação oral

MO: Manifestação Oral

ANEXOS

Anexo 1

Quadro 1. Critérios de MOOSE ⁽⁴³⁾

INTRODUÇÃO	CONSTA (SIM/NÃO)	NÚMERO DA PÁGINA EM QUE CONSTA A INFORMAÇÃO
Definição do problema		
Hipótese levantada		
Descrição do desfecho do estudo;		
Tipo de exposição ou intervenção utilizada		
Tipo de desenho do estudo		
População estudada		
ESTRATÉGIA DE BUSCA		
Qualificação dos pesquisadores		
Estratégias de busca incluindo o período envolvido e palavras-chaves		
Esforços que foram realizados para incluir todos os estudos disponíveis, incluindo contato com autores		
Bases de dados e registros pesquisados		
Software utilizado para as buscas com nome, versão e características especificadas; uso de busca manual (por exemplo, lista de referência dos artigos obtidos)		
Lista de citações localizadas e excluídas, incluindo justificativa		
Método de manejo de artigos publicado em outro idioma além do Inglês		
Método de manipulação de resumos e estudos não publicados		
Descrição de qualquer tipo de contato com autores		
MÉTODOS		
Descrição de relevância ou adequação dos estudos reunidos para avaliar a hipótese a ser testada		

Justificativa para a seleção e codificação de dados (por exemplo, princípios clínicos ou conveniência)		
Documentações de como os dados foram classificados e codificados (por exemplo, múltiplos avaliadores, “cegamento” e confiabilidade entre avaliadores)		
avaliação de confusão (por exemplo, comparabilidade de casos e controles em estudos quando apropriado)		
Critérios (incluso em métodos)		
Avaliação da qualidade do estudo, incluindo “cegamento” dos avaliadores e revisores do estudo		
Avaliação da heterogeneidade		
Descrição dos métodos estatísticos (por exemplo, descrição completa de fixa ou aleatória, modelos de efeitos, justificativa de se os modelos escolhidos são responsáveis por preditores dos resultados do estudo, modelos de dose-resposta, metanálise cumulativa) em quantidade suficiente detalhe para serem replicados; fornecimento de tabelas e gráficos.		
RESULTADOS		
Tabelas fornecendo informações sobre cada estudo incluído		
Resultados dos testes de sensibilidade		
Indicação dos achados estatísticos incertos		
DISCUSSÃO		
Avaliação quantitativa de viés (por exemplo viés de publicação)		

Justificativa para as exclusões realizadas (por exemplo exclusão de artigos não escritos na língua inglesa)		
Avaliação da qualidade dos estudos incluídos.		
CONCLUSÃO		
Considerações de explicações alternativas para os resultados observados		
Generalização das conclusões (ou seja, apropriado para os dados apresentados e dentro do domínio da revisão de literatura)		
Considerações para pesquisas futuras e divulgação da fonte de financiamento		

Anexo 2

Quadro 2. Critérios de Hadorn ⁽⁴⁴⁾

Variáveis	Flaws Maiores	Flaws Menores
1. Seleção de pacientes	a. Critérios diagnósticos para o câncer de mama não descritos b. Critérios de inclusão e exclusão não especificados. c. Tipo de terapia com imunobiológicos não especificado e. Estudos de coorte - grupos não tratados ao mesmo tempo.	a. Critérios diagnósticos para o uso de imunobiológico inadequadamente descrito. b. Critérios de inclusão e exclusão inadequadamente descrito. c. Os pacientes foram excluídos participação em estudos sem justificativa clara d. Exclusão do gênero masculino
2. Alocação de pacientes para grupos de tratamento	Apenas para ensaios clínicos randomizados: a. Pacientes não foram aleatoriamente atribuído a grupos. b. Pacientes que não são do sexo feminino	Apenas para ensaios clínicos randomizados: a. Pacientes não foram alocados de forma randomizada a grupos
3. Regime terapêutico	a. Não descrito b. Tempo de terapia com imunobiológicos não descrito. c. Dosagem de imunobiológicos não descritas d. Tipo de imunobiológico utilizado	a. Descrição da combinação do imunobiológico com outros agentes antiangiogênicos
4. Desenho do estudo	a. Estudos que não cumprem ou alteram o desenho descrito na metodologia. b. Fármacos foram aplicados e que não faziam parte do desenho do estudo, que pode confundir e/ou alterar resultados.	-----
5. Retiradas do Estudo	a. Razões para retiradas de pacientes não listadas. b. Resultados enviesados	a. Óbitos de pacientes
6. Compilar Resultados	a. Estudos com resultados subjetivos b. Ausência de estudo “cego”	a. Estudos duplo-cegos com falhas de delineamento