

Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy"
UNIGRANRIO

Karynna Evans Pereira Couto Gomes

Avaliação do conhecimento de médicos sobre osteonecrose dos maxilares
induzida por Bifosfonatos

Duque de Caxias

2018

Karynna Evans Pereira Couto Gomes

**Avaliação do conhecimento de médicos sobre Osteonecrose dos
maxilares induzida por Bifosfonatos**

Dissertação de mestrado apresentada à
Universidade do Grande Rio Professor José
de Souza Herdy, como requisito parcial para a
obtenção do grau de mestre em odontologia.

Área de concentração: Implantodontia

Orientador: Prof. Dr. Charles Marin

Duque de Caxias

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE/BIBLIOTECA – UNIGRANRIO

G633p Gomes, Karynna Evans Pereira Couto.

Avaliação do conhecimento de médicos sobre osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos / Karynna Evans Pereira Couto Gomes. - Duque de Caxias, 2018.

48 f.: il.; 30 cm.

Dissertação (mestrado em Odontologia com ênfase em implantodontia) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, 2018.

“Orientador: Prof. Charles Marin”.

Bibliografia: f. 41-45.

1. Odontologia. 2. Implantodontia. 3. Osteonecrose da arcada osseodentária associada a difosfonatos. I. Marin, Charles. II. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy. III. Título.

CDD – 617.6

Karynna Evans Pereira Couto Gomes

**Avaliação do conhecimento de médicos sobre Osteonecrose dos
maxilares induzida por Bifosfonatos**

Dissertação de mestrado apresentada à
Universidade do Grande Rio Professor José
de Souza Herdy, como requisito parcial para a
obtenção do grau de mestre em odontologia.

Área de concentração: Implantodontia

Orientador: Prof. Dr. Charles Marin

Aprovada em 11 de setembro de 2018

Banca Examinadora



Prof.^a Dr.^a Carina Maciel da Silva Boghossian
UNIGRANRIO – Universidade do Grande Rio



Prof. Dr. Jonathan Ribeiro da Silva
UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos



Prof. Dr. Plínio Mendês Senna
UNIGRANRIO – Universidade do Grande Rio

Aos meus pais, marido e filhas.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me permitir realizar tantos sonhos.

Aos Meus pais por sempre acreditarem em mim.

Ao Meu Marido Rafael pela paciência e apoio.

Ao Professor Charles pela disponibilidade, por todo ensinamento e pela condução deste trabalho.

Ao Professor Jonathan Ribeiro pelo incentivo neste meu caminhar.

Ao Primo Alessandro Magno pela colaboração para realização deste trabalho.

RESUMO

Os bifosfonatos são medicamentos amplamente administrados a pacientes portadores de metástases tumorais em tecido ósseo e a pacientes com osteoporose. A droga reduz a reabsorção óssea, estimula a atividade osteoblástica, assim como inibe o recrutamento e promove a apoptose de osteoclastos. A associação entre o uso dos bisfosfonatos e a osteonecrose dos maxilares tem sido relatada, principalmente, em pacientes submetidos a exodontia. O objetivo deste trabalho foi avaliar o grau de conhecimento de sobre osteonecrose dos maxilares causadas por bisfosfonatos através de um questionário contendo 10 perguntas dirigido a médicos de três hospitais federais do Estado do Rio de Janeiro. A pesquisa é um estudo descritivo e quantitativo, a amostra foi composta por 30 médicos de 11 especialidades diferentes, sendo 26,67% médicos do hospital Federal de Andaraí, 23,33% do hospital Federal Cardoso Fontes e 50% do Instituto de Traumatologia e Ortopedia (INTO). A média de anos referente ao tempo de formado dos participantes é de aproximadamente 15 anos. Quanto aos Bifosfonatos, 53% dos médicos disseram prescrever, 53,33% conhecem as complicações orais decorrentes do uso destes, 90% já fizeram atendimento a pacientes que usam ou já usaram Bifosfonatos. 73,33% responderam que indicariam cirurgia odontológica sem restrição a pacientes que fazem ou já fizeram uso de Bifosfonatos. Os resultados demonstraram que apenas metade dos médicos avaliados conheciam as alterações orais causadas pelo Bifosfonato e a maioria deles indicaria cirurgia odontológica sem restrição.

Palavras-chave: Bifosfonatos; Osteonecrose; Conhecimento.

ABSTRACT

Bisphosphonates are widely used in patients with bone metastases and osteoporosis. This medication reduces bone resorption, stimulates osteoblastic activity, and inhibits recruitment and promotes osteoclastic apoptosis. The association between bisphosphonates and maxillary bone osteonecrosis has been reported, especially after tooth extraction. The objective of this study was to evaluate the degree of physicians' knowledge about osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates. A questionnaire containing 10 questions was applied to physicians from three federal hospitals in the State of Rio de Janeiro. A descriptive and quantitative data collected from questionnaire. The sample consisted of 30 physicians from 11 different specialties, 26.67% from the Federal Hospital of Andaraí, 23.33% from the Cardoso Fontes Federal hospital and 50% from the Institute of Traumatology and Ortopedia (INTO), the average of the training in years was 15. Regarding bisphosphonates, 53% of the doctors referred regular prescription, 53.33% know the oral complications resulting from continuous use of them, 90% have already treated patients who use or have already used bisphosphonates. 73.33% answered that they would indicate unrestricted dental surgery for patients who have or have already used bisphosphonates. The results showed that only half of the evaluated physicians were aware of the oral problems caused by bisphosphonate and most of them would indicate unrestricted dental surgery.

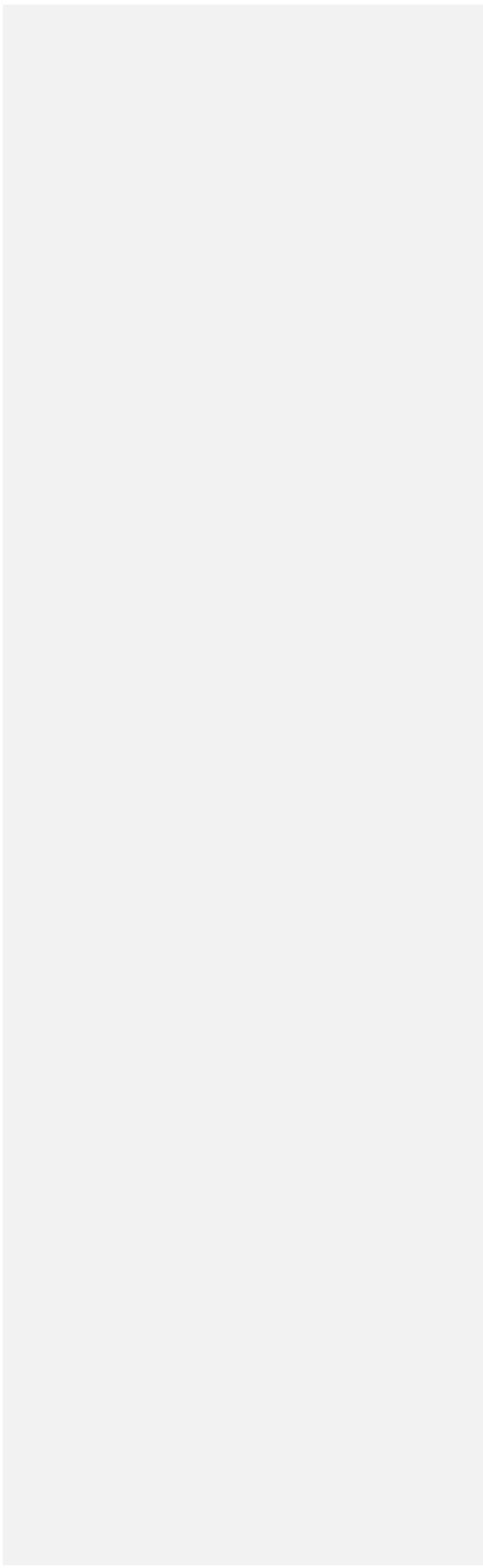
Key words: Bisphosphonates; Osteonecrosis; Knowledge.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estrutura química dos bifosfonatos.....	18
Figura 2 – Classificação da BRONJ	28
Figura 3. Respostas dos médicos para a Questão 1 “Você sabe o que são bisfosfonatos?”	34
Figura 4. Respostas dos médicos para a Questão “Você conhece as drogas que fazem parte do grupo dos bifosfonatos?”.....	35
Figura 5. Respostas dos médicos para a Questão “Você conhece as indicações do uso terapêutico dos bisfosfonatos?”	35
Figura 6. Respostas dos médicos para a Questão “Você conhece as complicações orais decorrentes do uso de Bifosfonatos?”	35
Figura 7. Respostas dos médicos para a Questão “Você já fez atendimento de pacientes que fazem ou fizeram uso de Bifosfonatos?”	36
Figura 8. Respostas dos médicos para a Questão” Você já atendeu pacientes com lesões relacionadas ao uso de Bifosfonatos?”	36
Figura 9. Respostas dos médicos para a Questão” Você faz prescrição de Bifosfonato?”	36
Figura 10 – Via de administração utilizada pelos médicos que prescrevem os BFs.....	37
Figura 11. Respostas dos médicos para a Questão” Você indicaria o atendimento de pacientes que já fizeram uso de Bifosfonatos para cirurgia odontológica?”	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil Profissional dos participantes..... 34



LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURA

AACOM – Associação Americana de cirurgia Oral e Maxilofacial

ATP – Adenosina Trifosfato

BF's – Bifosfonatos

BF – Bifosfonato

BRONJ – Bisphosphonate-related Osteonecrosis of Jaw

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

FPP – Farnesil Difosfato

GGPP – Geranylgeranyl Pirofosfato Cl – Cloro

GTP – Guanosina Trifosfato

IPP – Isopentenil Difosfato

MM – Mieloma Múltiplo

NFM – Necrose Fosforosa dos Maxilares

OH – Hidroxila

ONJ – Osteonecrose da Mandíbula

PRP – Plasma Rico em Plaquetas

PTH – Hormônio da Paratireóide

RNA - Ácido Ribonucleico

TC – Tomografia Computadorizada

VEGF – Fator de Crescimento endotelial Vascular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 – BIFOSFONATOS	16
2.1.1 - O que são?	16
2.1.2 - Histórico	16
2.1.3 - Estrutura química	17
2.1.4 – Farmacologia e Apresentação	19
2.1.5 – Mecanismo de Ação	19
2.1.6 - Indicações terapêuticas	21
2.1.6.1 - Metástases ósseas	21
2.1.6.2 – Mieloma Múltiplo	21
2.1.6.3 – Doença de Paget	22
2.1.6.4 – Osteoporose.....	22
2.2 – Osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonato.....	23
2.2.1 – Etiopatogenia	24
2.2.1.1 Supressão da remodelação óssea.....	24
2.2.1.2 Eliminação do osteócito.....	24
2.2.1.3 Fator antiangiogênico dos BF's.....	25
2.2.1.4 Infecção.....	25
2.2.2 - Relação de dose versus tempo de exposição	26
2.2.3 – Suscetibilidade da maxila e mandíbula.....	26
2.2.4 - Aspecto clínico	27
2.2.5 - Aspecto imaginológico	27

2.2.6 - Tratamento.....	28
3.0 OBJETIVO	30
4.0 MATERIAIS E MÉTODOS	31
5.0 RESULTADOS.....	33
6.0 DISCUSSÃO	38
7.0 CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS.....	41
ANEXO 1 – Termo de consentimento Livre Esclarecido	46
ANEXO 2 – Questionário	47
ANEXO 3 – Parecer consubstanciado do CEP.....	48

1 INTRODUÇÃO

Os Bifosfonatos (BFs) são análogos químicos da substância endógena, denominada “ácido pirofosfórico”, que no organismo se encontra como pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. Entretanto, essa substância não pode ser usada como agente terapêutico no tratamento de doenças ósseas, pois sofre uma rápida hidrólise enzimática. Os BFs por sua vez possui uma modificação, em que o átomo central de oxigênio é substituído por um átomo de carbono. Essa modificação faz com que sejam mais resistentes à degradação enzimática. São fármacos utilizados para tratamento de várias doenças ósseas, tais como osteoporose, neoplasias malignas com metástase óssea, hipercalcemia maligna e mieloma múltiplo. Apresentam-se sob duas formas: contendo nitrogênio (alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e zolendronato) e não contendo nitrogênio (etidronato e tiludronato) em sua composição. (Kumar et al., 2008)

Apesar dos benefícios associados ao tratamento com BFs, esses medicamentos vêm sendo relacionados desde 2003 a uma debilitante patologia, cujas manifestações clínicas acometem exclusivamente a mandíbula e a maxila, denominada de “osteonecrose dos maxilares”. (Marx, 2003)

A osteonecrose é, clinicamente, semelhante àquela produzida por radioterapia (osteorradiocrecrose). Apresenta-se com exposição de osso avascular, podendo estar associada a processo inflamatório, causando dor e dificuldade de função. A maioria dos casos de necrose relacionados a essa terapia medicamentosa, ocorreu após tratamento odontológico invasivo. No entanto, existem estudos que mostram o desenvolvimento da necrose em pacientes desdentados em função de trauma crônico induzido pelo uso de prótese total. (Marx, 2003; Marx et al., 2005)

A osteonecrose relacionada aos BFs ocorre exclusivamente nos ossos maxilares, sendo a mandíbula a mais afetada. O fármaco selecionado, a dose, a via de administração e o tempo de tratamento são características importantes que interferem na resposta clínica e no acúmulo no organismo.

Geralmente, a necrose está associada aos BFs nitrogenados administrados de forma endovenosa. A inibição da atividade osteoclástica causa diminuição da capacidade de remodelamento ósseo, propiciando o desenvolvimento da necrose numa situação em que haja trauma na região óssea. A atividade antiangiogênica diminui o suprimento vascular, possibilitando a ocorrência de isquemia e, conseqüentemente, necrose tecidual. (Mariotti, 2008)

Os profissionais da saúde, em especial os cirurgiões dentistas e médicos devem identificar os pacientes que estão em tratamento com BFs. Um exame clínico minucioso e medidas preventivas podem reduzir a necessidade de procedimentos odontológicos invasivos. Entretanto, todo indivíduo está sujeito a desenvolver patologias orais, ou mesmo sofrer algum traumatismo dentoalveolar, ou ainda, estar exposto a traumas crônicos ocasionados por próteses dentárias, que podem servir como um estímulo para o desenvolvimento da necrose. Por isso, há a preocupação em realizar estudos que identifiquem o conhecimento dos profissionais que prescrevem BFs sobre a Osteonecrose dos maxilares relacionada a este fármaco, tendo em vista o grau de importância desse assunto e a sua relevância nas várias especialidades odontológicas. (Marx et al.,2005)

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 BIFOSFONATO

2.1.1 O que são?

Os BFs, antes também chamados de difosfonatos em farmacologia, são uma classe de fármacos antirreabsortivos utilizados para o tratamento de enfermidades que comprometem o tecido ósseo como a osteoporose, Mieloma Múltiplo, no controle de metástases ósseas entre outros. (Khosla et al., 2007)

Os BFs têm sido considerados a droga mais prescrita para tratamento da osteoporose no mundo. (American Dental Association Council on Scientific, 2006)

2.2.2 HISTÓRICO

O professor Fleisch observou, a partir de 1960, que o pirofosfato e o polifosfato incorporavam se aos cristais de fosfato de cálcio e desta forma impediam a formação de cristais e a dissolução *in vitro*. A partir desta observação, chegou-se ao bifosfonato, que por sua vez atuava de modo similar ao fosfato de cálcio *in vitro*, inibindo tanto a mineralização quanto a reabsorção óssea. A partir de então, o bifosfonato foi inserido na utilização terapêutica nas afecções ósseas. (Fernandez Ayora et al., 2015)

Os BFs foram usados desde 1968 para o tratamento de doenças ósseas como metástases ósseas, mieloma múltiplo, doença de Paget, doenças do metabolismo da doença e do cálcio. (Fernandez Ayora et al., 2015)

A pesquisa sobre BFs começou com estudos de Pirofosfato inorgânico (PPI) por Fleisch e colegas. Desde então, apesar de alguns efeitos

colaterais como inflamação (febre e aumento das proteínas de fase aguda) e Lesões de órgãos digestivos, os BFs se tornaram as drogas mais amplamente usadas para câncer metastático ósseo (mama, próstata e Câncer de pulmão), mieloma múltiplo, osteoporose e osteogênese imperfeita. (Hallmer et al.,2014)

Relatos de ocorrências de uma doença semelhante a osteonecrose já tinham sido feitos na segunda metade do século XIX de uma doença caracterizada por um quadro de necrose incomum dos ossos maxilares em trabalhadores das indústrias que tinham contato direto com fósforo branco: a Necrose Fosforosa dos Maxilares – NFM. (Marx, 2003)

Na última década, diversos profissionais se depararam com a Osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos (BRONJ), uma condição clínica até então desconhecida ou não correlacionada com a NFM. Em 2003, a osteonecrose da mandíbula (ONJ) por BFs foi relatada, bem como a sua fisiopatologia, como problema colateral causado pelo uso do medicamento. (Marx, 2003)

2.1.3 Estrutura química

Os BFs compõem uma classe de substâncias químicas que exibem a ligação P-C-P em sua estrutura. São análogos químicos do ácido pirofosfórico (Figura 1) que, no organismo humano, ocorre como pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. O pirofosfato não pode ser empregado como agente terapêutico no tratamento de doenças ósseas, pois sofre rápida hidrólise enzimática. Os BFs, por sua vez, são seus análogos sintéticos, em que o átomo central de oxigênio é substituído por um átomo de carbono. Essa modificação faz com que sejam mais resistentes à degradação enzimática e tenha meia-vida biológica maior, o suficiente para influenciar o metabolismo ósseo. (Licata, 1997)

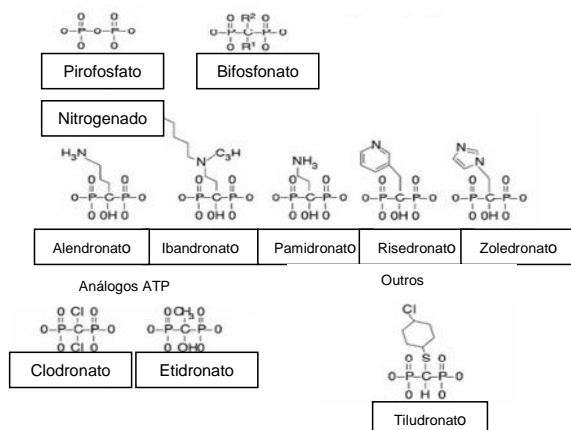


Figura 1 – Estrutura química dos bifosfonatos.

Diferentes substituintes nos radicais R1 e R2, ligados ao carbono central, conferem características únicas para cada fármaco. O grupo R1 confere aos BFs afinidade pelos cristais ósseos, enquanto o grupo R2 é responsável pela potência e atividade farmacológica. (Fleisch, 1989)

A presença do grupamento hidroxila (OH) em R1 confere maior fixação ao osso e é característica dos fármacos alendronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e zoledronato. Por outro lado, a presença de cloro (Cl) em R1, como acontece com o clodronato, significa fixação reduzida. (Reszka and Rodan, 2004)

Os BFs que não contém azoto no grupo R2 são designados de BF de primeira geração (Etidronato, Clodronato e Tiludronato). Devido à sua estrutura ser mais semelhante à do pirofosfato, estes atuam da mesma forma, incorporando-se nas moléculas recém-formadas de adenosina trifosfato (ATP) pela classe II aminoacil-transferase da RNA sintetase presentes na superfície óssea, sendo depois captados pelos osteoclastos. Estes análogos de ATP não hidrolisáveis são citotóxicos para a célula devido à inibição dos vários processos celulares dependentes de ATP e à sua acumulação no interior da célula, vai levar à apoptose da mesma. (Russell, 2007)

Os BFs designados de segunda e terceira geração ou azotados (Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Pamidronato e Ácido Zoledrônico)

Contêm azoto na sua cadeia R2. O mecanismo pelo qual este tipo de BF promovem a apoptose das células osteoclásticas é diferente dos de primeira geração. Os BF azotados ligam-se e inibem a ação da farnesil-pirosfosfato sintase (FPP sintase) uma enzima chave na regulação da via do ácido mevalonato essencial para a produção de colesterol, esteróis e lipídios isoprenóides. As modificações proteicas pós-translacionais, incluindo as pequenas ligações trifosfato de guanosina (GTP) Rab, Rac e Rho, que desempenham um papel fundamental nas atividades células dos osteoclastos são inibidas, levando assim à apoptose da célula. (Drake et al., 2008)

2.1.4 Farmacologia e Apresentação

Segundo (Fleisch, 2007), uma vez no sangue, os bifosfonatos se depositam muito rapidamente no tecido ósseo, deixando os tecidos moles pouco expostos, explicando assim, seus efeitos específicos nos ossos e sua baixa toxicidade.

Os BFs são medicamentos utilizados no controle e tratamento de doenças metabólicas ósseas como a osteoporose, osteopenia, doença de Paget e osteogênese imperfeita, causando a maioria destas doenças fragilidade óssea e perda de densidade óssea. Os BFs estão indicados neste tipo de patologias por prevenir a perda de densidade óssea e diminuir o risco de fratura por inibição do processo de reabsorção óssea. São também indicados no tratamento de pacientes oncológicos com mieloma múltiplo e em metástases ósseas de tumores sólidos como do cancro da mama, da próstata, do pulmão e do carcinoma de células renais. (Ruggiero and Woo, 2008)

2.1.5 Mecanismo de ação

Os diferentes grupos de BFs podem atuar por mecanismos distintos, porém seu efeito final é a diminuição do desempenho dos osteoclastos, bem como a indução dos mesmos à apoptose. A droga causa redução precoce da reabsorção seguida por redução tardia da formação óssea. Também *in vitro*, inibem a reabsorção óssea por parte dos osteoclastos, que é estimulada por uma

variedade de agentes osteotrópicos, como o hormônio da paratireóide (PTH), o calcitriol, as prostaglandinas e as citocinas. A redução da reabsorção induz à redução do nível sérico de cálcio, o que leva ao aumento do PTH (Vasikaran, 2001)

Os osteoclastos são células altamente endocíticas, desta forma, quando os BFs se encontram presentes nas lacunas de reabsorção vão ser captados para o seu interior por endocitose e exercer os seus efeitos no seu interior. Após a captação dos BFs para o interior da célula, surge uma característica morfológica nestes osteoclastos que captaram os BFs para o seu interior. Nestes osteoclastos se verifica a ausência da superfície ativa, uma região de membrana plasmática com prolongamentos semelhante a uma borda estriada ou em escova. Esta zona irregular na superfície dos osteoclastos é essencial na libertação de elementos provenientes da fermentação láctea, responsável pela dissolução dos cristais de hidroxiapatita presentes na matriz óssea. (Russell, 2007; Godinho, 2011)

Esta borda estriada ou em escova permite ao osteoclasto criar uma maior área de contato com a matriz óssea no seu processo de reabsorção. Quando esta se encontra comprometida o osteoclasto perde a sua capacidade de digestão do osso e entra em apoptose, conduzindo consequentemente a uma diminuição da reabsorção óssea. (Godinho, 2011; Shanbhag, 2006)

Os BFs de primeira geração (etidronato, clodronato e tiludronato), que não contêm nitrogênio na sua cadeia R₂, atuam incorporando-se nas moléculas recémformadas de adenosina trifosfato (ATP) pela classe II aminoacil-transferase da RNA sintetase presentes na superfície óssea, sendo posteriormente captados pelos osteoclastos. Estes análogos de ATP não hidrolisáveis são citotóxicos para a célula devido à inibição dos vários processos celulares dependentes de ATP, assim a sua acumulação no interior da célula vai levar à apoptose da mesma. Já os BFs de segunda e terceira geração (alendronato, pamidronato, zoledronato, risedronato) diferente dos de primeira geração devido à presença de nitrogênio no grupo R₂, que lhes confere uma capacidade de inibição da reabsorção óssea, muito superior aos de primeira geração. (Godinho, 2011)

2.1.6 Indicações Terapêuticas

2.1.6.1 Metástases ósseas

As principais complicações de metástases ósseas incluem dor, hipercalcemia, fraturas patológicas e compressão da medula espinhal, o que traz grande morbidade aos pacientes e diminui sua qualidade de vida. Sendo assim, a preservação da saúde do esqueleto destes pacientes é muito importante. O tratamento é multidisciplinar, incluindo radioterapia, radiofármacos, cirurgia ortopédica, quimioterapia, terapia hormonal e bifosfonatos. Dentre eles, os principais utilizados são Clodronato e Ibandronato via oral, e Pamidronato, Zoledronato e Ibandronato intravenoso. Dentre as principais enfermidades tratadas, estão os tumores sólidos, incluindo os cânceres da mama, pulmão, próstata e renal. Deste modo, os BFs representam o tratamento de primeira escolha para a prevenção e tratamento de complicações esqueléticas das metástases ósseas, tendo um papel fundamental no tratamento multidisciplinar desses pacientes. No entanto, deve-se estar alerta quanto aos seus efeitos adversos (Barni et al., 2006)

2.1.6.2 Mieloma múltiplo

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia progressiva e incurável, caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea, os quais produzem e secretam imunoglobulina monoclonal ou fragmento dessa, chamada proteína M. As consequências fisiopatológicas do avanço da doença incluem: destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoese e maior risco de infecções.(Mangan, 2005)

Em um estudo controle randomizado de pacientes com Mieloma Múltiplo sintomático não previamente tratado, constataram que a adição de Zolendronato, um potente BF, ao protocolo de tratamento melhorou

significativamente a progressão da doença. Esse dado confirma a evidencia dos benefícios destas drogas no controle do MM. (Aviles et al., 2013)

2.1.6.3 Doença de Paget

A Doença de Paget é uma enfermidade óssea crônica de etiologia desconhecida caracterizada pela excessiva destruição e formação anormal de tecido ósseo, resultando no enfraquecimento dos ossos afetados. Os principais sintomas são dor, ossos deformados, fraturas e artrite. O tratamento é baseado no uso de agentes antirreabsortivos, como os bifosfonatos. A Osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos no tratamento da Doença de Paget é uma complicação rara, porém deve se ter bastante cautela na sua prevenção e tratamento. (Dolgitser et al., 2007)

Os BFs vieram permitir uma redução significativa de vários tipos de complicações neste tipo de condições como a diminuição de fraturas patológicas, hipercalcemia resultante de doenças malignas e necessidade de radioterapia ou cirurgia óssea subsequente. Os BFs intravenosos ainda permitiram uma melhor biodisponibilidade do medicamento na corrente sanguínea e eliminar os efeitos secundários gastrointestinais, normalmente presente nos BFs orais. Tornaram-se assim uma terapia padrão no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo e metástases ósseas. (Woo et al., 2006)

2.1.6.4 Osteoporose

Ao longo dos últimos anos, a osteoporose tem vindo a se revelar um problema de Saúde Pública de crescente importância, contribuindo para o aumento da prevalência de fraturas na população idosa. Aos recursos financeiros diretos e indiretos consumidos no tratamento de fraturas, acrescem os custos sociais resultantes das elevadas mortalidade e morbidade que lhe

estão associadas. Os BFs são atualmente os fármacos de primeira linha para a prevenção da osteoporose e redução do risco de fraturas em mulheres pós-menopausa, homens com risco fraturário elevado e pacientes que necessitam de tratamento prolongado com corticosteróides. (Eastell et al., 2011)

2.2 Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Bifosfonato

Os primeiros artigos sobre a osteonecrose relacionada à Bifosfonato da mandíbula (BRONJ) foram publicados em 2003 e 2004, quando os cirurgiões orais e maxilofaciais começaram a relatar casos de não cicatrização de osso necrótico exposto na região maxilofacial em pacientes tratados com BFs. No início, acreditava-se que a condição era uma nova doença, mas provou ser a mesma doença, que existia há mais de 100 anos em trabalhadores de fábrica de fósforos e Mineradores de fosfato, em quem a doença foi conhecida como mandíbula farsante.(Hallmer et al., 2014)

A Osteonecrose relacionada à bifosfonato é uma lesão oral caracterizada pela exposição do osso necrótico na região maxilofacial, que persiste por mais de oito semanas.(Guazzo et al., 2017)

Em 2009, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) listou a Osteonecrose relacionada ao BF's como uma das prioridades para a pesquisa relacionada à segurança de medicamentos, para o ano de 2010. Uma revisão sobre o risco de osteonecrose da mandíbula associada ao uso de bifosfonatos foi realizada na Europa, resultando, em novembro de 2009, na publicação de um boletim pela Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), agência regulatória do Reino Unido, neste documento há um alerta aos profissionais sobre esta associação e orientando sobre ações a serem tomadas. A ANVISA, em 2013, também alertou para este evento adverso, em boletim que discute a eficácia e segurança do tratamento da osteoporose com esta classe de medicamentos.

2.2.1 Etiopatogenia

O mecanismo pelo qual a osteonecrose relacionada à bifosfonato se desenvolve ainda não é totalmente conhecido, mas existem algumas teorias em relação aos diferentes mecanismos para seu desenvolvimento e aparecimento. As quatro principais, seguidamente descritas, têm como base a supressão da remodelação óssea, a eliminação dos osteócitos, efeito antiangiogênico dos BF's e infecção. (Godinho,2011)

2.2.1.1 Supressão da remodelação óssea

A remodelação óssea é um processo que ocorre em pequenos compartimentos denominados unidades multicelulares ósseas, constituídas por osteoblastos, osteoclastos e vasos sanguíneos. É um processo fisiológico do osso que tem como objetivo a sua renovação e reparação. Os BF's ligam-se ao osso, se incorporam na matriz óssea e durante a remodelação são captados pelos osteoclastos por endocitose, onde vão inibir as suas funções e levar à sua apoptose. (Hong et al., 2010)

Como resultado a renovação óssea vai ficando profundamente suprimida. Isto faz com que o osso fique mais frágil e não seja capaz de reparar as microfraturas que ocorrem diariamente. Na cavidade oral os ossos maxilares estão constantemente sujeitos a forças mastigatórias e com isso a sua taxa de renovação e remodelação óssea é maior que outros ossos. Assim um doente que toma BF's não é capaz de reparar estas microfraturas levando a uma maior susceptibilidade para a ocorrência de osteonecrose. (Migliorati et al., 2010; Godinho,2011)

2.2.1.2 Eliminação do osteócito

Em relação aos osteócitos os BF's se depositam dentro das lacunas onde estão inseridos os osteócitos e agem como substâncias tóxicas, levando à morte dessas células e portanto à osteonecrose. Os osteócitos são células que

em condições normais são substituídos quando se dá a renovação óssea. Outra hipótese estaria relacionado a supressão da reabsorção óssea causada pelos BFs que impede a renovação dos osteócitos, levando ao aparecimento de lacunas vazias no local dos osteócitos. Os osteócitos e osteoblastos estão ligados através de intracanalículos que desempenham um importante papel no transporte de nutrientes ao osso. Assim, com o desaparecimento dos osteócitos, a nutrição óssea fica comprometida levando por sua vez à osteonecrose. (Hong et al., 2010; Godinho, 2011)

2.2.1.3 Fator antiangiogênico dos BF's

Os BFs são utilizado no tratamento de tumores devido ao seu potencial anticancerígeno, suprimindo a angiogênese e o processo de crescimento do tumor. A supressão da via do mevalonato induzida pelos BFs inibe a via de sinalização da GTP que está envolvida na migração epitelial. Muitos casos BRONJ ocorre após tratamentos invasivos, especialmente extrações dentárias, pois nessa situação o processo de regeneração óssea e cicatrização vai estar dificultado, tanto devido à supressão da remodelação óssea quanto à propriedades antiangiogênicas dos BFs. (Hong et al., 2010; Godinho, 2011).

2.2.1.4 Infecção

Na presença de uma infecção, surge a necessidade de reparação e remodelação. Nestas situações é exigida ao osso uma grande capacidade regenerativa, que os doentes sob o efeito de BFs não possuem. Estes fatos associados à hipovascularização conduzem à Osteonecrose. A combinação de vários fatores como a complexa interação na remodelação óssea, o trauma local, a necessidade de reparação óssea, a presença de infecção e a

hipovascularização pode levar ao desenvolvimento da osteonecrose. (Migliorati et al., 2010; Godinho, 2011)

2.2.2 Relação de dose versus tempo de exposição

A Maioria dos casos de Osteonecrose dos maxilares está associada a uma terapia com BFs de longa duração e, também existe uma relação entre a dose administrada e o fator tempo. Isto significa que quanto mais tempo um paciente estiver sob terapia de BFs maior será o risco de desenvolver osteonecrose. A maioria dos casos ocorre em pacientes que recebem a geração mais recente de BFs, nitrogenados. Em terapia de longa duração (10-15 anos) com BFs nitrogenados, verifica-se um aumento da prevalência de casos de osteonecrose. (Ruggiero and Woo, 2008) Um estudo realizado nos Estados Unidos, analisou 714.217 relatórios médicos, demonstrou uma forte correlação entre a utilização de BFs intravenosos para tratamento de doentes oncológicos, e o aumento do risco de condições inflamatórias e procedimentos cirúrgicos nos maxilares. Em geral pacientes com osteoporose medicados com BFs orais apresentam um risco reduzido de desenvolver complicações ósseas. Pacientes com osteoporose, mas medicados com BFs intravenoso apresentam um risco quatro vezes superior de desenvolver osteonecrose aos medicados com BFs orais. (Cartsos et al., 2008)

2.2.3 Susceptibilidade da maxila e mandíbula à osteonecrose.

As características anatômicas dos ossos maxilares e sua microbiota, tem relação com o aparecimento da BRONJ. Os ossos maxilares estão separados do ambiente da cavidade oral por uma mucosa fina e periósteo. Pequenos traumas nesta mucosa e no periósteo podem levar ao

desenvolvimento de osteonecrose. Prótese removível, prótese fixa ou exostoses proeminentes, também são fatores que podem causar traumas na mucosa e causar BRONJ. (Woo et al., 2006; Godinho, 2011)

2.2.4 Aspecto clínico

O diagnóstico de BRONJ associada aos BFs deve ser considerado quando se verifica exposição de osso maxilar necrosado que persiste oito ou mais semanas num doente medicado com BFs e sem história de radioterapia da cabeça e pescoço. (Ruggiero et al., 2009)

A história clínica mais associada a este processo é a ausência e/ou atraso na cicatrização dos tecidos, duros e moles, após extração dentária. Normalmente os pacientes não apresentam sintomas, mas podem desenvolver dor intensa, uma vez que o osso necrosado pode infectar após ter sido exposto ao ambiente oral. (Heymann et al., 1991)

2.2.5 Aspecto imaginológico

Exames imaginológicos, como a tomografia por emissão de positrons e a cintilografia, podem ser úteis na detecção precoce de osteonecrose dos maxilares e permitem ainda quantificar o grau de lesão óssea. (Migliorati, 2006)

Estudos verificaram que os achados na tomografia computadorizada (TC) se correlacionavam com a apresentação clínica em 78,3% dos casos, concluindo que a TC apresentava uma capacidade razoável de detecção da osteonecrose dos maxilares. (Elad et al., 2010)

Exames radiográficos também podem ser utilizados. Na radiografia panorâmica, o aspecto da osteonecrose pode ser definido como indicativo de uma esclerose óssea difusa, com presença de sequestro ósseo, com reação

periosteal e fístula oro antral, assim como manchas radiolúcidas difusas e lesões osteolíticas com envolvimento de cortical óssea. (Ruggiero et al., 2004)

As radiografias são exames complementares no diagnóstico e acompanhamento das lesões. Para tanto, nas lesões de osteonecrose, podemos usar as radiografias periapicais e panorâmicas, bem como as tomografias computadorizadas e ressonâncias magnéticas, entretanto porém em estágios iniciais, as características radiográficas da BRONJ são inespecíficas devido a pouca descalcificação presente. (Ruggiero, 2013)

2.2.6 Tratamento

A Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (AACOM), atualmente classificam a BRONJ a partir do diagnóstico em:

Estágio 0	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
Não apresenta osso aparente necrótico, porém apresenta sinais clínicos e sintomas inespecíficos e alterações radiográficas.	Apresenta osso necrótico sem sinais e sintomas de infecção.	Apresenta osso necrótico, infecção, áreas eritematosas com sintomatologia, com ou sem drenagem purulenta.	Apresenta osso necrótico com dor, infecção e um ou mais dos seguintes fatores: extensão além da região envolvida inicialmente, fístula extraoral, comunicação nasal, ou osteólise se estendendo da região inferior da mandíbula e assoalho do seio.

Figura 2 – Classificação da BRONJ

(Ruggiero et al., 2014)

O tratamento para BRONJ varia de acordo com a manifestação clínica, sendo os procedimentos diferentes para cada estágio. No estágio 1, os pacientes

são tratados com uso de enxaguantes bucais antimicrobianos, acompanhamento periódico e instruções de higiene bucal. No estágio 2, recomenda-se o uso do enxaguante bucal antimicrobiano associado à terapia antibiótica, controle da dor e debridamento superficial para aliviar a irritação do tecido mole e sequestrectomia pouco traumática. E no estágio 3, recomenda-se o debridamento e a sequestrectomia com a terapia antibiótica e analgésica. (Ruggiero et al., 2014)

Recentemente, sugeriu-se que o paciente portador de BRONJ tratado cirurgicamente pode se beneficiar com a infusão local de plasma rico em plaquetas (PRP) de origem autógena, o que possivelmente pode reduzir o risco de recorrências locais. (Del Fabbro et al., 2015). O PRP deve ser usado em conjunto com medidas de debridamento cirúrgico, irrigação local e antibioticoterapia. (Curi et al., 2007)

Outra terapia que vem sendo utilizada é a oxigenoterapia hiperbárica ainda em fase de validação. Apesar de ter sido inicialmente considerada ineficaz, resultados preliminares de ensaios clínicos randomizados têm-se mostrado ser promissores, demonstrando uma melhoria na cicatrização e na dor a longo prazo quando utilizada como terapia adjuvante. A sua utilização em monoterapia, atualmente, não tem suporte científico. (Freiberger, 2009)

O tratamento cirúrgico deve ser reservado apenas para os doentes em estágio 3 da classificação da Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial e para aqueles com sequestros ósseos bem definidos. Deve ser realizada a osteotomia ou osteoplastia das áreas de tecido ósseo necrótico que constituam irritação permanente dos tecidos moles, sem exposição adicional de osso não envolvido. (Ruggiero et al., 2009)

Durante todos os procedimentos de cirurgia oral devem ser administrados antibióticos e mantidos durante um período de 10 dias. (Gebara and Moubayed, 2009)

3 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi avaliar o grau de conhecimento de médicos sobre osteonecrose dos maxilares induzido por BFs através de um questionário aplicado em três hospitais federais do estado do Rio de Janeiro.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO), número do parecer: 2.746.830. A população-alvo da pesquisa foi constituída por Médicos de Três hospitais Federais do Rio de Janeiro, hospital Federal Andaraí, hospital Federal Cardoso Fontes e no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia – INTO, os diretores dos respectivos hospitais assinaram uma carta de anuência autorizando que os questionários fossem aplicados.

Foi selecionado de forma aleatória um dia para aplicação dos questionários em cada hospital. As aplicações ocorreram no mês de julho de 2018.

Todos os questionários foram aplicados pelo próprio pesquisador, sem que o mesmo tivesse interferência nas respostas. No Instituto de traumatologia e Ortopedia (INTO) os questionários foram aplicados aos médicos que estavam de plantão na emergência, no hospital federal de Andaraí e no hospital federal Cardoso Fontes foram aplicados aos médicos que estavam de plantão no ambulatório.

Os Médicos foram convidados a participar da pesquisa e, aqueles que voluntariamente aceitaram, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1). Os participantes responderam a um questionário especificamente delineado com 10 questões para identificar o conhecimento dos médicos sobre BFs (Anexo 2). Não houve interferência do pesquisador nas respostas e nem possibilidade de consulta. Este questionário foi adaptado do trabalho, “Avaliação do conhecimento sobre Bifosfonatos dos alunos da

graduação em odontologia da Unigranrio.” As três primeiras perguntas do questionário referem-se à especialidade, tempo de formado e instituição onde trabalham, as demais perguntas referem-se ao conhecimento sobre BFs e foram padronizadas em duas possibilidades: sim e não, disponibilizando uma escala dicotômica simples. Após a aplicação do questionário, os dados foram apresentados na forma de porcentagem.

Na análise estatística se baseou em uma análise descritiva das informações passadas pelos participantes da pesquisa. Primeiro foi analisado o perfil profissional dos participantes, tempo de formado e especialidade, e posteriormente serão apresentados os percentuais referentes às perguntas que os mesmos responderam.

5 RESULTADOS

5.1 Análise estatística descritiva

A amostra foi composta por 30 médicos de 11 especialidades diferentes. 36,67% eram ortopedistas, 20% Clínicos, 6,67% Ginecologistas, 6,67% Hematologistas, 6,67% Urologistas, 6,67% Oncologistas, 3,33% Nefrologistas, 3,33% Nefrocirurgião, 3,33% Cirurgião Geral, 3,33% Ortopedia Oncológica, 3,33% Cirurgia Mão e Punho. Sendo 26,67% médicos do hospital Federal do Andaraí, 23,33% do hospital Federal Cardoso Fontes e 50% do INTO. Ao analisar o perfil dos participantes, nota-se que a média de anos referente ao tempo de formado dos participantes é de aproximadamente 15 anos. Dentre eles, o participante que informou ter 2 anos de formado foi o que apresentou menor tempo de experiência, por outro lado o informante com mais experiência indicou que está há 41 anos formado (Tabela 1).

A maioria dos participantes disseram saber o que são BF's (97%), conhecer drogas que fazem parte do grupo dos BF (97%), e conhecer as indicações terapêuticas(93%), representados na figura 3, 4 e 5 respectivamente. Em relação às complicações orais decorrentes do uso do BF's 53% tinham conhecimento sobre as mesmas. Noventa por cento (figura 6) dos participantes já realizaram atendimento a pacientes que fazem ou fizeram uso de BF's (figura 7). Os medicamentos relatados foram Alendronato, Panidronato, Cloridronato, Zometa e Aclasta. Apenas 16,67% disseram já ter realizado atendimento a pacientes com lesões relacionadas ao BF's (figura 8). As lesões citadas foram fratura do fêmur e osteonecrose de mandíbula. Em relação a prescrição 46,67% prescrevem, sendo 26,67 % por via oral, 3,33% via endovenosa e 10% via oral e endovenosa concomitantemente (figura 9 e 10).

Nenhum dos participantes contraindicaria cirurgia odontológica a pacientes que fizeram ou fazem uso do BF's (0%), 73% indicaria sem nenhuma restrição e 27% indicaria dependendo do tempo que o paciente terminou de utilizar a medicação (figura 11).

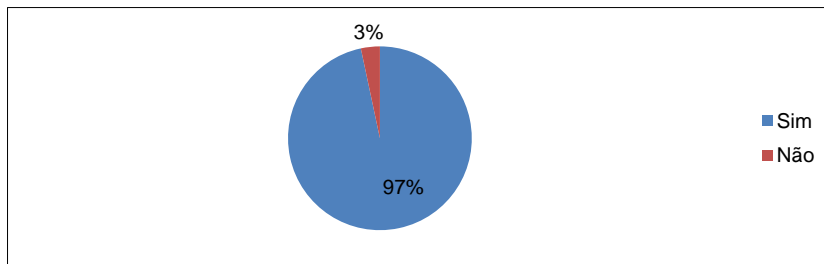
5.1.1 Perfil profissional dos participantes.

Tabela 1 – Perfil profissional dos participantes

Variável	n	Percentual (%)	
Tempo de Formado	Menos de 5 anos	03	10,00
	5 a 10 anos	14	46,67
	11 a 15 anos	03	10,00
	16 ou mais anos	10	33,33
Qual instituição o profissional trabalha?	Hospital Federal Andaraí	08	26,67
	Hospital Federal C. Fontes	07	23,33
	INTO	15	50,00
	Cirurgia Geral	01	3,33
Qual a sua especialidade?	Clínica Médica	06	20,00
	Ginecologia	02	6,67
	Hematologia	02	6,67
	Nefrologia	01	3,33
	Nefrocirurgia	01	3,33
	Oncologia	02	6,67
	Ortopedia	11	36,67
	Ortopedia Oncológica	01	3,33
	Ortopedia e Cirurgia da mão	01	3,33
	Urologia	02	6,67

Comentado [Office1]: Alinhar os números percentuais à direita

5.2 Análise descritiva das respostas.



Comentado [Office2]: O contorno dos gráficos não está padrão, alguns a linha superior está mais fina. Padronizar a cor do sim e do não, isso eu tenho certeza que foi solicitado pela banca

Figura 3. Respostas dos médicos para a Questão “Você sabe o que são bifosfonatos?”.

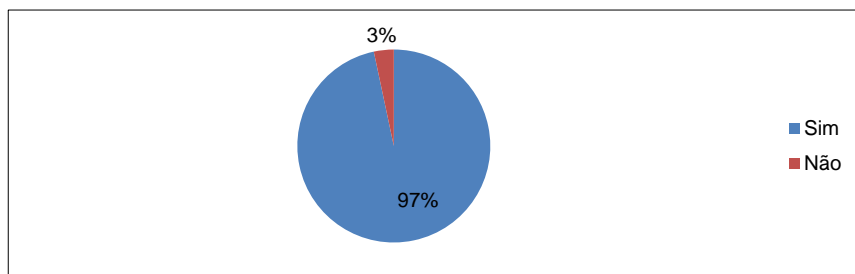


Figura 4. Respostas dos médicos para a Questão “Você conhece as drogas que fazem parte do grupo dos bifosfonatos?”.

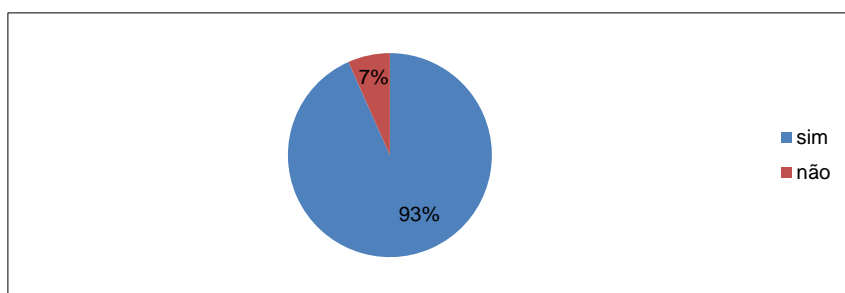


Figura 5. Respostas dos médicos para a Questão “Você conhece as indicações do uso terapêutico dos bifosfonatos?”.

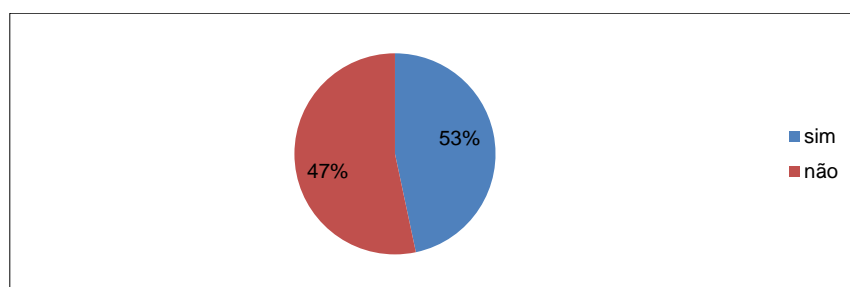


Figura 6. Respostas dos médicos para a Questão “Você conhece as complicações orais decorrentes do uso de Bifosfonatos?”.

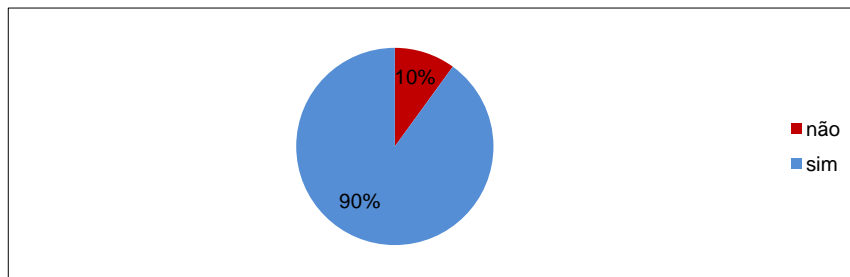


Figura 7. Respostas dos médicos para a Questão "Você já fez atendimento de pacientes que fazem ou fizeram uso de Bifosfonatos?"

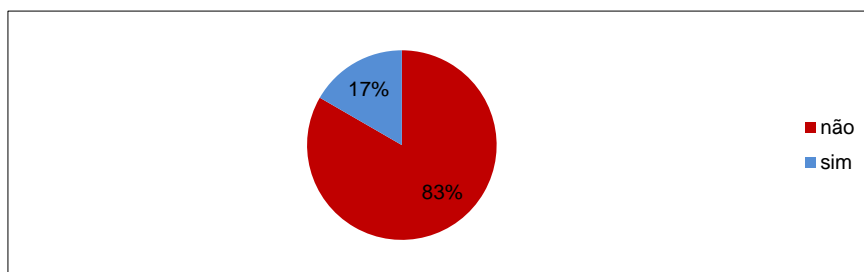


Figura 8. Respostas dos médicos para a Questão "Você já atendeu pacientes com lesões relacionadas ao uso de Bifosfonatos?"

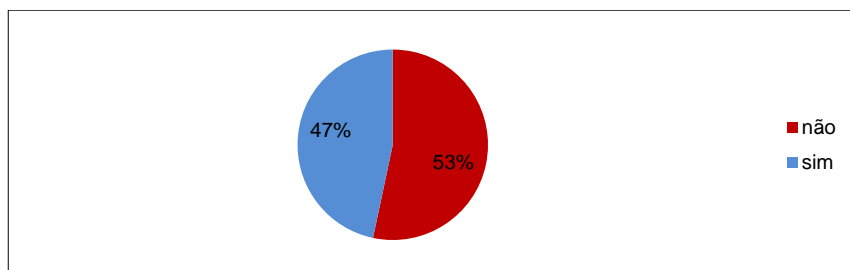


Figura 9. Respostas dos médicos para a Questão "Você faz prescrição de Bifosfonato?"

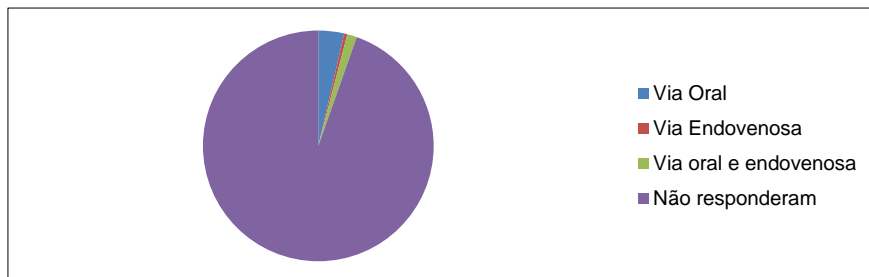


Figura 10 – Via de administração utilizada pelos médicos que prescrevem os BFs.

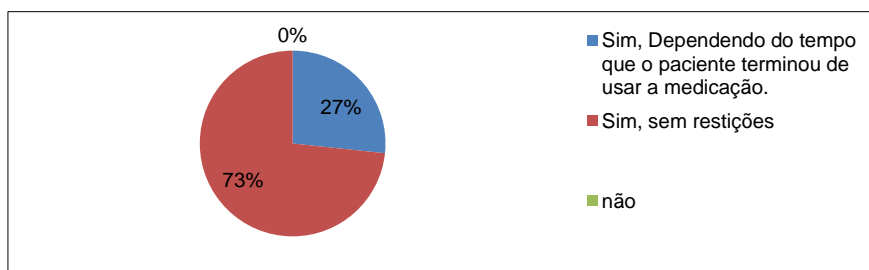


Figura 11. Respostas dos médicos para a Questão” Você indicaria o atendimento de pacientes que já fizeram uso de Bifosfonatos para cirurgia odontológica?”

6 DISCUSSÃO

Em virtude de suas propriedades antirreabsortivas, os BFs apresentam-se como fármacos amplamente utilizados dentro da área médica desde a sua descoberta. (Drake et al., 2008; Kumar et al., 2008). No entanto, as consequências do uso abusivo desses fármacos só começaram a ser observadas no final dos anos 90, onde inúmeros casos de exposições de osso necrótico na região buco-maxilo-facial foram relatadas sendo comum nesses casos o histórico do uso de BF e estes submetidos à exodontia. (Marx et al., 2005; Woo et al., 2006)

No presente estudo, 47% dos médicos prescrevem BFs, sendo que 26,67% fazem a prescrição via Oral, 10% via oral e venosa e 3,33% venosa. É concreto o fato de que a maioria dos casos de osteonecrose dos maxilares induzida por BF se relaciona com o uso endovenoso. (Cartsos et al., 2008). Contudo, tais efeitos também estão relacionados com o uso de BFs via oral, estes últimos nos casos de uso por mais de três anos. (Cartsos et al., 2008; Freiburger, 2009; Ruggiero et al., 2009). Assim, a prescrição parece seguir algum grau de racionalidade no que diz respeito à probabilidade de desenvolvimento da osteonecrose, considerando a via oral como menos agressiva, porém esta opção não explicitada nos questionários, como sendo razão da escolha.

O presente trabalho concorda com os demais trabalhos da literatura (Migliorati, 2006; Ruggiero et al., 2004), onde evidencia a importância do cirurgião-dentista como o profissional com a maior oportunidade de identificar a osteonecrose dos maxilares, além de ser capaz de tratar previamente pacientes candidatos ao tratamento com BFs. Isto diminuiria a possibilidade de evolução dos mesmos para a condição de Osteonecrose.

Dos médicos avaliados neste trabalho, 73,33% responderam que indicariam procedimentos cirúrgicos odontológicos sem restrição, a pacientes que fizeram uso de BFs, o que indicaria contraposição com a literatura, pois há consenso sobre a contra-indicação de tratamentos odontológicos em pacientes que fazem uso de BFs. Entretanto, a literatura demonstra que o risco de BRONJ

com a administração por via oral é bem menor que a via endovenosa (Cartsos et al., 2008). Portanto, é importante alertar os profissionais sobre esta associação e orientá-los sobre ações preventivas a serem tomadas. (AAOMS, 2006).

Noventa por cento dos médicos que participaram do estudo já fizeram atendimento a pacientes que faziam ou já fizeram uso do BF, no entanto apenas 16,67% deles já atenderam pacientes com lesões relacionadas a este medicamento. Este dado Reflete a baixa prevalência da osteonecrose encontrada na literatura (Patel et al., 2011)

Não há na literatura um consenso, em relação ao tempo de suspensão da medicação para que procedimentos invasivos sejam realizados em pacientes que estejam sob tratamento com BFs. Em situações onde são necessárias extrações dentárias de urgência, a literatura sugere a interrupção da terapêutica com bifosfonatos por alguns meses. Entretanto, não há evidência clínica comprovada em relação ao tempo recomendado de suspensão do medicamento. (Khosla et al., 2007)

A prescrição de BFs deve ter como premissa uma adequada interação com profissional da área odontológica, objetivando submeter o paciente a prévio tratamento odontológico, evitando assim expor o paciente a riscos de ocorrência de osteonecrose após início do tratamento com BFs. Para isso é necessário que os médicos tenham total conhecimento das alterações que este medicamento pode causar. É importante salientar que todos os profissionais de saúde têm responsabilidade legal sobre as consequências de uma anamnese incompleta, principalmente quando o resultado pode traduzir efeitos adversos para os pacientes.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo concluiu que a população de médicos estudada possui conhecimento sobre BFs. No entanto, os mesmos não conhecem sua relação com a osteonecrose dos maxilares, revelando a necessidade de aprofundamento do conhecimento da osteonecrose causada por BFs para profissionais que fazem prescrição de tal medicamento e/ou realizam atendimentos a pacientes que fazem ou já fizeram uso desde afim de que o melhor tratamento possa ser instituído.

REFERÊNCIAS

Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws AAoO, Maxillofacial S (2007). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal Of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 65(3):369-376.

American Dental Association Council on Scientific A (2006). Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *Journal of the American Dental Association* 137(8):1144-1150.

Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, Nambo MJ (2013). Randomized clinical trial of zoledronic acid in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation. *Current oncology* 20(1):e13-20.

Barni S, Mandala M, Cazzaniga M, Cabiddu M, Cremonesi M (2006). Bisphosphonates and metastatic bone disease. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 17 Suppl 2(ii91-95).

Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI (2008). Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *Journal of the American Dental Association* 139(1):23-30.

Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Araujo SR, Feher O, dos Santos MO *et al.* (2007). Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: Report of 3 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 65(2):349-355.

Del Fabbro M, Gallesio G, Mozzati M (2015). Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *European Journal of Cancer* 51(1):62-74.

Dolgitser M, Stern L, Katz LM, Doyle JJ, Omar M, Seton M *et al.* (2007). Bisphosphonate use in the treatment of Paget's disease of the bone: analysis of claims in a large database. *Managed Care Interface* 20(2):33-40.

Drake MT, Clarke BL, Khosla S (2008). Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings* 83(9):1032-1045.

Eastell R, Walsh JS, Watts NB, Siris E (2011). Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Bone* 49(1):82-88.

Elad S, Gomori MJ, Ben-Ami N, Friedlander-Barenboim S, Regev E, Lazarovici TS *et al.* (2010). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical correlations with computerized tomography presentation. *Clinical Oral Investigations* 14(1):43-50.

Fernandez Ayora A, Herion F, Rompen E, Reginster JY, Magremanne M, Lambert F (2015). Dramatic osteonecrosis of the jaw associated with oral bisphosphonates, periodontitis, and dental implant removal. *Journal of Clinical Periodontology* 42(2):190-195.

Fleisch H (1989). Bisphosphonates: a new class of drugs in diseases of bone and calcium metabolism. *Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer* 116(1-28).

Fleisch H (2007). [Introduction to bisphosphonates. History and functional mechanisms]. *Der Orthopade* 36(2):103-104, 106-109.

Freiberger JJ (2009). Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 67(5 Suppl):96-106.

Gebara SN, Moubayed H (2009). Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients taking bisphosphonates. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 66(17):1541-1547.

Godinho, P. S. Bisfosfonatos e Osseointegração. Trabalho Apresentado à Universidade Fernando Passoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária. Universidade Fernando Pessoa, 2011.

Guazzo R, Sbricoli L, Ricci S, Bressan E, Piattelli A, Iaculli F (2017). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw and Dental Implants Failures: A Systematic Review. *The Journal Of oral Implantology* 43(1):51-57.

Hallmer F, Bjornland T, Nicklasson A, Becktor JP, Andersson G (2014). Osteonecrosis of the jaw in patients treated with oral and intravenous bisphosphonates: experience in Sweden. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 118(2):202-208.

Heymann HO, Sturdevant JR, Bayne S, Wilder AD, Sluder TB, Brunson WD (1991). Examining tooth flexure effects on cervical restorations: a two-year clinical study. *Journal of the American Dental Association* 122(5):41-47.

Hong JW, Nam W, Cha IH, Chung SW, Choi HS, Kim KM *et al.* (2010). Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the first report in Asia. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 21(5):847-853.

Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D *et al.* (2007). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 22(10):1479-1491.

Kumar SK, Meru M, Sedghizadeh PP (2008). Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *The Journal of Contemporary Dental Practice* 9(1):63-69.

Licata AA (1997). Bisphosphonate therapy. *The American Journal of the Medical Sciences* 313(1):17-22.

Mangan P (2005). Recognizing multiple myeloma. *The Nurse Practitioner* 30(3):14-27; quiz 28-19.

Mariotti A (2008). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Journal of Dental Education* 72(8):919-929.

Marx RE (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 61(9):1115-1117.

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V (2005). Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 63(11):1567-1575.

Migliorati CA (2006). Bisphosphonates are associated with the development of exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) in the oral cavity. *The Journal of Evidence-based Dental Practice* 6(4):283-284.

Migliorati CA, Mattos K, Palazzolo MJ (2010). How patients' lack of knowledge about oral bisphosphonates can interfere with medical and dental care. *Journal of the American Dental Association* 141(5):562-566.

Patel V, McLeod NM, Rogers SN, Brennan PA (2011). Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw--a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 49(4):251-257.

Reszka AA, Rodan GA (2004). Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action. *Mini reviews in medicinal chemistry* 4(7):711-719.

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL (2004). Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 62(5):527-534.

Ruggiero SL, Woo SB (2008). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dental clinics of North America* 52(1):111-128, ix.

Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B *et al.* (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Australian Endodontic Journal : The Journal of the Australian Society of Endodontology Inc* 35(3):119-130.

Ruggiero SL (2013). Diagnosis and management of antiresorptive-related osteonecrosis of the jaw. *General dentistry* 61(7):24-29.

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B *et al.* (2014). 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* 72(10):1938-1956.

Russell RG (2007). Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 119 Suppl 2(S150-162).

Shanbhag AS (2006). Use of bisphosphonates to improve the durability of total joint replacements. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 14(4):215-225.

Vasikaran SD (2001). Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate. *Annals of clinical biochemistry* 38(Pt 6):608-623.

Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR (2006). Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of Internal Medicine* 144(10):753-761.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE
(De acordo com as normas da Resolução nº 466, do Conselho Nacional de Saúde de
12/12/2012)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “Avaliação do Conhecimento sobre Bisfosfonatos. Questionário dirigido a médicos de hospitais federais do Estado do Rio de Janeiro” A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Os objetivos deste estudo são identificar o grau de conhecimento sobre os bifosfonatos por médicos que prescrevem esse medicamento. Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder a um questionário padronizado a respeito do conhecimento específico sobre bifosfonatos. Os riscos relacionados com sua participação são inexistentes, visto que não serão realizados nenhum procedimento. Apenas uma entrevista. Os benefícios relacionados com a sua participação são avaliar as condições atuais sobre os conhecimentos sobre essa medicação. Com esta avaliação será possível identificar possíveis falhas na orientação sobre a medicação aos pacientes que fazem uso e necessitam de procedimentos odontológicos. Evitando desta forma falhas em tratamentos futuros realizados em suas atividades profissionais. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, cada médico será nomeado com um número e seus dados computados em uma tabela sem identificação, com a qual serão construídos os gráficos e análises estatísticas. Os dados serão utilizados em um trabalho realizado pela UNIGRANRIO. Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor(a), podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento com a pesquisadora responsável: karynna Evans Pereira Couto Gomes; através do email: karynna_evans@hotmail.com ou no telefone: (21) 964490112.

Pesquisador Responsável

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar. O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UNIGRANRIO, localizada na Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 – CEP 25071-202 TELEFONE (21) 2672-7733 – ENDEREÇO ELETRÔNICO: cep@unigranrio.com.br

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20__.

Sujeito da pesquisa

Pai / Mãe ou Responsável Legal

ANEXO 2

FICHA DE COLETA DE DADOS QUESTIONÁRIO Nº : _____

1. Qual sua especialidade: _____
2. Qual tempo de formado: _____
3. Você sabe o que são Bifosfonatos? () SIM () NÃO
4. Você conhece as drogas que fazem parte do grupo dos Bifosfonatos? () SIM () NÃO
5. Você conhece as indicações do uso terapêutico dos Bifosfonatos? () SIM () NÃO
6. Você conhece as complicações orais decorrentes do uso de Bifosfonatos? () SIM () NÃO
7. Você já fez atendimento de pacientes que fazem ou fizeram uso de Bifosfonatos? () SIM () NÃO Qual medicamento? _____
8. Você já atendeu pacientes com lesões relacionadas ao uso de Bifosfonatos? () SIM () NÃO Que tipo de lesão? _____
9. Você faz prescrição de Bifosfonato?
() SIM, qual via de administração? _____
() NÃO
10. Você indicaria o atendimento de pacientes que já fizeram uso de Bifosfonatos para cirurgia odontológica?
() SIM, sem restrições
() NÃO, contraindicaria o procedimento
() SIM, Dependendo do tempo que o paciente terminou de usar a medicação.

ANEXO 3

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação do conhecimento de Médicos de Hospitais Federais do Rio de Janeiro sobre osteonecrose dos maxilares causada por Bifosfonatos

Pesquisador: KARYNNA EVANS PEREIRA COUTO GOMES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 88710317.9.0000.5283

Instituição Proponente: "Universidade do Grande Rio "Professor José de Souza Herdy" -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.746.830

Apresentação do Projeto:

O projeto está com uma apresentação clara e este estudo fará avaliação do conhecimento de Médicos que atuam nos hospitais federais do Rio de Janeiro através de questionário padronizado sobre os compostos bifosfonatos e sua administração em pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo está claro e bem definido, tendo coerência com a proposta geral do trabalho. Sendo exequível a proposta de avaliar o grau de conhecimento de médicos sobre Bisfosfonatos, tendo em vista a importância desse assunto em várias especialidades odontológicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto não apresenta riscos em sua aplicação. A pesquisa permitirá esclarecer aos profissionais de saúde como é feita a utilização de compostos bifosfonatos e seus efeitos adversos aos pacientes que se submeterão a utilização dos medicamentos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – presente e adequado
- Termo de Assentimento Esclarecido (TAE) – presente e adequado
- Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários (TCUD) – não se aplica

Endereço: Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160
Bairro: 25 de Agosto CEP: 25.071-202
UF: RJ Município: DUQUE DE CAXIAS
Telefone: (21)2672-7733 Fax: (21)2672-7733 E-mail: cep@unigranrio.com.br