UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
PROFESSOR JOSÉ DE SOUZA HERDY
UNIGRANRIO

ALEKSANDER MORI FERREIRA

AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE BISFOSFONATOS DOS ALUNOS DA GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA DA UNIGRANRIO

Duque de Caxias

2017

ALEKSANDER MORI FERREIRA

AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE BISFOSFONATOS DOS ALUNOS DA GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA DA UNIGRANRIO

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

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE/BIBLIOTECA – UNIGRANRIO

F383a Ferreira, Aleksander Mori.
Avaliação do conhecimento sobre bisfosfonatos dos alunos da graduação em odontologia da Unigranrio / Aleksander Mori Ferreira. – Duque de Caxias, 2017.
63 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado em Odontologia/Implantodontia) – Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy", Escola de Ciências da Saúde, 2017.
"Orientador: Prof. Dr. Charles Marin".

1. Odontologia. 2. Implantodontia. 3. Bisfosfonatos - Estudo. 4. Osteonecrose. I. Marin, Charles. II. Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy". III. Título.

CDD – 617.6

Aleksander Mori Ferreira

AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE BISFOSFONATOS DOS ALUNOS DA GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA DA UNIGRANRIO

Dissertação apresentada à Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy" UNIGRANRIO para obtenção do grau de Mestre em Odontologia.

Área de Concentração:
Implantodontia

Aprovada em 10 de agosto de 2017.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Paulo Sergio Alves de Souza
FO – Fundação Osório

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

Prof. Dr. Rodrigo Granato
UNIGRANRIO – Universidade do Grande Rio

“Fé é a vontade de querer”

Itair Rodrigues Ferreira

Agradecimentos

A Deus em primeiro lugar e à Rafaela, minha esposa, por me incentivar na superação de todas as dificuldades e estar sempre ao meu lado.

Aos meus pais, Itair e Thereza, por serem meus referenciais de honra, cultura, amor e dedicação.

A todos os meus familiares que torcem e contribuem para o meu sucesso, com destaque para a minha irmã Márcia Christina, prima-irmã Caroline, Rafael, primo Guto e cunhado Wellington.

Ao professor Alexandre Muniz que muito contribuiu para o desenvolvimento deste trabalho.

A todos os pacientes e amigos que vibraram com esta conquista.

Aos amigos do curso, André Lombardi, seu filho Jorge e o Professor Ednaldo José da Silva.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Unigranrio na pessoa do seu coordenador Prof. Dr. Edson Jorge Lima Moreira.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Granato, Prof. Dr. Charles Marin e a todos os professores do mestrado que contribuíram para o meu aprendizado e em especial ao Professor Dr. Plinio Mendes Senna, por sua incansável dedicação, gentileza e profissionalismo.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 10

2. REVISÃO DE LITERATURA 13

2.1 - Bisfosfonatos 13
2.2 - Osteonecrose por Bisfosfonato 20
2.3 – Curso de Odontologia 28
3. OBJETIVOS 30

4. MATERIAIS E MÉTODOS 31

5. RESULTADOS 35

5.1. Análise estatística descritiva 35
5.2. Análise de regressão linear múltipla 42
Primeira simulação 42
Segunda simulação 44
Terceira simulação 45
Quarta simulação 46
Quinta simulação 47
6. DISCUSSÃO 49

7. CONCLUSÃO 51

ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 57

ANEXO 2 – Questionário Odontológico 58

ANEXO 3 – Análise estatística de regressão linear múltipla 59

RESUMO

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos dos pirofosfatos que atuam como potentes inibidores da atividade osteoclástica e por isso são indicados para o tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo, especialmente alguns tipos de câncer ósseo, a doença de Paget, o mieloma múltiplo e também a osteoporose, sobretudo em mulheres após a menopausa. Os pacientes que fazem ou fizeram uso dos bisfosfonatos requerem especial atenção dos cirurgiões-dentistas, uma vez que uma das principais reações adversas dessa medicação pode atingir a cavidade oral, como a osteonecrose dos maxilares. Assim, o objetivo dessa pesquisa foi avaliar os conhecimentos dos alunos da graduação em odontologia da Universidade do Grande Rio sobre os bisfosfonatos. As informações foram obtidas por meio de um questionário, que foi aplicado aos alunos do último ano do curso de graduação em odontologia da Unigranrio. O questionário consistiu de 10 perguntas organizadas para detectar o grau de conhecimento teórico, prática clínica e conduta profissional do aluno sobre os bisfosfonatos. Foi possível observar uma profunda inconsistência no conhecimento dos alunos sobre os bisfosfonatos, refletindo a opção da maioria dos alunos, pelo não tratamento de pacientes usuários de bisfosfonatos. Desse modo, sugere-se a inclusão e aprofundamento do objeto deste estudo no curso de graduação em odontologia, podendo ser incluído no conteúdo programático das disciplinas de cirurgia, farmacologia, bioquímica, patologia, semiologia e até mesmo da clínica integrada.

PALAVRAS-CHAVE: Bisfosfonatos, osteonecrose, odontologia.

ABSTRACT

Bisphosphonates are synthetic analogues of pyrophosphates that act as potent inhibitors of osteoclast activity and are indicated for the treatment of diseases that affect bone metabolism, especially some types of bone cancer, Paget's disease, multiple myeloma and also osteoporosis , especially in postmenopausal women. Patients who make or use bisphosphonates require special attention from dental surgeons, since one of the main adverse reactions of this medication can reach the oral cavity, such as osteonecrosis of the jaw. Thus, the objective of this research was to evaluate the knowledge of the undergraduate students in dentistry at the University of Grande Rio on bisphosphonates. The information was obtained through a questionnaire, which was applied to the students of the last year of the graduation course in dentistry of Unigranrio. The questionnaire consisted of 10 questions organized to detect the degree of theoretical knowledge, clinical practice and professional conduct of the student about bisphosphonates. It was possible to observe a profound inconsistency in the students' knowledge about bisphosphonates, reflecting the option of the majority of the students, for not treating patients using bisphosphonates. In this way, it is suggested the inclusion of the object of this study in the undergraduate dentistry course, which can be included in the content of disciplines such as surgery, pharmacology, biochemistry, pathology, semiology and even integrated clinic.

KEYWORDS: bisphosphonates, osteonecrosis, dentistry.

1. INTRODUÇÃO

O desempenho dos profissionais de odontologia está relacionado, entre outros aspectos, com os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos nos cursos de graduação e de pós-graduação. Os cursos de graduação foram sendo constituídos de modo progressivo no Brasil, a partir de meados da década de 1850, apesar de iniciarem-se oficialmente por meio do Decreto Imperial nº. 9.311, de 25 de outubro de 1884. O primeiro curso foi instituído na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, sendo que até o ano de 1917, foram fundados mais 14 cursos de odontologia (Queiroz, 2006).

Segundo Casotti (2009), a discussão sobre o ensino da odontologia extrapola a questão legal da institucionalização do que antes era um ofício de cunho puramente prático e assume um lugar onde o aprendizado baseado em ciência baliza a formação do cirurgião-dentista (CD), diversificando os temas e os atores envolvidos, ganhando expressão nos cenários nacional e latino-americano, caracterizando o desenvolvimento da odontologia como conhecemos atualmente. O tratamento das pessoas pelo CD requer conhecimentos diversos, tais como de fisiologia, de anatomia, de patologia, de terapêutica e de várias outras áreas das ciências da saúde. É de fundamental importância o estabelecimento da condição de saúde do indivíduo para a correta formulação do plano de tratamento e das estratégias terapêuticas, a fim de que seja prestado o melhor atendimento possível. Tendo em vista que o conhecimento sobre drogas terapêuticas é necessário para o correto tratamento e que essa importância aumenta proporcionalmente quando a droga é utilizada por uma grande porção da população com efeitos colaterais importantes na região maxilofacial, é imperativo que o cirurgião-dentista em

formação tenha o conhecimento adequado para o correto tratamento. Muitas são as drogas com relação direta ao tratamento odontológico, dentre elas os bisfosfonatos tiveram o seu uso muito aumentado nos últimos vinte anos por grande parte da população mundial e devido aos efeitos deletérios ante o tratamento odontológico, merece atenção especial durante o manejo desses pacientes (Marx 2014).

Os bisfosfonatos (BF) são drogas derivadas dos pirofosfatos e atuam como potentes inibidores da atividade osteoclástica (Kos et al. 2010). Portanto, têm sido amplamente utilizados no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo, como vários tipos de câncer ósseo, especialmente os metastáticos, a doença de Paget e o mieloma múltiplo (Ata-Ali et al. 2016). Além disso, também têm sido indicados para o tratamento da osteoporose, principalmente para mulheres após a menopausa (Suresh et al. 2014, Naylor et al. 2016). No Brasil, os bisfosfonatos atualmente aprovados para uso pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) incluem: alendronato, ácido clodrônico, ibandronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico. Estes fármacos podem ser administrados por via oral ou por via endovenosa.

Apesar do alto impacto dos bisfosfonatos na cavidade bucal, muitos profissionais negligenciam ou desconhecem a relação de causa e efeito entre a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – BRONJ) e esses medicamentos (Ruggiero 2013) e não avaliam adequadamente os seus pacientes. Portanto, é de suma importância que esse tema seja abordado nos centros de ensino odontológico, com o objetivo de buscar minimizar os riscos de desenvolvimento de BRONJ decorrentes de procedimentos odontológicos.

A avaliação do ensino é necessária para a melhoria do desempenho dos novos profissionais de odontologia, assegurando a boa conduta em relação à saúde humana. A utilização de questionário foi a forma utilizada no presente trabalho para a avaliação do conhecimento sobre esse grupo de medicamentos e a conduta dos estudantes de odontologia nos pacientes que utilizam essa droga (Patel et al. 2011).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 - Bisfosfonatos

2.1.1 - Aspecto histórico

A descoberta dos bisfosfonatos ocorreu no século XIX, e eram utilizados pelas indústrias têxteis alemãs para evitar o entupimento de canos por deposição de carbonato de cálcio. Somente em 1968 foi descoberto que os pirofosfatos inorgânicos ligavam-se à hidroxiapatita humana, tendo sido necessário uma modificação química em sua produção para evitar a ação das pirofosfatases gástricas. Em 1995, os bisfosfonatos foram liberados para uso terapêutico mas somente em 2004, foi sinalizado aos profissionais de saúde sobre os riscos do seu uso associado ao aparecimento de osteonecrose dos maxilares e em 2005, até em suas formas orais, como potenciais desencadeadores dessa patologia (Abughazaleh e Kawar 2011).

2.1.2 - Estrutura molecular

Bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato nos quais a ponte de oxigênio é substituída por um carbono (P-C-P), formando duas cadeias principais (R1 e R2). A cadeia longa R2 determina a potência antirreabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Assemelham-se ao pirofosfato ainda em sua ligação com a hidroxiapatita do osso (Rodan e Fleisch 1996). Quando o bisfosfonato apresenta nitrogênio na cadeia R2, seu efeito torna-se potencializado (Patel et al. 2011), e é classificado como bisfosfonato nitrogenado ou aminobisfosfonato (bisfosfonatos de 2ª geração). São eles: pamidronato, alendronato, ibandronato, risedronato e zoledronato. E os que não apresentam nitrogênio, classificados como bisfosfonatos não nitrogenados ou bisfosfonatos simples (bisfosfonatos de 1ª geração) são: etidronato, tiludronato e clodronato.

A cadeia R2 é responsável pela atividade farmacológica e potência do fármaco, enquanto que a cadeia R1 responde por sua afinidade com os cristais de hidroxiapatita dos ossos (Fernandes et al. 2005).

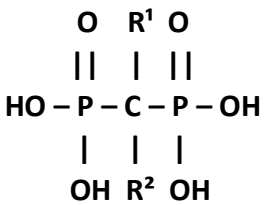


Figura 1. Estrutura química geral dos bisfosfonatos.

Os bisfosfonatos podem ser analisados qualitativa e quantitativamente, principalmente por técnicas analíticas como a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), cromatografia gasosa (GC) e eletroforese capilar (CE), utilizando-se detectores como o espectrômetro de massas (MS), índice de refração, espectrofotômetro de ultravioletas e eletroquímicos (Fernandes et al. 2005).

A reação mais comum para a síntese de bisfosfonatos é entre um ácido carboxílico com um ácido fosforoso em meio a tricloreto de fósforo, mas podem ser sintetizados também a partir de ácidos graxos de cadeia pequena, ou por meio da reação entre o cloreto de acila e o trisfosfito, ou através de uma reação de bis-hidrofosforilação catalisada por paládio ou utilizando-se íons enolato como intermediários ou derivados de alfa-aminoácidos (Fernandes et al. 2005).

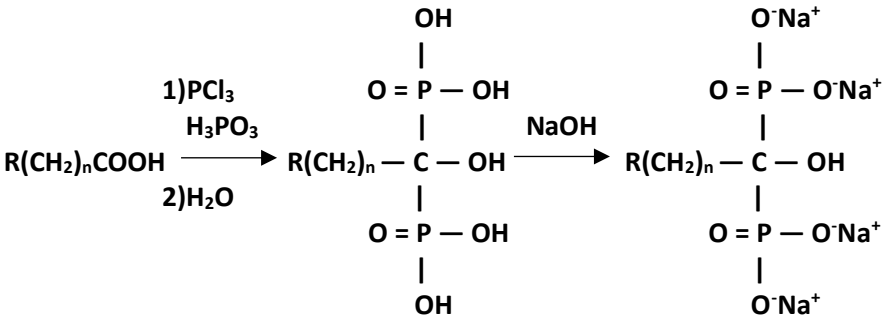


Figura 2. Reação entre ácido carboxílico e ácido fosforoso na presença de tricloreto de fósforo.

2.1.3 - Farmacocinética

Os bisfosfonatos presentes no espaço em que ocorre a reabsorção óssea, podem penetrar nos osteoclastos, afetando seu metabolismo intracelular e induzindo apoptose. Recentes estudos têm demonstrado que parte dessa ação inibitória pode ser mediada por uma atividade dos osteoblastos, podendo também, induzir apoptose em algumas células tumorais, inibindo sua proliferação (Madrid e Sanz 2009).

Esses fármacos devem ser administrados em jejum: qualquer alimentação diminui sua absorção, pois apresentam baixa absorção intestinal em humanos, com biodisponibilidade de cerca de 0,7% para alendronato; 0,3% para pamidronato; 3-7% para etidronato, e 1-2% para clodronato. Além disso, são pouco lipofílicos, o que dificulta o transporte através da barreira epitelial, pois são moléculas relativamente grandes que se ligam facilmente com o cálcio, prejudicando sua absorção, mas quando absorvidos, agem preferencialmente em ossos com alta taxa de remodelagem devido à grande exposição de hidroxiapatita nesses sítios e uma vez ligados a esses cristais, só serão liberados, quando da sua fagocitose, sendo sua excreção, exclusivamente por via renal (Fernandes et al. 2005).

2.1.4 - Mecanismos de ação

Os bisfosfonatos são muito pouco absorvidos pelo intestino (de 1% a 7%), mas, uma vez absorvidos, têm elevada afinidade com o osso, ligando-se ao cálcio nos cristais de hidroxiapatita, com uma meia-vida que pode chegar ou até mesmo ultrapassar dez anos. O mecanismo de ação dos bisfosfonatos demonstrado por essa afinidade justifica sua interferência na remodelação óssea, promovendo inicialmente um ganho de massa óssea pelo fato de permitir a formação óssea nos primeiros meses e, por outro lado, impedindo sua reabsorção. Isso faz com que aumente o teor de minerais no osso, devido ao aumento do tempo entre suas remodelações (Rodan e Fleisch 1996). O que não for absorvido pelos intestinos será excretado pelos rins, e mesmo o que após absorvido for fagocitado por osteoclastos ao longo dos anos, também será excretado através da urina, justificando sua meia-vida por mais de dez anos (Kwak et al. 2009). É consenso que os bisfosfonatos agem, em nível celular, diretamente nos osteoclastos, inibindo os seus efeitos no contexto da reabsorção óssea (Kwak et al. 2009).

2.1.5 - Indicações terapêuticas

Os bisfosfonatos, a partir do seu efeito sobre os osteoclastos, direta ou indiretamente, conseguem inibir a reabsorção óssea, por meio da redução da remodelação, mas permitindo inicialmente a formação óssea, fazendo com que o osso continue a depositar minerais, tornando sua densidade mineral aumentada, reduzindo assim o índice de fraturas ósseas pela baixa resistência do osso e consequentemente melhorando a qualidade de vida (Rodan e Fleisch 1996, Kwak et al. 2009). Sendo assim, esses fármacos têm sido amplamente indicados em terapias que afetam o metabolismo ósseo, como a osteopenia e osteoporose, e tratamento de vários tipos de câncer ósseo, especialmente os metastáticos, doença de Paget e mieloma múltiplo.

2.1.6 – Efeitos adversos

O uso de bisfosfonatos pode estar associado a reações adversas, a maioria focada no sistema digestório, como ulcerações no esôfago e urinário, bem como de dores ósseas, musculares, articulares e reações alérgicas. Entretanto, o principal efeito adverso e de interesse para a odontologia é a osteonecrose dos maxilares (Levin et al. 2007).

2.2 - Osteonecrose por Bisfosfonato

2.2.1 – Patogênese

Tem sido observado uma reação adversa na cavidade bucal envolvendo procedimentos cirúrgicos realizados em pacientes usuários de bisfosfonatos. Em alguns casos, também pode apresentar-se espontaneamente ou por injúrias na mucosa causadas por próteses mal adaptadas (Heufelder et al. 2014). Nestes pacientes ocorre um processo de necrose do tecido ósseo com alta morbidade e difícil tratamento (Lopez-Cedrun et al. 2013, Paggiosi et al. 2014). A presença de contaminação bacteriana na mucosa local ou mesmo fatores de predisposição genética associados à diminuição, ou mesmo supressão, da remodelação óssea é o principal fator desta condição (Lee et al. 2015). Outro possível fator causador da BRONJ causada pelo uso de bisfosfonatos pode ser a inibição da angiogênese local (Ruggiero 2013) entretanto, alguns estudos apontam a vascularização normal em matrizes ósseas necrosadas induzidas pelo uso de bisfosfonatos (Ruggiero 2013).

O principal sítio acometido pela osteonecrose é a região posterior da mandíbula, cujas taxas do remodelamento ósseo são muito maiores que em qualquer outra região óssea, sendo assim, uma área muito mais afetada pela inibição da função osteoclástica (Almasan et al. 2011, Ruggiero 2013). Apesar de existirem muitos estudos e revisões de literatura sobre a BRONJ, a etiologia dessa entidade ainda não é claramente definida (Kos et al. 2010, Abughazaleh e Kawar 2011, Lopez-Cedrun et al. 2013, Marx 2014, Ata-Ali et al. 2016). E até hoje, não existe um protocolo seguro de tratamento estabelecido para sua cura (Ruggiero 2013, Sedghizadeh et al. 2013), porém tem sido sugerido que em casos de necessidade de tratamento cirúrgico em pacientes que usam ou usaram bisfosfonatos. Nestes

casos, suspende-se o uso do bisfosfonato e o controle da infecção é realizado com enxaguantes bucais a base de clorexidina 0,12% e antibioticoterapia, principalmente a amoxicilina, pois a maioria dos micro-organismos presentes em lesões de BRONJ são sensíveis à penicilina (Jakiel et al. 2016). Outros antibióticos como as quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina ou eritromicina, podem ser utilizados em casos de pacientes alérgicos à penicilina, podendo-se estender o uso dessas drogas por vários meses ou até mesmo por mais que um ano, de acordo com a gravidade da lesão. Sugere-se também, utilizar-se de membranas de colágeno impregnadas de gentamicina para o total selamento da mucosa, quando necessário (Jakiel et al. 2016).

2.2.2 - Relação de dose x tempo de exposição

Dados epidemiológicos apontam que o risco de desenvolvimento de osteonecrose quando do uso de bisfosfonatos por via oral é substancialmente menor do que quando essas drogas são administradas intravenosamente, de tal sorte que, no primeiro caso, a taxa de incidência varia de 0,001 a 4%, e, no segundo, de 4,1% a 18,6% (Heufelder et al. 2014). A quase totalidade dos casos de osteonecrose ocorrem em pacientes que usaram bisfosfonatos por via endovenosa (Otto et al. 2012), por no mínimo 12 meses e por via oral, no mínimo por 36 meses (Patel et al. 2011).

Quando o bisfosfonato é administrado por via endovenosa, confere uma carga óssea e acumula-se no osso, 142,8 vezes mais rápido do que por via oral (Marx 2014). Marcadores bioquímicos medindo as atividades enzimáticas associadas à remodelação óssea, como o C-Telopeptídeo (CTX), podem ser pesquisados em exames de sangue ou urina, utilizados para avaliar o risco de desenvolvimento de osteonecrose, principalmente quando necessário a intervenção cirúrgica em pacientes que fizeram uso de bisfosfonatos por mais de 3 anos por via oral, ou mais de 1 ano por via intravenosa, sendo considerado de alto risco, resultados menores que 100 pg/ml e de mínimo risco, valores acima de 150 pg/ml (Marx et al. 2007).

2.2.3 - Aspecto clínico

As principais características clínicas da osteonecrose são alvéolos não cicatrizados após extrações que na maioria das vezes após alguns meses sem dor, evolui para uma condição de sequestro ósseo quando associado à infecção na região afetada (Heufelder et al. 2014), apresentando alargamento da lesão, dor e inchaço (Watters et al. 2013).

Figura 3. Exemplo de lesão de BRONJ associada a dor e infecção. (Fonte: (Markose et al. 2009).

2.2.4 - Aspecto imaginológico

As radiografias são exames complementares no diagnóstico e acompanhamento das lesões. Assim também, nas lesões de osteonecrose, podemos usar as radiografias periapicais e panorâmicas, bem como as tomografias computadorizadas e ressonâncias magnéticas, porém em estágios iniciais, as características radiográficas da BRONJ são inespecíficas devido a pouca descalcificação presente (Ruggiero 2013). As tomografias computadorizadas são inespecíficas também em estágios iniciais mas apresentam melhor visualização das mineralizações ósseas, ressaltando áreas escleróticas localizadas, espessamento de lâmina dura, e sequestros ósseos, facilitando o planejamento em casos cirúrgicos (Patel et al. 2011).

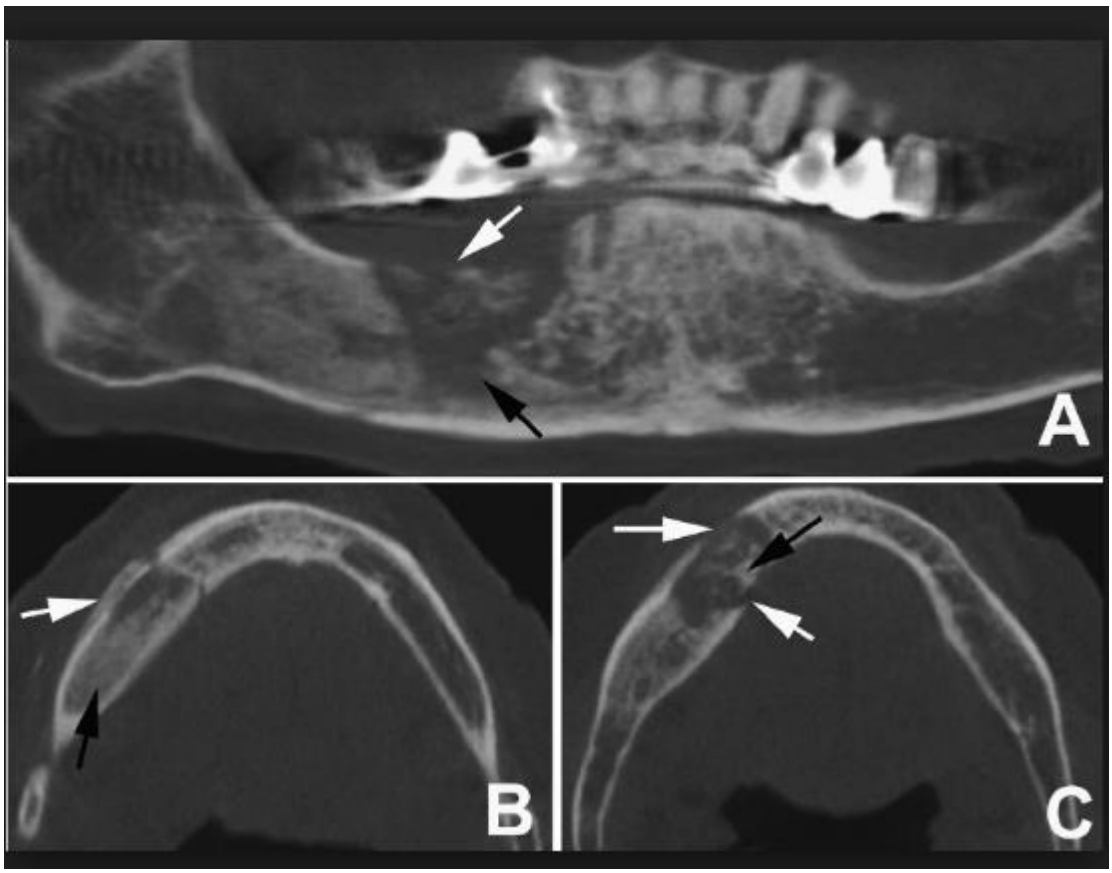


Figura 4. Exemplo de imagem tomográfica de Bronj.(Fonte:Phal et al. 2007)

2.2.5 - Aspecto histológico

A osteonecrose histologicamente apresenta uma fibrose dos espaços do osso medular assemelhando-se a osteoma e osteomielite plasmacelular com osso esclerosante (Friedrich e Blake 2007). Os microorganismos mais comumente encontrados nesse tipo de lesão, são espécies de actinomyces, moraxella e eikenella (Marx et al. 2007), gerando uma resposta inflamatória.

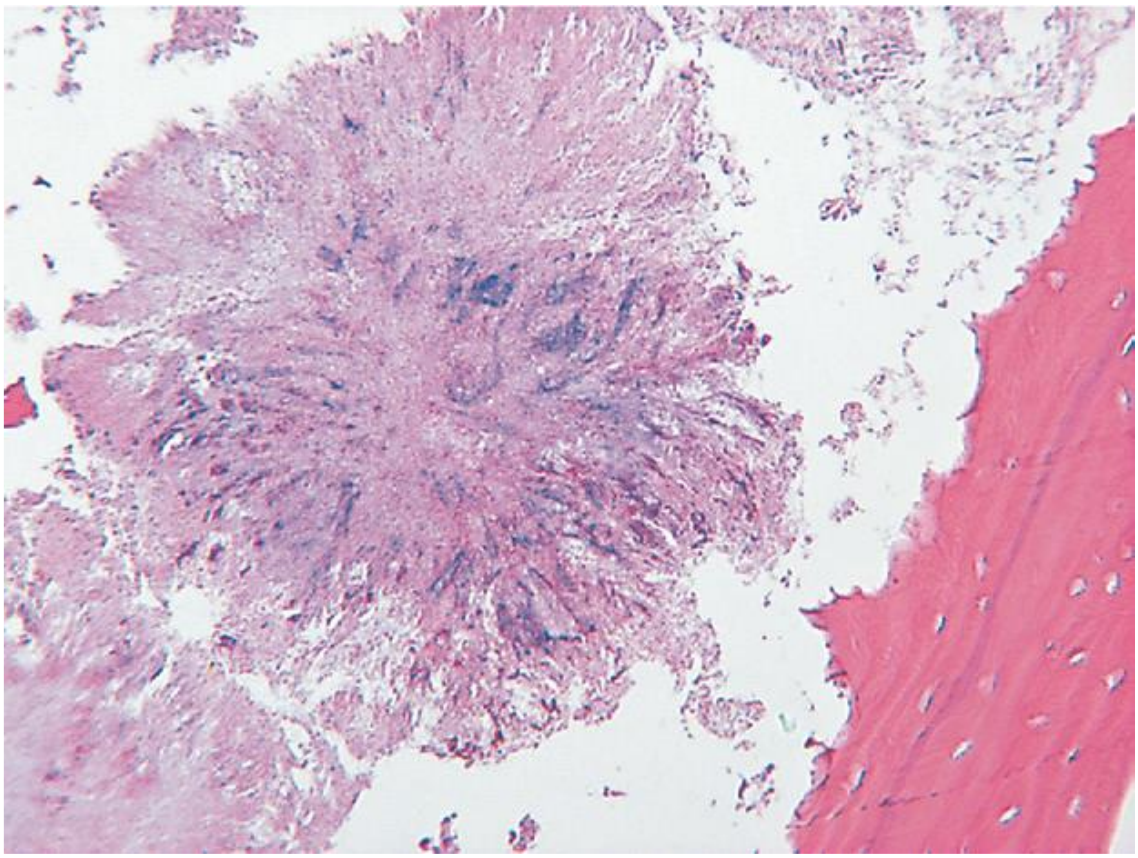


Figura 5. Colônia de actinomyces e osso necrótico obtida de um paciente com BRONJ. (Fonte: (Marx et al. 2007).

2.2.6 – Tratamentos

A recomendação mundialmente mais aceita para a prevenção da osteonecrose associada ao uso dos bisfosfonatos é evitar qualquer espécie de cirurgia na cavidade oral, mesmo uma simples extração à instalação de implantes dentários, após o uso de bisfosfonatos. Em 2009, a Associação Americana de Cirurgiões Maxilofaciais e Orais (AAOMS) publicou uma atualização modificando o estágio de classificação dos pacientes acometidos pela osteonecrose (Tabela 1) e propondo estratégias de tratamento (Heufelder et al. 2014, Ruggiero et al. 2014).

Tabela 1. Classificação das lesões de osteonecrose e estratégia de tratamento.

Estágio	Estratégia de tratamento
Em risco- sem necrose óssea aparente em pacientes tratados com bisfosfonatos	Sem indicação de tratamento
Estágio 0— sem evidência clínica de necrose óssea mas achados clínicos não-específicos, alterações radiográficas e sintomas	Analgésicos e antibióticos
Estágio 1— Necrose óssea exposta ou fístula em pacientes sem sintomas e sem infecção evidente	Enxaguante bucal antisseptico Acompanhamento clínico trimestral e reavaliação sobre a continuidade do uso de bisfosfonato
Estágio 2— Necrose óssea exposta ou fístula associada à infecção , dor e eritema com ou sem secreção purulenta	Tratamento sintomático com antibióticos e enxaguante antisseptico analgésicos e manipulação de tecido mole para alívio e controle da infecção
Estágio 3— Necrose óssea exposta ou fístula em pacientes com dor e infecção nos seguintes casos: Necrose óssea além da região de osso alveolar (borda inferior e ramo da mandíbula, seios maxilares e zigomático) resultando em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação buco-sinusal ou buco-nasal, ou osteólise extendendo para o bordo inferior da mandíbula ou assoalho dos seios maxilares	Enxaguante oral antisseptico Antibioticoterapia de longo prazo Debridamento ou ressecção cirúrgicos para alívio de dor e combate à infecção

A penicilina é o antibiótico de primeira escolha por sua atividade contra as bactérias que colonizam esse tipo de lesão, porém em casos de alergia, quinolona, metronidazol, clindamicina, doxiciclina, eritromicina e levofloxacina podem também ser utilizados. É necessário também, uma boa higiene oral (Markose et al. 2009), bem como o uso de enxaguantes bucais a base de clorexidina (Patel et al. 2011). A imediata suspensão do uso de bisfosfonatos é necessária em casos de osteonecrose (Marx et al. 2007) e quando as lesões não regridem com a suspensão dessa medicação e nem com o uso de antibiótico e colutórios a base de clorexidina 0,12%, faz-se necessário a intervenção cirúrgica.

2.3 – Curso de Odontologia

Os cursos de graduação foram sendo constituídos de modo progressivo no Brasil, a partir de meados da década de 1850, apesar de iniciarem-se oficialmente por meio do Decreto Imperial nº. 9.311, de 25 de outubro de 1884. O primeiro curso foi instituído na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, sendo que até o ano de 1917, foram fundados mais 14 cursos de odontologia (Queiroz, 2006).

Segundo Casotti (2009), o que antes era um ofício de cunho puramente prático, o ensino da odontologia assume a formação do cirurgião-dentista, calcado nos conhecimentos científicos.

Em 1961, a Lei de Diretrizes e Bases da Educação nacional instituiu o Conselho Federal de Educação para legislar na estrutura curricular dos cursos superiores. Como consequência, o curso de odontologia passou a ter duração de 4 anos, a partir de 1962, tendo sido facultado à cada universidade, estabelecer sua própria maneira de ministrar as disciplinas. Do ponto de vista jurídico, as universidades podem ser classificadas como públicas ou privadas. A Universidade do Grande Rio, é um exemplo de instituição privada que apresenta atualmente em sua grade curricular as disciplinas descritas no quadro abaixo.

Quadro 1. Disciplinas que compõem a grade curricular do curso de odontologia da Unigranrio.

• Anatomias e Esculturas Dentárias • Anestesiologia E Terapêutica • Atividades Integradas Avançadas de Formação Profissional • Atividades Integradas de Formação da Área Profissional • Atividades Integradas de Formação Geral • Biofísica • Ciências da Saúde I • Ciências da Saúde II • Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial I • Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial II • Contexto Sócio Antropológico • Contextos Integralizadores I • Contextos Integralizadores II • Contextos Integralizadores III • Contextos Integralizadores IV • Dentística I • Dentística II • Dentística III • Deontologia • Disfunção Têmporo-Mandibular e Dor Orofacial • Endodontia I • Endodontia II • Endodontia III • Estágio Supervisionado I - Promoção de Saúde Bucal • Estágio Supervisionado II - Cuidados Primários em Saúde I • Estágio Supervisionado III - Cuidados Primários em Saúde II • Estágio Supervisionado IV - Odontologia Hospitalar	• Estágio Supervisionado V - Clínica Integrada do Adulto • Estágio Supervisionado VI - Clínica Int. da Criança e do Adolescente • Estatística Aplicada • Estomatologia • Farmacologia Básica • Implantodontia • Imunologia Básica • Materiais Odontológicos I • Materiais Odontológicos II • Métodos e Técnicas de Estudo • Microbiologia Aplicada • Morfofisiologia I • Morfofisiologia II • Morfologia Aplicada • Oclusão • Odontologia Legal • Odontopediatria • Orientação Profissional • Ortodontia I • Ortodontia II • Pacientes com Necessidades Especiais • Parasitologia • Periodontia I • Periodontia II • Processos Patológicos Gerais • Prótese Fixa I • Prótese Fixa II • Prótese Removível I • Prótese Removível II • Radiologia • Saúde Bucal Coletiva • Semiologia Geral e Aplicada • Trabalho de Conclusão de Curso I • Trabalho de Conclusão de Curso II • Trabalho de Conclusão de Curso III

Fonte: http://unigranrio.com.br/cursos/odontologia.php

3. OBJETIVOS

Buscou-se investigar o grau de conhecimento sobre os bisfosfonatos dos alunos do 8º período do curso de graduação em odontologia na Universidade do Grande Rio, com base no tripé: teórico, experiência prática e conduta clínica.

HIPÓTESES INVESTIGADAS:

(H1): Os estudantes de odontologia que conhecem os bisfosfonatos; também conhecem as demais drogas que fazem parte do seu grupo.

(H2): Os estudantes de odontologia que conhecem os bisfosfonatos sabem quais são as suas indicações, as complicações e os tratamentos indicados.

(H3): Os estudantes que têm conhecimento prático dos bisfosfonatos tiveram a oportunidade de lidar com pacientes que fazem ou fizeram uso da droga.

(H4): Os estudantes que têm conhecimento prático dos bisfosfonatos já viveram situações de lesões em pacientes.

(H5): Os estudantes que conhecem os bisfosfonatos atendem sem restrições os pacientes que fazem seu uso.

(H6): Os estudantes que conhecem os bisfosfonatos não atendem os pacientes que fazem seu uso, contraindicando o medicamento.

(H7): Os estudantes que conhecem os bisfosfonatos atendem os pacientes que fazem seu uso, mas exigem a suspensão do medicamento.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Grande Rio (#54545916.0.0000.5283). A população-alvo da pesquisa foi constituída por estudantes a partir do 8º período do curso de Odontologia da Unigranrio para verificar, de forma simples e objetiva, o conhecimento de alunos de odontologia. Esta amostra de conveniência foi utilizada pela representatividade da amostra do contexto odontológico e pela disponibilidade dos participantes para responder o questionário (Malhotra, 2001). O questionário foi aplicado em papel durante o mês de dezembro de 2016.

Os alunos 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 8 questões para identificar o conhecimento dos alunos sobre bisfosfonatos (Anexo 2). No questionário, as respostas foram padronizadas em duas possibilidades: sim e não, disponibilizando uma escala dicotômica simples, uma vez que o tema pesquisado não se tratava de um comportamento, mas de um assunto objetivo. As questões foram agrupadas seguindo o modelo teórico, prático e conduta profissional (Figura 6).

Os dados obtidos foram avaliados através do método estatístico descritivo e pelo método estatístico de regressão linear múltipla. O primeiro método analisa os dados crus, em percentuais e foi utilizado para proporcionar a observação objetiva das respostas dos alunos. O segundo método, foi utilizado para justificar a pesquisa sobre o conhecimento dos alunos sobre bisfosfonatos (variável dependente), através

das variáveis preditoras (variáveis independentes), eliminando do conjunto, aquelas que não apresentam significância, até obter um modelo causal padronizado. Dessa forma, esse método permite uma análise com os parâmetros estimados para testar as hipóteses elencadas. Através dos betas constatados para cada questão do questionário (Quadro 1), o método de regressão múltipla determina qual delas, apresenta maior impacto na resposta da pergunta proposta.

Foi utilizado o nível de significância de 0,05 na análise de regressão linear múltipla pelo programa estatístico SPSS (versão 20; IBM, EUA).

Quadro 2. Variáveis analisadas no estudo.

Grupo	Variável	Pergunta	Comentário
Conhecimento	Q1	Você sabe o que são bisfosfonatos?	-
Teórico	Q2	Você conhece as drogas que fazem parte do grupo dos bisfosfonatos?	-
	Q3	Você conhece as indicações do uso terapêutico dos bisfosfonatos?	-
	Q4	Você conhece as complicações orais decorrentes do uso de bisfosfonatos?	-
	Q8	Você conhece algum tratamento para as complicações orais induzidas pelo uso de bisfosfonatos?	Qual?
Prático	Q5	Você já fez atendimento de pacientes que fazem ou fizeram uso de bisfosfonatos?	Qual medicamento?
	Q6	Você já atendeu pacientes com lesões relacionadas com o uso de bisfosfonatos?	Que tipo de lesão?
Conduta Profissional	Q7	Você faria o atendimento de pacientes que fazem uso de bisfosfonatos para cirurgia odontológica?	-
	Q71	SIM, sem restrições.	-
	Q72	NÃO, contraindicaria o procedimento.	-
	Q73	SIM, com suspensão da medicação.	-

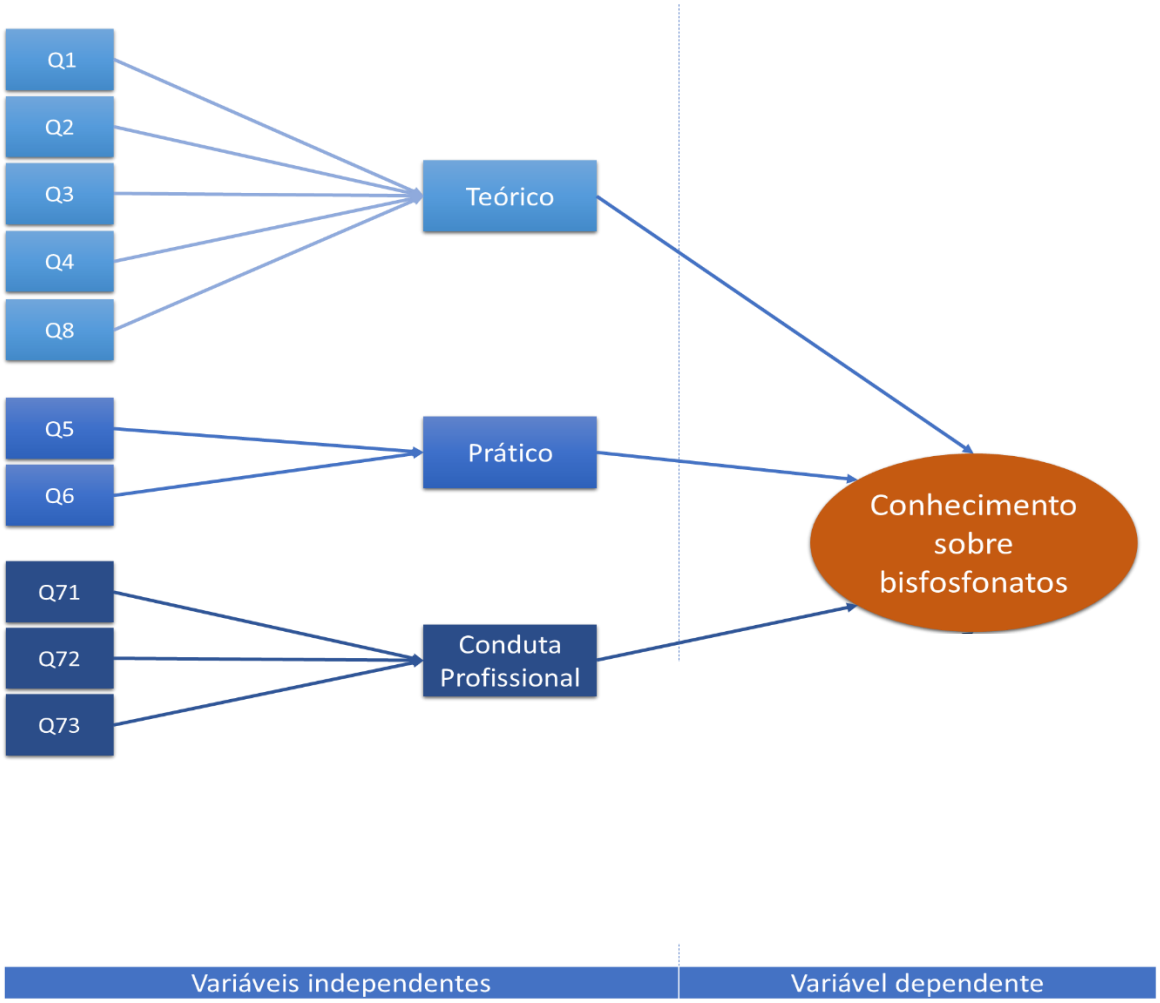


Figura 6. Modelo estatístico do estudo.

5. RESULTADOS

5.1. Análise estatística descritiva

A amostra consistiu de 41 alunos com idade média de 25,2 (± 5,6) anos com idade variando entre 20 a 27 anos. As respostas obtidas para cada questão podem ser observadas nas figuras abaixo.

Figura 7. Respostas dos alunos para a Questão 1 “Você sabe o que são bisfosfonatos?”.

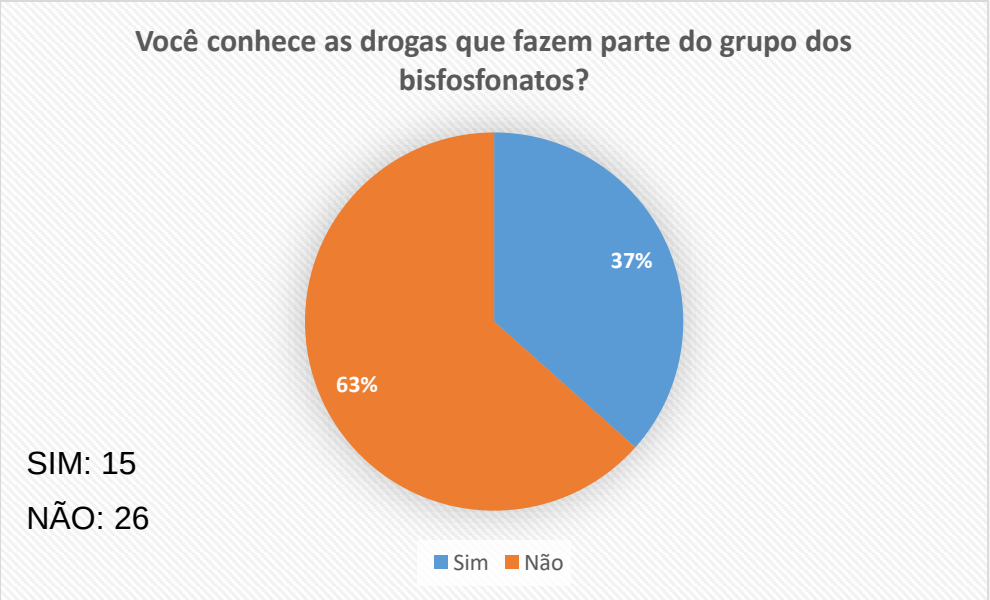


Figura 8. Respostas dos alunos para a Questão 2 “Você conhece as drogas que fazem parte do grupo dos bisfosfonatos?”.

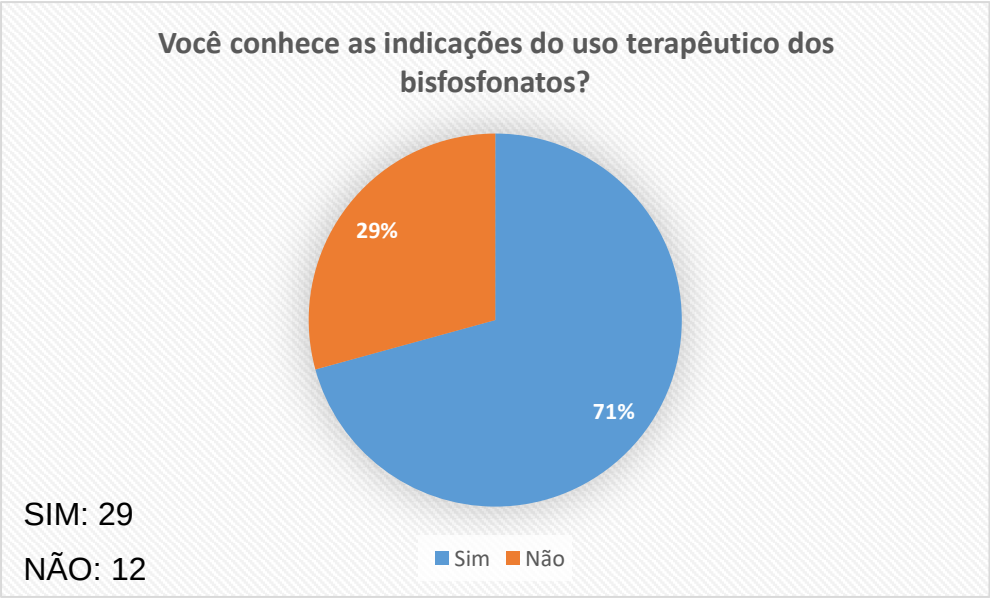


Figura 9. Respostas dos alunos para a Questão 3 “Você conhece as indicações do uso terapêutico dos bisfosfonatos?”.

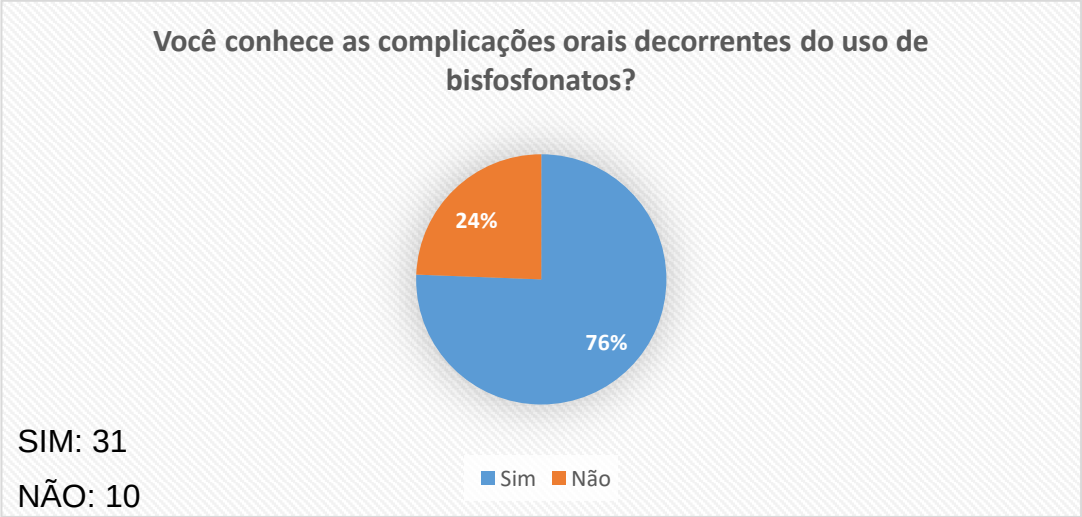


Figura 10. Respostas dos alunos para a Questão 4 “Você conhece as complicações orais decorrentes do uso de bisfosfonatos?”.

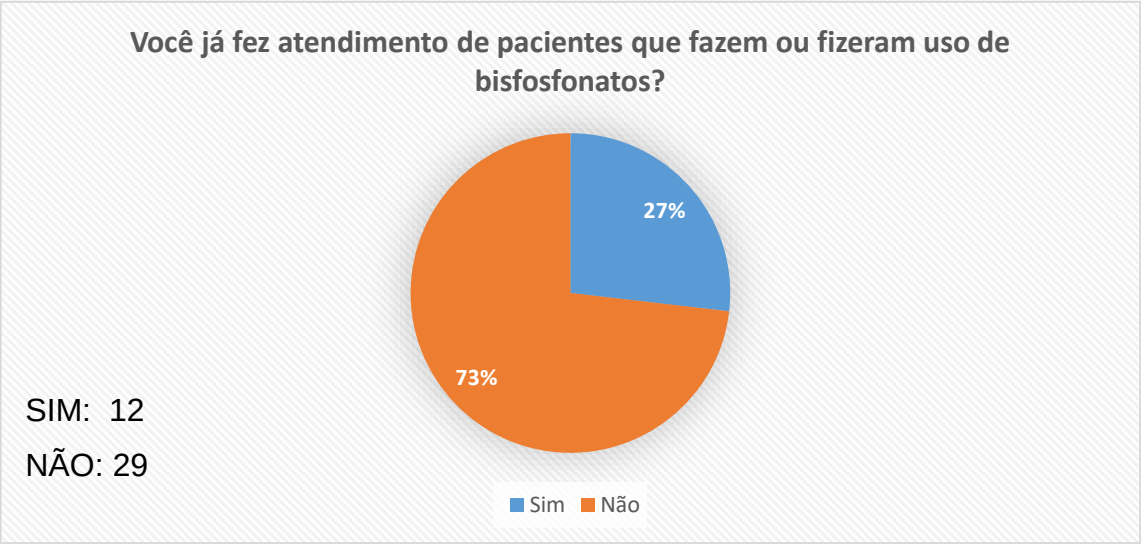
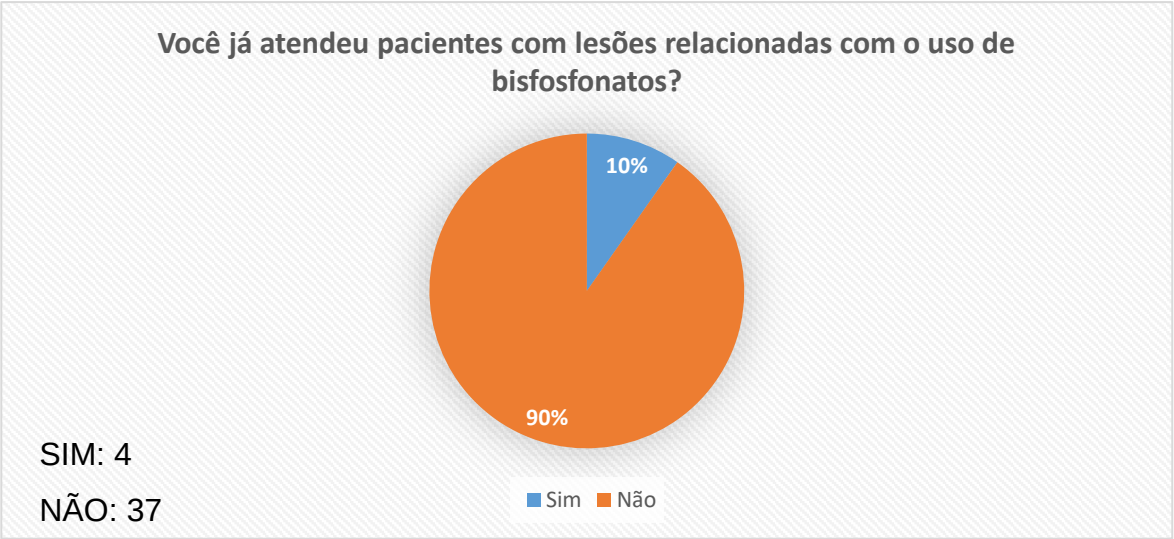


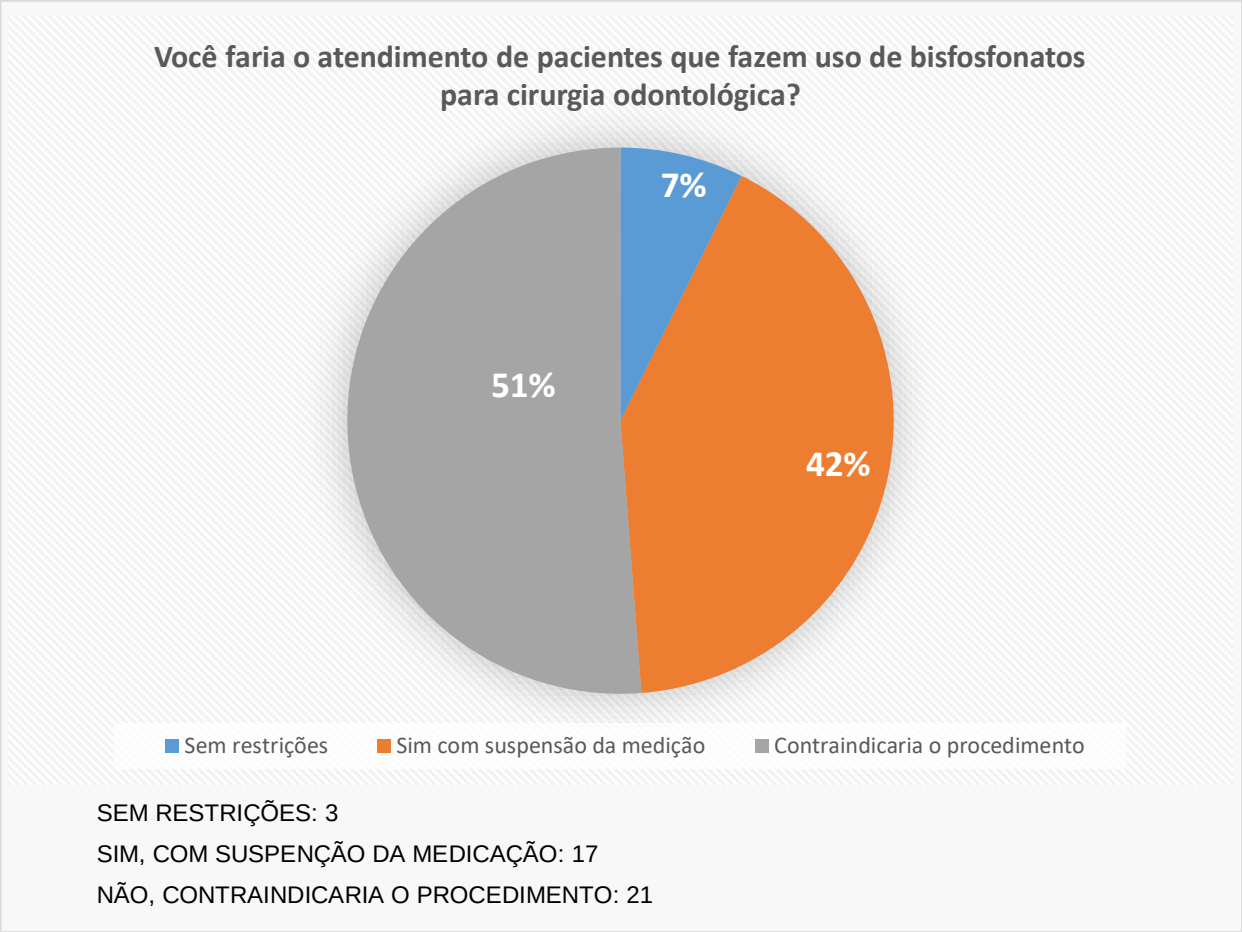
Figura 11. Respostas dos alunos para a Questão 5 “Você já fez atendimento de pacientes que fazem ou fizeram uso de bisfosfonatos?”.



SIM: 4

NÃO: 37

Figura 12. Respostas dos alunos para a Questão 6 “Você já atendeu pacientes com lesões relacionadas com o uso de bisfosfonatos?”.



SEM RESTRIÇÕES: 3
SIM, COM SUSPENÇÃO DA MEDICAÇÃO: 17
NÃO, CONTRAINDICARIA O PROCEDIMENTO: 21

Figura 13. Respostas dos alunos para a Questão 7 “Você faria o atendimento de pacientes que fazem uso de bisfosfonatos para cirurgia odontológica?”: SIM, sem restrições (7.1); NÃO, contraindicaria o procedimento (7.2); e SIM, com suspensão da medicação (7.3).

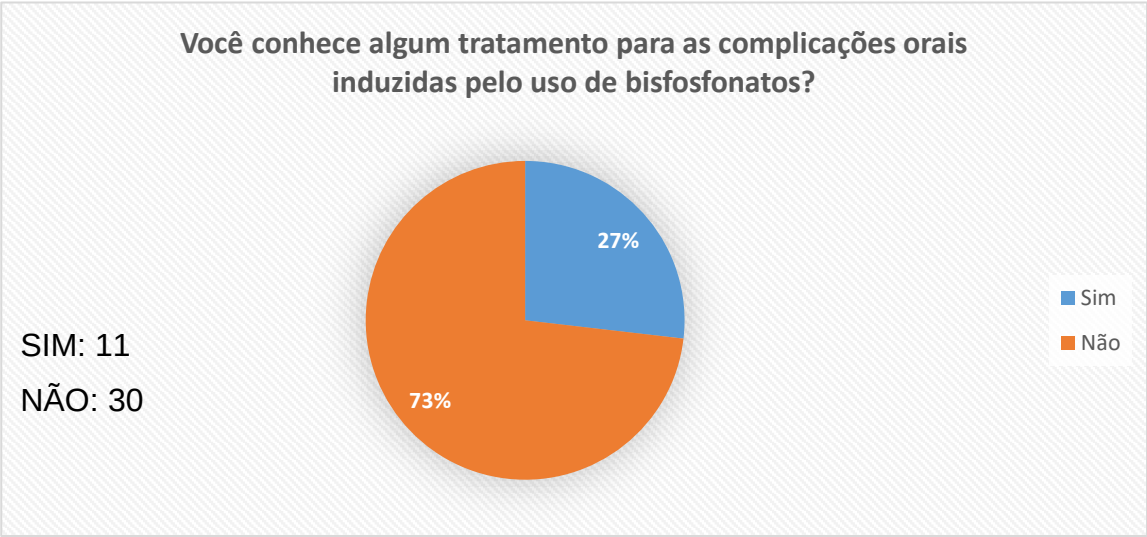


Figura 14. Respostas dos alunos para a Questão 8 “Você conhece algum tratamento para as complicações orais induzidas pelo uso de bisfosfonatos?”

Nessa análise estatística descritiva, podemos observar que apesar de 83% dos alunos entrevistados responderem que sabem o que são os bisfosfonatos, 63% não conhecem as drogas comercializadas no mercado e utilizadas pelos pacientes. Em sequência, 71% responderam que sabem sobre a indicação do uso terapêutico dos bisfosfonatos, e 76%, que sabem das complicações orais decorrentes do uso dessa droga. Mas 73% nunca atenderam pacientes que fazem ou fizeram uso da droga, e 90% nunca viram pacientes com lesões derivadas do seu uso, o que torna evidente a falta de experiência clínica sobre os bisfosfonatos, levando a uma grande dificuldade na tomada de decisão do cirurgião-dentista, pois apenas 27% dizem saber algum tratamento para as complicações orais induzidas pelo uso dos bisfosfonatos.

5.2. Análise de regressão linear múltipla

Esta análise tem como finalidade, testar as hipóteses apresentadas neste trabalho (H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7), avaliando a qualidade da mensuração das variáveis do modelo proposto com o objetivo de investigar o grau de conhecimento sobre os bisfosfonatos dos alunos do curso de graduação em odontologia na Universidade do Grande Rio (Questão 1 do questionário – variável dependente).

Primeira simulação

A primeira simulação do modelo, com todas as variáveis independentes (Q2 a Q8) e a variável dependente assumida (Q1), resultou na Tabela 2. Uma alta correlação entre as variáveis independentes e dependentes (R^2 = 79,8%). A variável Q73 (atenderiam pacientes que usam bisfosfonatos, com suspensão da medicação) foi excluída pelo programa estatístico, por apresentar colinearidade. Já as variáveis Q2 (conhecimento de outras drogas do grupo dos bisfosfonatos), Q6 (se atenderiam algum paciente com lesão decorrente de bisfosfonatos) e Q71 (se atenderiam sem restrição pacientes que utilizam bisfosfonatos) apresentaram valor $p > 0.05$, devendo, portanto, ser excluídas e uma segunda simulação foi realizada.

Tabela 2. Primeira simulação estatística com os respectivos valores de beta e p para cada questão

Questão	Beta	Significância
2	0,007	0,951
3	0,317	0,008
4	0,575	0,000
5	0,298	0,033
6	-0,013	0,904
7.1	-0,065	0,473
7.2	0,244	0,014
8	-0,267	0,074

Quanto à variável Q8 (Conhecimento de tratamento de complicações dos bisfosfonatos), apesar de ter apresentado valor p acima do exigido, optou-se por mantê-la no modelo, para avaliar seu comportamento após a retirada das variáveis anteriores.

Segunda simulação

A segunda simulação levou em conta como variáveis independentes Q3, Q4, Q5, Q72, Q73 e Q8, apresentando a Tabela 3 de resultados: Apesar de se manter o mesmo grau de correlação causal, este conjunto de variáveis ainda apontou para a necessidade de exclusão da variável Q73 na terceira simulação.

Tabela 3. Segunda simulação estatística com os respectivos valores de beta e p para cada questão

Questão	Beta	Significância
3	0,321	0,04
4	0,575	0,000
5	0,295	0,020
7.2	0,360	0,030
7.3	0,119	0,462
8	-0,264	0,040

Terceira simulação

Nesta simulação, todos os valores p apresentavam significância ($p < 0,05$) (Tabela 4) e R^2 de 79,4%, o que o tornaria suficiente para identificar as questões relevantes no desfecho da variável dependente. Porém, a variável Q8 denota uma incoerência no seu resultado. Enquanto a maioria dos alunos respondeu que conhece os bisfosfonatos (83%), uma maioria também relatou desconhecer os tratamentos existentes para as lesões decorrentes do uso de bisfosfonatos (73%). Portanto, foi feita uma quarta simulação para avaliar o efeito sem a interferência desta questão 8.

Tabela 4. Terceira simulação estatística com os respectivos valores de beta e p para cada questão

Questão	Beta	Significância
3	0,323	0,003
4	0,586	0,000
5	0,308	0,014
7.2	0,258	0,003
8	-0,266	0,037

Quarta simulação

A quarta simulação utilizou somente as variáveis que apresentaram significância dentro do padrão, além de ser retirada a variável Q8, que já acusava exclusão na segunda simulação, comportando-se de forma incoerente na terceira simulação. Assim, com a exclusão da varíavel Q8, a variável Q5 também perdeu significância (Tabela 5), o que exigiu realizar uma nova avaliação com o programa numa quinta simulação.

Tabela 5. Quarta simulação estatística com os respectivos valores de beta e p para cada questão

Questão	Beta	Significância
3	0,288	0,10
4	0,558	0,000
5	0,122	0,164
7.2	0,251	0,005

Quinta simulação

A quinta simulação, por sua vez, excluiu a variável Q5. Assim, o modelo sugerido possui apenas três variáveis: Q3, Q4 e Q72 (Tabela 6). Enfim, chegou-se ao modelo final, uma vez que todas as variáveis apresentam significância dentro do padrão. O modelo ainda apresenta elevada correlação entre variáveis, com R^2 de 75,4%.

Tabela 6. Quinta simulação estatística com os respectivos valores de beta e p para cada questão

Questão	Beta	Significância
3	0,317	0,005
4	0,569	0,000
7.2	0,224	0,010

Estabeleceu-se neste estudo o seguinte conjunto de qualificadores dos betas para facilitar o entendimento sobre os impactos das variáveis do modelo proposto: Baixo - até 10%; Médio - de 11% a 25%; Alto - de 26% a 50%; Muito alto - acima de 51%. Dessa forma, comparando-se o tamanho do efeito total de cada variável a partir dos seus respectivos betas, obtém-se o sumário das conclusões da análise apresentado na tabela a seguir.

Tabela 7: Sumário de conclusões sobre impactos no conhecimento sobre bisfosfonatos após a quinta simulação na análise de regressão linear múltipla.

Variável	**Descrição**	**Beta**	**P**	**Ordem do impacto**	**Tipificação do impacto**
Q4	Complicações orais decorrentes do uso	49,9%	0,000	1º	Alto
Q3	Indicações do uso terapêutico	26,2%	0,005	2º	Alto
Q72	NÃO, contraindicaria o procedimento	8,4%	0,010	3º	Baixo

Quanto às hipóteses levantadas, conclui-se que somente duas foram aceitas, rejeitando-se cinco:

Tabela 8. Sumário de análise das hipóteses levantadas.

Hipóteses	Suportada no modelo?
(H1): Os estudantes de odontologia que conhecem os bisfosfonatos; também conhecem as demais drogas que fazem parte do seu grupo (Q2).	Rejeitada
(H2): Os estudantes de odontologia que conhecem os bisfosfonatos sabem quais são as suas indicações, as complicações e os tratamentos indicados (Q3,Q4 e Q8).	Rejeitada
(H3): Os estudantes que têm conhecimento prático dos bisfosfonatos tiveram a oportunidade de lidar com pacientes que fazem ou fizeram uso da droga (Q4).	Aceita
(H4): Os estudantes que têm conhecimento prático dos bisfosfonatos já viveram situações de lesões em pacientes (Q5 e Q6).	Rejeitada
(H5): Os estudantes que conhecem os bisfosfonatos atendem sem restrições os pacientes que fazem seu uso (Q71).	Rejeitada
(H6): Os estudantes que conhecem os bisfosfonatos não atendem os pacientes que fazem seu uso, contraindicando o medicamento (Q72).	Aceita
(H7): Os estudantes que conhecem os bisfosfonatos atendem os pacientes que fazem seu uso, mas exigem a suspensão do medicamento (Q73).	Rejeitada

6. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra que três variáveis exerceram forte influência nas hipóteses, as questões 4, 3 e 7.2, apesar das outras variáveis apontarem para algumas incoerências, uma vez que a amostra formatada tem origem na percepção dos alunos quanto à qualidade do seu conhecimento.

Assim, essa articulação pode se tornar informação útil para nortear a definição de políticas de melhoria do conhecimento sobre o assunto nos cursos de graduação em odontologia na Unigranrio. Esse estudo constatou que mesmo os alunos que afirmam conhecer os bisfosfonatos, desconhecem as drogas do seu grupo. Isso demonstra que os fármacos deste grupo de medicamentos já descritos na literatura (Madrid e Sanz 2009) não fazem parte da rotina desses alunos e quando estiverem fazendo as anamneses dos seus pacientes, não saberão se os medicamentos em uso são ou não bisfosfonatos. Mesmo aqueles que conhecem as indicações e complicações dos bisfosfonatos desconhecem quais são seus possíveis tratamentos (Ruggiero 2013). Ou seja, não estão devidamente instruídos para a solução dos problemas que podem decorrer do uso dos bisfosfonatos. Tudo indica haver um consenso sobre a contraindicação de tratamentos odontológicos em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos, entretanto a literatura demonstra que o risco da administração por via oral é bem menor que a via endovenosa (Otto et al. 2012). Nesse estudo, não se percebeu uma correlação de casos nos quais o aluno possua conhecimento do assunto e opte por realizar o tratamento.

Outra constatação, na análise estatística descritiva deste estudo é que, mesmo os alunos que já praticaram seus conhecimentos com pacientes que fazem

ou faziam uso de bisfosfonatos, em sua maioria, nunca foram expostos a pacientes com lesões decorrentes do seu uso. Isso reflete a baixa prevalência da osteonecrose encontrada na literatura (Patel et al. 2011).

7. CONCLUSÃO

Alunos da graduação em odontologia dependem da experiência profissional para vivenciar casos, indicando a necessidade de larga experiência prática.

A avaliação do conhecimento sobre os bisfosfonatos destes alunos, tanto pela análise estatística descritiva quanto pela análise de regressão linear múltipla, revela a necessidade de melhorias na prática clínica e no ensino teórico, facultando ao graduando, maior experiência para a conduta profissional adequada.

Logo, a necessidade de complementar os estudos sobre os bisfosfonatos na graduação é crítica, sendo este estudo uma contribuição para a reflexão sobre o assunto.

Sugere-se o aprofundamento desse conhecimento em disciplinas de cirurgia, farmacologia, bioquímica, patologia, semiologia e até mesmo da clínica integrada para tal objetivo.

REFERÊNCIAS

Abbad, G.; Vaz Torres, C. Regressão múltipla stepwise e hierárquica em Psicologia Organizacional: aplicações, problemas e soluções. Universidade de Brasília. Estudos de Psicologia, 2002, 7 (número especial), pp. 19-29

Abughazaleh, K. e N. Kawar (2011). "Osteonecrosis of the jaws: what the physician needs to know: practical considerations." Dis Mon 57(4): 231-241.

Almasan, H. A., M. Baciut, H. Rotaru, S. Bran, O. C. Almasan e G. Baciut (2011). "Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. Discussion over 52 cases." Rom J Morphol Embryol 52(4): 1233-1241.

Ata-Ali, J., F. Ata-Ali, D. Penarrocha-Oltra e P. Galindo-Moreno (2016). "What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis." Clin Oral Implants Res 27(2): e38-e46.

Bispo, Luciano Bonatelli (2013). Considerações da Implantologia sobre a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia com bisfosfonatos. Revista Brasileira de Odontologia; v. 70, n. 2, pp. 196-201.

Casotti, Elisete (2009). Odontologia no Brasil: uma (breve) história do pensamento sobre o ensino. Rio de Janeiro: UFRJ / Nutes. Tese de doutorado – UFRJ, Nutes, Programa de Pós-graduação em Educação em Ciências e Saúde.

Fernandes, C., R. S. Leite e F. M. Lanças (2005). "Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas." Quim Nova 28(2): 274-280.

Friedrich, R. E. e F. A. Blake (2007). "Avascular mandibular osteonecrosis in association with bisphosphonate therapy: a report on four patients." Anticancer Res 27(4A): 1841-1845.

Heufelder, M. J., J. Hendricks, T. Remmerbach, B. Frerich, A. Hemprich e F. Wilde (2014). "Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 117(6): e429-435.

Jakiel, J., M. Rahnama e J. Szczerba-Gwozdz (2016). "Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - a report of seven cases." Contemp Oncol (Pozn) 20(6): 486-490.

Kos, M., J. F. Kuebler, K. Luczak e W. Engelke (2010). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk." J Craniomaxillofac Surg 38(4): 255-259.

Kwak, H. B., J. Y. Kim, K. J. Kim, M. K. Choi, J. J. Kim, K. M. Kim, Y. I. Shin, M. S. Lee, H. S. Kim, J. W. Kim, C. H. Chun, H. J. Cho, G. Y. Hong, S. K. Juhng, K. H. Yoon, B. H. Park, J. M. Bae, J. K. Han e J. Oh (2009). "Risedronate directly inhibits osteoclast differentiation and inflammatory bone loss." Biol Pharm Bull 32(7): 1193-1198.

Lee, J. Y., T. Soh, T. S. Howe, J. S. Koh, E. B. Kwek e D. T. Chua (2015). "Bisphosphonate-associated peri-implant fractures: a new clinical entity? A series of 10 patients with 11 fractures." Acta Orthop 86(5): 622-626.

Levin, L., A. Laviv e D. Schwartz-Arad (2007). "Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment." J Am Dent Assoc 138(9): 1218-1220.

Lopez-Cedrun, J. L., J. F. Sanroman, A. Garcia, M. Penarrocha, J. F. Feijoo, J. Limeres e P. Diz (2013). "Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series." Br J Oral Maxillofac Surg 51(8): 874-879.

Madrid, C. e M. Sanz (2009). "What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review." Clin Oral Implants Res 20 Suppl 4: 87-95.

Malhotra, N (2001). Pesquisa de marketing: uma orientação aplicada. Porto Alegre: Bookman.

Markose, G., F. R. Mackenzie, W. J. Currie e W. S. Hislop (2009). "Bisphosphonate osteonecrosis: a protocol for surgical management." Br J Oral Maxillofac Surg 47(4): 294-297.

Marx, R. E. (2014). "A decade of bisphosphonate bone complications: what it has taught us about bone physiology." Int J Oral Maxillofac Implants 29(2): e247-258.

Marx, R. E., J. E. Cillo, Jr. e J. J. Ulloa (2007). "Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment." J Oral Maxillofac Surg 65(12): 2397-2410.

Naylor, K. E., R. M. Jacques, M. Paggiosi, F. Gossiel, N. F. Peel, E. V. McCloskey, J. S. Walsh e R. Eastell (2016). "Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study." Osteoporos Int 27(1): 21-31.

Otto, S., C. Schreyer, S. Hafner, G. Mast, M. Ehrenfeld, S. Sturzenbaum e C. Pautke (2012). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment." J Craniomaxillofac Surg 40(4): 303-309.

Paggiosi, M. A., N. Peel, E. McCloskey, J. S. Walsh e R. Eastell (2014). "Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral

skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study." Osteoporos Int 25(12): 2729-2741.

Patel, V., N. M. McLeod, S. N. Rogers e P. A. Brennan (2011). "Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw--a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention." Br J Oral Maxillofac Surg 49(4): 251-257.

Queiroz, Maria Goretti. “O ensino da odontologia no Brasil: concepções e Agentes.” Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Educação, Goiânia, 2006. 359 páginas.

Rodan, G. A. e H. A. Fleisch (1996). "Bisphosphonates: mechanisms of action." J Clin Invest 97(12): 2692-2696.

Ruggiero, S. L. (2013). "Emerging concepts in the management and treatment of osteonecrosis of the jaw." Oral Maxillofac Surg Clin North Am 25(1): 11-20, v.

Ruggiero, S. L., T. B. Dodson, J. Fantasia, R. Goodday, T. Aghaloo, B. Mehrotra, F. O'Ryan, O. American Association of e S. Maxillofacial (2014). "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update." J Oral Maxillofac Surg 72(10): 1938-1956.

Sedghizadeh, P. P., A. C. Jones, C. LaVallee, R. W. Jelliffe, A. D. Le, P. Lee, A. Kiss e M. Neely (2013). "Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling for assessing risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 115(2): 224-232.

Suresh, E., M. Pazianas e B. Abrahamsen (2014). "Safety issues with bisphosphonate therapy for osteoporosis." Rheumatology (Oxford) 53(1): 19-31.

Vergara, S.C (2010). Projetos e relatórios de pesquisa em administração. 12. ed. São Paulo: Atlas.

Watters, A. L., H. J. Hansen, T. Williams, J. F. Chou, E. Riedel, J. Halpern, S. Tunick, G. Bohle, J. M. Huryn e C. L. Estilo (2013). "Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: long-term follow-up of 109 patients." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 115(2): 192-200.

ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(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 NA GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA".

Você foi selecionado por ser aluno nessa Universidade, no curso de graduação em odontologia e sua participação não é obrigatória. 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 bisfosfonatos pelo aluno de graduação e a necessidade de reformular a grade de estudo acadêmica, mediante sua relevante importância na clínica odontológica.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder a um questionário padronizado a respeito do conhecimento específico sobre bisfosfonatos.

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 formação dos cirurgiões-dentistas. Da mesma forma ajudará a evitar essas 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 aluno será nomeado com um número e seus dados computados em uma tabela sem identificação, com a qual serão construídos os gráficos e analises estatísticas.

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 os pesquisadores responsáveis: Aleksander Mori Ferreira e Charles Marin, nos e-mails alekmori@terra.com.br e marinbuco@gmail.com ou no telefone: (21) 2672-7877

_____

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 – Questionário Odontológico

Qual sua idade? _____

Qual período está cursando? _____

1. Você sabe o que são bisfosfonatos?

( ) SIM ( ) NÃO

2. Você conhece as drogas que fazem parte do grupo dos bisfosfonatos?

( ) SIM ( ) NÃO

3. Você conhece as indicações do uso terapêutico dos bisfosfonatos?

( ) SIM ( ) NÃO

4. Você conhece as complicações orais decorrentes do uso de bisfosfonatos?

( ) SIM ( ) NÃO

5. Você já fez atendimento de pacientes que fazem ou fizeram uso de bisfosfonatos?

( ) SIM ( ) NÃO Qual medicamento? _____

6. Você já atendeu pacientes com lesões relacionadas ao uso de bisfosfonatos?

( ) SIM ( ) NÃO Que tipo de lesão? _____

7. Você faria o atendimento de pacientes que fazem uso de bisfosfonatos para cirurgia odontológica?

( ) SIM, sem restrições.

( ) NÃO, contraindicaria o procedimento.

( ) SIM, com suspensão da medicação.

8. Você conhece algum tratamento para as complicações orais induzidas pelo uso de bisfosfonatos?

( ) SIM ( ) NÃO Qual? _____

ANEXO 3 – Análise estatística de regressão linear múltipla

Primeira simulação estatística

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,893[a]	,798	,739	,19447

a. Predictors: (Constant), q8, q72, q71, q4, Idade, q6, q3, q2, q5

Coefficients[a]

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,139	,188		,740	,465
	Idade	,001	,007	,017	,176	,862
	q2	,006	,091	,007	,062	,951
	q3	,263	,092	,317	2,847	,008
	q4	,504	,095	,575	5,278	,000
	q5	,253	,113	,298	2,230	,033
	q6	-,016	,131	-,013	-,121	,904
	q71	-,094	,130	-,065	-,726	,473
	q72	,092	,035	,244	2,591	,014
	q8	-,227	,123	-,267	-1,846	,074

a. Dependent Variable: q1

Excluded Variables[b]

Model		Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics
						Tolerance
1	q73	.[a]	.	.	.	,000

a. Predictors in the Model: (Constant), q8, q72, q71, q4, Idade, q6, q3, q2, q5

b. Dependent Variable: q1

Segunda simulação estatística

Variables Entered/Removed[b]

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	q8, q72, q4, q3, q5, q73[a]	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: q1

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,893[a]	,798	,762	,18586

a. Predictors: (Constant), q8, q72, q4, q3, q5, q73

Coefficients[a]

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,077	,111		,695	,492
	q3	,265	,085	,321	3,114	,004
	q4	,504	,090	,575	5,621	,000
	q5	,251	,102	,295	2,448	,020
	q72	,136	,060	,360	2,259	,030
	q73	,030	,041	,119	,744	,462
	q8	-,224	,105	-,264	-2,132	,040

a. Dependent Variable: q1

Terceira simulação estatística

Variables Entered/Removed[b]

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	q8, q72, q4, q3, q5[a]	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: q1

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,891[a]	,794	,765	,18467

a. Predictors: (Constant), q8, q72, q4, q3, q5

Coefficients[a]

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,143	,066		2,157	,038
	q3	,267	,085	,323	3,160	,003
	q4	,514	,088	,586	5,840	,000
	q5	,261	,101	,308	2,597	,014
	q72	,097	,030	,258	3,238	,003
	q8	-,226	,104	-,266	-2,168	,037

a. Dependent Variable: q1

Quarta simulação estatística

Variables Entered/Removed[b]

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Q72, Q3, Q5, Q4[a]	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: Q1

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,876[a]	,767	,741	,19393

a. Predictors: (Constant), Q72, Q3, Q5, Q4

Coefficients[a]

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,166	,069		2,427	,020
	Q3	,239	,088	,288	2,718	,010
	Q4	,489	,092	,558	5,337	,000
	Q5	,104	,073	,122	1,419	,164
	Q72	,094	,031	,251	3,003	,005

a. Dependent Variable: Q1

Quinta simulação estatística

Variables Entered/Removed[b]

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Q72, Q3, Q4[a]	.	Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: Q1

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,868[a]	,754	,734	,19657

a. Predictors: (Constant), Q72, Q3, Q4

Coefficients[a]

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,180	,069		2,618	,013
	Q3	,262	,087	,317	3,005	,005
	Q4	,499	,093	,569	5,391	,000
	Q72	,084	,031	,224	2,715	,010

a. Dependent Variable: Q1