

**FACULDADE DE PATOS DE MINAS
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**ANA PAULA SILVA
GEOVANA DE ANDRADE SILVA CUPIM**

**REVISÃO DE LITERATURA SOBRE O USO DE
BIFOSFONATOS E SUAS REPERCUSSÕES NA
CAVIDADE ORAL**

**PATOS DE MINAS
2019**

**ANA PAULA SILVA
GEOVANA DE ANDRADE SILVA CUPIM**

**REVISÃO DE LITERATURA SOBRE O USO DE
BIFOSFONATOS E SUAS REPERCUSSÕES NA
CAVIDADE ORAL**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas como requisito parcial para a conclusão do Curso de graduação em Odontologia.

Orientador: Prof.^o. Esp. José Jorge Vianna Júnior

**PATOS DE MINAS
2019**

FACULDADE PATOS DE MINAS
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
Curso de Bacharelado em Odontologia

ANA PAULA SILVA
GEOVANA DE ANDRADE SILVA CUPIM

REVISÃO DE LITERATURA SOBRE O USO DE BIFOSFONATOS E SUAS REPERCUSSÕES NA CAVIDADE ORAL

Banca Examinadora do Curso de Bacharelado em Odontologia, composta em 31 de outubro de 2019.

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado, pela comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador: Prof.^o Esp. José Jorge Vianna Júnior
Faculdade Patos de Minas

Coorientador: Prof.^o Esp. Alexandre Costa Ferreira Vianna
Faculdade Patos de Minas

Examinador: Prof.^o Me. Marcelo Dias Moreira de Assis Costa
Faculdade Patos de Minas

Examinadora: Prof.^a Dra. Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes
Faculdade Patos de Minas

**REVISÃO DE LITERATURA SOBRE O USO DE BIFOSFONATOS
E SUAS REPERCUSSÕES NA CAVIDADE ORAL**

**LITERATURE REVIEW ABOUT THE BIPHOSPHONATES USE
AND ITS REPERCUSSIONS IN THE ORAL CAVITY**

Ana Paula Silva:

¹ Aluna de graduação do curso de Odontologia da Faculdade Patos de Minas - FPM, cidade Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil. Formando no ano de 2019.

E-mail: p1611-@hotmail.com

Geovana de Andrade Silva Cupim:

² Aluna de graduação do curso de Odontologia da Faculdade Patos de Minas - FPM, cidade Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil. Formando no ano de 2019.

E-mail: geovana.cupim@hotmail.com

José Jorge Vianna Júnior:

³ Professor adjunto do curso de Odontologia da Faculdade Patos de Minas – FPM. Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.

E-mail: dr.jorgevianna@gmail.com

Nome do autor para correspondência:

José Jorge Vianna Júnior, FPM Rua Major Gote, CEP: 38700-001

Patos de Minas – MG dr.jorgevianna@gmail.com; 34 992327777.

REVISÃO DE LITERATURA SOBRE O USO DE BIFOSFONATOS E SUAS REPERCUSSÕES NA CAVIDADE ORAL

RESUMO

Os bifosfonatos são medicamentos de primeira escolha no tratamento de doenças relacionadas à perda óssea, como a osteoporose, metástases ósseas de câncer de mama e próstata, doença de Paget, entre outras. O mecanismo de ação constitui-se na inibição angiogênica do tecido ósseo e da atividade osteoclástica. Contudo, o uso crônico desses medicamentos pode causar osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula. Este trabalho tem por finalidade alertar os cirurgiões-dentistas e profissionais da saúde sobre o uso dos bifosfonatos, o que requer medidas preventivas e terapêuticas no envolvimento de práticas invasivas. Metodologia: Trata-se de uma revisão narrativa. Foram selecionados 17 artigos, publicados entre 2006 e 2018, e ainda 3 monografias sendo das instituições: Universidade Federal de Londrina, Universidade Federal de Santa Catarina e Universidade Tuiuti do Paraná. Observou-se que um passo essencial na prevenção da osteonecrose por uso de bifosfonatos é o encaminhamento dos pacientes a um cirurgião-dentista antes do início da terapia com o medicamento, para receber orientações quanto à higiene bucal e a eliminação de focos infecciosos. A instituição de protocolos prévios odontológicos a terapia com bifosfonatos deveria ser uma rotina no início do tratamento médico, promovendo assim a prevenção da osteonecrose.

Descritores: Odontologia, Osteonecrose e Contra indicação de medicamento.

ABSTRACT

Bisphosphonates are drugs of first choice in the treatment of diseases related to bone loss, such as osteoporosis, bone metastases in breast and prostate cancer, Paget's disease, among others. Its mechanism of action constitutes in angiogenic inhibition of bone tissue and osteoclastic activity. However, the chronic use of these drugs may cause osteonecrosis in the jaw bones. This study aims to alert dental surgeons and health professionals about the use of bisphosphonates, which requires preventive and therapeutic measures in the involvement of invasive practices. Methodology: This is a narrative review. Seventeen articles were selected, published between 2006 and 2018, as well as 3 monographs from the institutions: Federal University of Londrina, Federal University of Santa Catarina and Tuiuti University of Paraná. It was observed that an essential step in preventing bisphosphonate osteonecrosis is to refer patients to a dental surgeon to receive oral hygiene advice and an infectious foci elimination before the drug therapy begins. The establishment of previous dental protocols before bisphosphonate therapy should be a routine at the beginning of medical treatment, thus promoting the prevention of osteonecrosis.

Key Words: Dentistry, Osteonecrosis and medication contraindication.

INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos são análogos dos pirofosfatos endógenos e possuem grande afinidade pelos tecidos mineralizados, eles atuam em sítios de formação e reabsorção óssea, sendo empregado no tratamento da osteoporose, metástase óssea de câncer de mama e próstata, osteogênese imperfeita, mieloma múltiplo, displasia fibrosa, doença de Paget, e nas metástases ósseas de vários tipos de neoplasias malignas. O mecanismo de ação constitui-se na inibição da atividade dos osteoclastos e de novos vasos sanguíneos do tecido ósseo. Os bifosfonatos possuem alta afinidade pela hidroxiapatita e meia-vida farmacológica que pode durar de meses a anos. Por meio da sua ação sobre os osteoclastos, produzem uma redução na reabsorção óssea, que dominam o processo de formação óssea, atingindo-se um balanço positivo de cálcio e um ganho de massa óssea significativa. (1-15)

Os bifosfonatos são úteis em vários tratamentos odontológicos. A utilização desses medicamentos traz boas perspectivas na prevenção da reabsorção óssea, juntamente com a terapia periodontal; inibe a reabsorção radicular durante o tratamento endodôntico, especialmente em dentes que sofreram trauma; auxiliam na manutenção da posição do dente de ancoragem e amenizam as recidivas após movimentação dentária e óssea, durante o tratamento ortodôntico; e colaboram também na manutenção da altura do rebordo, após exodontias. (5,9)

O uso crônico destes medicamentos pode desencadear a osteonecrose dos maxilares, que é definida como uma exposição óssea da maxila ou mandíbula por meio de lesões gengivais que não regeneram. (1-20)

Os bifosfonatos não devem ser utilizados por mulheres grávidas e por crianças, podendo causar anomalias de desenvolvimento dentário. Um detalhe de grande importância na compreensão dos bifosfonatos e na sua forma de ação sobre o organismo refere-se ao tipo de bifosfonatos (tabela 1). Cada componente deste grupo de medicamentos tem uma forma de ação e efeitos colaterais característicos. Não se devem generalizar para todos os bifosfonatos as características de algum tipo específico. (4,5,10)

As pessoas que fazem uso dos bifosfonatos por via parenteral tendem a ser mais propensas à osteonecrose dos maxilares do que os tratados por via oral. Fatores sistêmicos como a diabetes mellitus, imunossupressão, e o uso de outras medicações concomitantes, como agentes quimioterápicos e corticosteróides também induzem a manifestação bucal. (1,4,6,12,13,15,17)

REVISÃO DE LITERATURA

Os bifosfonatos (BFSs)

Pela primeira vez em 1960, foi descrito na literatura que os bifosfonatos podiam inibir a reabsorção óssea. Eles são medicamentos que alteram o metabolismo ósseo, aumentam a massa óssea e diminuem o risco de fratura, bem como têm uma importante função no tratamento de diversas desordens que afetam o tecido ósseo. O câncer de mama, de próstata e o câncer do pulmão são um dos tumores que podem estar relacionados com metástases ósseas. (3,9,12)

Os bifosfonatos são classificados em dois grupos: os não nitrogenados, que mais se assimilam ao pirofosfato, como o clodronato e etidronato, e os nitrogenados, como o alendronato, rizedronato e zoledronato (tabela 1). Esses fármacos previnem a calcificação por um mecanismo físico-químico que age como cristais após absorção na superfície óssea, impossibilitando a reabsorção. (3,12,13,14,18)

Os bifosfonatos aglomeram-se dentro da matriz do osso por longo espaço de tempo. Dependendo do tempo, tratamento e tipo de BFSs receitado, esse fármaco pode permanecer por anos no organismo. Os BFSs são liberados do osso no decorrer da reabsorção óssea e podem ser reintegrados em osso há pouco tempo formado ou fagocitados por osteoclastos. A inabilidade dos osteoclastos na reabsorção óssea, após a administração do medicamento por longo prazo, faz com que os osteócitos e os osteoblastos morram, deixando uma matriz acelular no osso. A consequência disso é a degeneração dos capilares e a alta susceptibilidade a fraturas. (3,4,13,15)

Dentre os efeitos adversos do uso crônico desses medicamentos, podemos citar problemas renais, gastrointestinais, febre, calafrios, fibrilação arterial, inflamação ocular, câncer no esôfago, diáfise, fraturas e osteonecrose dos maxilares. (18)

Tabela 1: Tipos de Bifosfonatos

Nome Genérico	Nome Comercial	Nitrogênio	Via	Indicação	Potência
Alendronato	Fosamax Alendil Recalfe Endrox Cleveron Osteoral Osteoform Osteonan Osteotrat Osteofar Bonalen Endronax Minusorb	Sim	VO	Osteoporose e doença de Paget	500x
Etidronato	Didronel	Não	VO e IV	Lesões ósseas como doença de Paget, prevenção e tratamento da ossificação ectópica	1 x
Pamidronato	Aredia	Sim	IV	Hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão	100 x
Zolendronato	Zometa	Sim	IV	Hipercalcemia maligna,	10000 x

				mieloma múltiplo e metástases ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão	
Tiludronato	Skelid	Não	VO	Doença de Paget e Neoplasia	10 x
Ibandronato	Boniva	Sim	VO e IV	Osteoporose	1000 x
Clodronato	Bonefos	Não	VO e IV	Doenças malignas com ou sem hipercalcemia	10 x
Residronato	Actonel	Sim	VO	Osteoporose pós-menopausa, osteoporose induzida por corticóide e doença de Paget	2000 x

Fonte: (3, 13)

A osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos (OIB)

Quando existe uma infecção nos maxilares e/ou quando um procedimento cirúrgico é realizado na cavidade oral, a necessidade de reparação e remodelação óssea sofre um grande aumento. Nos casos em que os pacientes são usuários de BFFs, o osso torna-se incapaz de responder a esse aumento, devido à baixa remodelação e hipovascularidade, o que acaba em acarretar uma OIB. (15,19)

A OIB ocorre devido uma má cicatrização do tecido ósseo dos maxilares, após um procedimento odontológico invasivo, ou pode acontecer naturalmente sem nenhum fator desencadeante aparente, provocando uma enorme destruição tecidual, provocando dor intensa, podendo levar a óbito. O aparecimento desta patologia parece ser resultante de uma interação complexa entre o metabolismo ósseo, infecção, trauma local, hipovascularização e o uso desta classe de drogas. Grande parte dos pacientes que desenvolvem a OIB são mulheres acima dos 60 anos, que tenham usado este medicamento por mais de três anos. (4,16,18)

Os ossos da maxila e mandíbula possuem uma remodelação mais rápida, e a cavidade oral por ser um ambiente cheio de bactérias, torna-se propenso à osteonecrose. O *Actinomyces* contribui diretamente para o desenvolvimento desta patologia. (18)

A osteonecrose pode ser classificada em três estágios: no estágio I, há osso necrótico exposto nos pacientes que consomem esse medicamento, mas são assintomáticos e não contém nenhum sinal de infecção; no estágio II, há osso exposto necrótico associado à infecção afirmado pelo eritema e dor na região da lesão com ou sem drenagem purulenta; no estágio III, o osso necrótico exposto é associado à infecção, dor e uma ou mais alterações, como fístula extraoral, osteólise e fratura patológica. (2,3,4,8,14) Quando os bifosfonatos são usados com superdosagens, podem ocorrer problemas renais, como necrose tubular aguda e falência renal. (19)

Fatores de risco para desenvolvimento da OIB

É fundamental avaliar tudo que venha a colocar os pacientes em condições de risco para o desenvolvimento da osteonecrose associada aos bifosfonatos, alguns deles são: presença de tumor ósseo, tabagismo, anemia, comprometimentos pulmonares, obesidade, a perda de peso afetando a nutrição, quimioterapia, radiação, esteróides e aumento da carga metabólica. Qualquer doença que atinge o metabolismo celular, a resposta imune e a oxigenação, pode funcionar como grande relevância para o desenvolvimento de osteonecrose associada aos bifosfonatos. (8,18,20)

Pacientes que fazem uso de próteses parciais ou totais, além de um ajuste oclusal, o paciente deve ser orientado a fazer uma boa higienização e sempre removê-las à noite. Próteses mal ajustadas que ferem a mucosa podem levar a osteonecrose. A doença periodontal também é considerada um fator de risco, pois a sua presença pode levar a ter que realizar procedimentos periodontais invasivos ou exodontias, que aumentam o risco de osteonecrose. O tratamento endodôntico é preferível sempre que possível às exodontias. Os tratamentos ortodônticos devem ser realizados com cautela, pois envolvem a formação e reabsorção óssea. (18)

Diagnóstico da OIB

Pode não haver manifestações radiográficas nas fases iniciais da OIB. Porém, pode surgir uma proeminência do canal do nervo alveolar inferior, cavidade alveolar persistente após exodontias e ruptura da cortical óssea. (4) Histologicamente encontra-se infiltrado inflamatório extenso de polimorfonucleados, típico de uma reação inflamatória. Uma diminuição da vascularização e do número de osteoblastos no osso necrótico, e não há sinais de malignidade. As áreas mais afetadas da mandíbula e maxila são as partes posteriores, na região de molares, relacionada à exodontias. A OIB pode ocorrer sem história de cirurgias recentes, ocorrendo necrose avascular com exposição óssea espontânea. A presença de sinais clínicos, como exposição do osso necrótico, pode estar associada a quadros de mobilidade dentária, fístulas e dor. (8,15,16,18)

Prevenção da OIB

Antes do tratamento com BFS, deve-se examinar a cavidade bucal completa e realizar procedimentos invasivos como: colocação de implantes, cirurgias periodontais, exodontia, para se obter uma saúde bucal satisfatória. Caso seja preciso esses procedimentos invasivos, o início da terapia deve ser adiado no mínimo um mês para permitir uma boa cicatrização óssea e requer terapia antibiótica profilática. (4,6,12,13,15)

Uma forma de prevenção é a realização do exame de sangue CTX (sérum C telopeptídeo terminal), que avalia o risco para desenvolvimento da osteonecrose em pacientes que utilizam os bifosfonatos há mais de três anos. (4,14,15,18)

A inclusão de informações mais específicas sobre essa complicação potencial na bulas dos medicamentos, bem como alerta aos profissionais envolvidos são atitudes importantes que não podem ser negligenciadas. (13)

Tratamento para a OIB

O manejo de pacientes portadores de osteonecrose induzida por bifosfonatos (OIB) tem sido bastante discutido. Por tratar-se de uma condição recente não há um protocolo terapêutico baseado em evidências. No estágio I da OIB é feito um acompanhamento clínico de um a dois meses nos pacientes, fazendo o uso de enxaguantes bucais antimicrobianos, como a clorexidina 0,12%. No estágio II, sugere-se o uso do enxaguante bucal antimicrobiano com terapia antibiótica, como penicilinas, controle da dor e debridamento superficial para minimizar a irritação do tecido mole e sequestrotomia pouco traumática. E, no estágio III, sugere-se o debridamento e a sequestrotomia com a terapia antibiótica e analgésica. (2,3,7,14,18,20)

Está contra-indicada a retirada do osso adjacente à lesão, pois pode causar exposição óssea ainda maior. A extração dentária alivia a dor momentaneamente, mas pode levar a maior exposição óssea e dor, sendo o recobrimento do osso com retalhos ineficaz, podendo intensificar a exposição óssea. (19)

Observaram uma melhora significativa naqueles pacientes que foram tratados com laserterapia de baixa potência terapêutica, em relação à dor, infecção e cicatrização da mucosa. (2,9)

A ozonioterapia também comprovou efeitos positivos em associação com debridamento cirúrgico e antibioticoterapia, com diminuição total da dor, da halitose e secreção. (2,19) Outra forma alternativa de tratamento é a utilização de hormônios para a paratireóide, que aumentam a atividade e o número de osteoclastos através da sua ação sobre os osteoblastos. (18)

Pacientes com drenagem em região sinusal, grandes exposições ósseas ou grandes seqüestros podem precisar de procedimentos cirúrgicos mais longos. Nos casos com drenagem de secreção purulenta, cultura e antibiograma devem ser realizados. A cicatrização completa pode nunca acontecer em alguns pacientes e eles terão que aceitar a viver com algum grau de exposição óssea. (2,3)

DISCUSSÃO

Izquierdo et al. (9) afirmam que todas as pessoas estão propensas a desenvolver patologias bucais, podendo sofrer traumatismo dentoalveolar, traumas por próteses, que servirão como estímulo para o desencadeamento da necrose dos maxilares. A terapia medicamentosa com bifosfonatos pode impossibilitar um tratamento ortodôntico satisfatório. Contudo, se usado de forma auxiliar pode favorecer os reimplantes dentários ou implantes de titânio.

Consolaro et al. (10) explicam que nos últimos anos os bifosfonatos tem chamado atenção dos cirurgiões dentistas e ortodontistas, porém há pouco conhecimento para compreensão do seu mecanismo de ação, seus efeitos adversos e sua posologia. A falta de conhecimento gera mitos e mistificações.

Gegler et al. (17) mencionam que 50% da dose aplicada, aglomera-se nas áreas de mineralização óssea, por meses ou anos, até o momento da reabsorção. Os bifosfonatos quando usados por via oral sofre menos absorção, sendo essa afetada particularmente pela ingestão de leite. Uma vez no plasma é excretado pelo rim.

Bezinelli et al. (4) citam que grande parte das OIB, ocorrem em mulheres que tiveram mieloma múltiplo e na maioria dos casos foram tratadas com alendronato via oral e não com ibandronato e etidronato. Os autores citam também que a relação da OIB associada à colocação de implantes dentários ainda é controverso na literatura.

Forte et al. (12) asseveram que devido aos elevados níveis de medicamentos em áreas de alto turnover ósseo, em comparação aos demais ossos do esqueleto, e por serem locais submetidos a tração e pressão, tendo remodelamentos frequentes em torno dos ligamentos periodontais, se tornam áreas de grande chance de desenvolvimento de osteonecrose.

CONCLUSÕES

Deve-se destacar a prevenção, mediante os efeitos dos bifosfonatos aos ossos gnáticos, realizando exames clínicos, radiográficos e laboratoriais (fosfatase alcalina e CTX), a fim de identificar prováveis infecções dentais e realizar os procedimentos adequados como extrações dentárias, tratamentos endodônticos e periodontais. A identificação das causas de risco (trauma), a análise do procedimento odontológico apresentado e o contato com o médico responsável promoverá melhores resultados do tratamento, potencializando a previsibilidade do mesmo.

Ressalta-se que os dentistas não são contra os bifosfonatos, sendo cientes da importância do seu uso. Portanto, essa pesquisa de cunho narrativo teve como papel destacar a necessidade de visitas recorrentes ao dentista antes do início da terapia medicamentosa, mantendo o paciente atento aos cuidados com a saúde bucal.

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso contou com a ajuda do nosso orientador Jorge Vianna e a professora Nayara, agradecemos por todo auxílio, confiança e apoio. Agradecemos também aos demais professores e a instituição FPM pelo incentivo, em especial ao nosso coorientador Alexandre Vianna e nossos examinadores, Marcelo Dias e Cizelene do Carmo. Gratidão a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da nossa formação.

REFERÊNCIAS

1 Teixeira NNS, Moreira G. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço [periódico na internet] 2011 [acesso em 5 de novembro de 2018]; 40(4): 214-217. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/odontologia/resource/pt/lil-639239>

2 Yutani LM, Stabile CLP, Stabile GAV. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bifosfonatos: Revisão de literatura [tcc]. Londrina (PR): Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual de Londrina; 2013. [acesso em 5 de novembro de 2018]. Disponível em: <http://www.uel.br/graduacao/odontologia/portal/pages/arquivos/TCC2013/LILIAN%20MARI%20YUTANI.pdf>

3 Scarpa LC, Leite LCM, Lacerda JCT, Arantes DCB. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. Rev. Bras. Pesqui. Saúde [periódico na Internet] 2010 [acesso em 5 de novembro de 2018]; 12(1): 86-92. Disponível em: <http://www.periodicos.ufes.br/RBPS/article/viewFile/290/203>.

4 Bezenelli LM, Eduardo FP, Fernandes KS, Santos PSS, Valente Júnior LAS, Wakim RCS et al. Osteonecrose induzida por bifosfonatos: Patogenia, Características clínicas e terapêuticas. Rev Prat. Hosp. [periódico na internet] 2010 [acesso em 2 de abril de 2019]; (72):51-56. Disponível em: <http://www.cbrohi.org.br/wp-content/uploads/2016/07/OIB-PH-2010.pdf>

5 Anbinder AL, Carvalho YR, Rocha RF. Os bifosfonatos e a Odontologia. Rev. ABO Nac. [periódico na Internet] 2006 [acesso em 5 de novembro de 2018]; 14(6): 373-379. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/odontologia/resource/pt/lil-544426>.

6 Barin LM, Pillusky FM, Pasini MM, Danesi CC. Osteonecrose dos maxilares relacionados ao uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo. [periódico na Internet] 2006 [acesso em 5 de novembro de 2018]; 28(2): 126-134. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/odontologia/resource/pt/biblio-832184>.

7 Ferreira Júnior CD, Casado PL, Barboza ESP. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. R. Periodontia. [periódico na Internet] 2007 [acesso em 14 de novembro de 2018]; 17(04): 24-30. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/odontologia/resource/pt/lil-524106>

8 Nobre D, Fontes KBFC, Carvalho Neto LGM, Neves FG, Geller M, Cunha KSG. Patogênese da osteonecrose dos ossos maxilares induzida por bifosfonato: o que se sabe atualmente? Rev. Bras. Med. [periódico na Internet] 2012 [acesso em 14 de novembro de 2018]; 69(11): 318-322. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=5260&fase=imprime

9 Izquierdo CM, Oliveira MG, Weber JBB. Terapêutica com bifosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura – RFO. [periódico na internet] 2011 [acesso em 18 de fevereiro de 2019]; 16(3): 347-352. Disponível em: <http://repositorio.pucrs.br/dspace/bitstream/10923/929/3/Terap%C3%AAutica%20com%20bisfosfonatos.pdf>

10 Consolaro A, Consolaro MF. Os bifosfonatos e o tratamento ortodôntico: Análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários. Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial. [periódico na Internet] 2008 [acesso em 5 de novembro de 2018]; 13(4): 19-25. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/dpress/v13n4/a03v13n4.pdf>

11 Kordoni M, Rigakos G, Kim YHM, Kaklamanis L, NikolatouGalitis O, Hadjiyassemi L et al. Atypical Femoral Fractures (AFF) from Bone Remodeling Agents in Patients with Cancer. Anticancer res. [serial on the Internet] 2018 [cited 2018 november 14]; 38(11): 6439-6444. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-30396969>

12 Forte ACCB, Frascino AVM. Interação dos Bifosfonatos na Cirurgia Odontológica. Atas de Ciências da Saúde. [periódico na Internet] 2016 [acesso em 14 de novembro de 2018]; 4(1): 12-22. Disponível em: <http://www.revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ACIS/article/view/1069/944>

13 Nunes V, Lopes B, Lordani RXF, Alves J, Rocha R, Machado W et al. Uso de bifosfonatos em pacientes com câncer e sua associação com osteonecrose dos osso maxilares: Uma revisão de literatura. R. Periodontia. [periódico na Internet] 2010 [acesso em 14 de novembro de 2018]; 20(03): 20-27. Disponível em: http://www.revistasobrape.com.br/arquivos/set_2010/artigo3.pdf

14 Bortolini MP, Costa RR. Bifosfonatos da odontologia [tcc]. Curitiba (PR): Faculdade de Odontologia, Universidade Tuiuti do Paraná; 2009. [acesso em 14 de novembro de 2018]. Disponível em: <https://tcconline.utp.br/wp-content/uploads/2012/06/BISFOSFONATOS-NA-ODONTOLOGIA.pdf>

15 Martins MAT, Giglio A, Martins MD, Pavesi VCS, Lascale CA. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [periódico na internet] 2009 [acesso em 2 de abril de 2019]; 31(1):41-46. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n1/aop0809>

16 Sampaio FC, Veloso HHP, Barbosa DN. Mecanismos de Ação Dos Bifosfonatos e sua Influência no Prognóstico do Tratamento Endodôntico. Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre. [periódico na Internet] 2010 [acesso em 14 de novembro de 2018]; 51(1): 31-38. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/RevistadaFaculdadeOdontologia/article/view/18536/17363>

17 Glegler A, Cherubini K, Figueiredo MAZ, Yurgel LS, Azambuja AA. Bisphosphonates and maxillary osteonecrosis: literature review and two case reports. Rev. Bras. Cancerol. [serial on the Internet] 2006 [cited 2018 november 14]; 52(1): 25-31. Available from: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_52/v01/pdf/relato_caso.pdf

18 Castilho LS, Lisboa SSML, Costa LN, Vilaça EL, Silva MES. Silveira RR. Considerações sobre o paciente em tratamento com bifosfonatos: o que todo cirurgião-dentista precisa saber. R. CROMG. [periódico na internet] 2013 [acesso em 2 de abril de 2019]; 14(1):19-24. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/281033272_Consideracoes_sobre_o_paciente_em_tratamento_com_bisfosfonatos_o_que_todo_cirurgiao-dentista_precisa_saber

19 Dengo SV, Oleiniski DMBO. Cuidados na avaliação e atendimento odontológico em pacientes usuários de bifosfonatos: Uma revisão de literatura [tcc]. Florianópolis (SC): Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Santa Catarina; 2012. [acesso em 14 de novembro]. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/103661/SUH%C3%89LL EN%20VICENZI%20DENGO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

20 Araújo DA, Couto JS, Barros L. Relação entre bifosfonatos e periimplantite: Uma revisão sistemática de literatura. Rev. Psicol Saúde e Debate. [periódico na internet] 2017 [acesso em 2 de abril de 2019]; 3(1):1-11. Disponível em: <http://psicodebate.dpgpsifpm.com.br/index.php/periodico/article/view/86/70>

DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada à fonte.

Faculdade Patos de Minas – Patos de Minas, _____ de _____ de _____.

Nome do Orientando

Nome do Orientador

DECLARAÇÃO DAS DEVIDAS MODIFICAÇÕES EXPOSTAS EM DEFESA PÚBLICA

Eu _____,
matriculado sob o número _____ da FPM, DECLARO que
efetuei as correções propostas pelos membros da Banca Examinadora de
Defesa Pública do meu TCC intitulado:

E ainda, declaro que o TCC contém os elementos obrigatórios exigidos nas
Normas de Elaboração de TCC e também que foi realizada a revisão
gramatical exigida no Curso de Graduação em
_____ da Faculdade Patos de
Minas.

Assinatura do Aluno Orientando

Graduando Concluinte do Curso

DECLARO, na qualidade de Orientador(a) que o presente trabalho está

AUTORIZADO a ser entregue na Biblioteca, como versão final.

Professor(a) Orientador(a)

DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada à fonte.

Faculdade Patos de Minas – Patos de Minas, _____ de _____ de _____.

Nome do Orientando

Nome do Orientador

DECLARAÇÃO DAS DEVIDAS MODIFICAÇÕES EXPOSTAS EM DEFESA PÚBLICA

Eu _____,
matriculado sob o número _____ da FPM, DECLARO que
efetuei as correções propostas pelos membros da Banca Examinadora de
Defesa Pública do meu TCC intitulado:

E ainda, declaro que o TCC contém os elementos obrigatórios exigidos nas
Normas de Elaboração de TCC e também que foi realizada a revisão
gramatical exigida no Curso de Graduação em
_____ da Faculdade Patos de
Minas.

Assinatura do Aluno Orientando

Graduando Concluinte do Curso

DECLARO, na qualidade de Orientador(a) que o presente trabalho está

AUTORIZADO a ser entregue na Biblioteca, como versão final.

Professor(a) Orientador(a)