

BIFOSFONATOS E A OSTEONECROSE: Osteonecrose associada aos bifosfonatos em procedimentos odontológicos

Jéssica Alves Basílio*

Marcelo Dias Moreira de Assis Costa**

RESUMO

Os bifosfonatos são uma classe de medicamentos que tem por função a inibição da atividade dos osteoclastos, indicados para retardar o envolvimento ósseo em algumas condições malignas como os mielomas múltiplos e metástase do câncer de mama e próstata, no tratamento da Doença de Paget e, da osteoporose. Estas drogas apresentam alguns efeitos colaterais, uma dessas complicações, com manifestação bucal é denominada Osteonecrose associada aos bifosfonatos, também conhecida como Osteonecrose dos Maxilares, que é uma patologia grave, ainda pouco conhecida e de difícil tratamento. O uso de bifosfonatos aumenta a cada dia e por isso o conhecimento detalhado de todos os potenciais efeitos colaterais graves é um dever dos profissionais. Devido à dificuldade de tratamento deveria haver uma rotina odontológica prévia ao início do tratamento médico quando utilizado a terapia dos bifosfonatos.

Palavras-chave: Osteonecrose. Maxila e mandíbula. Bifosfonatos.

* Aluna de Graduação – Curso de Odontologia - Faculdade Patos de Minas. Patos de Minas/MG Jessica_hta.alves@hotmail.com

** Professor Ms. Esp. em Cirurgia e traumatologia Bucamaxilofacial pela Faculdade Federal de Uberlândia, Uberlândia MG. marcelodmac@yahoo.com.br

ABSTRACT

Bisphosphonates are a class of drugs that has the function of inhibiting the activity of osteoclasts, shown to retard bone involvement in some malignancies such as multiple myeloma and metastatic breast cancer and prostate cancer, in the treatment of Paget's disease, and the osteoporosis. These drugs have some side effects, one of these complications with oral manifestation is called osteonecrosis associated with bisphosphonates, also known as Osteonecrosis of the Jaws, which is a severe disease, unknown and difficult to treat. The use of bisphosphonates increases every day and so detailed knowledge of all potential serious side effects is a must for professionals. Due to difficulties in handling should be a routine dental care before the start of treatment therapy using bisphosphonates.

Keywords: Osteonecrosis. Jaw and jaw. Bisphosphonates.

1 INTRODUÇÃO

Para Neville et al. (2009) os bifosfonatos é uma classe de medicamentos que interferem na angiogênese inibindo o fator de crescimento endotelial vascular, tendo por função a inibição da atividade dos osteoclastos. Sendo estes indicados para retardar o envolvimento ósseo em algumas condições malignas como os mielomas múltiplos, metástase do câncer de mama e próstata, no tratamento da Doença de Paget e da osteoporose.

Dentro da matriz óssea os bifosfonatos acumulam-se por muito tempo, são liberados do osso durante a reabsorção óssea e podem ser reincorporados ao osso formado recentemente ou fagocitado pelos osteoclastos. Os bifosfonatos, dentro dos osteoclastos, causam mudanças no citoesqueleto levando a perda da capacidade de reabsorver osso (MARX; SAWATARI; FORTIN *et al.*, 2005).

O osso da maxila e da mandíbula tem alta suscetibilidade à osteonecrose por uso dos bifosfonatos já que estes medicamentos se acumulam, quase exclusivamente, em ossos que possuem alta atividade de remodelação (SCARPA et al., 2010).

Resultante de fatores sistêmicos e locais que comprometem a vascularização óssea, a osteonecrose é uma condição clínica caracterizada pela necrose do osso (AAMOS, 2007).

A osteonecrose induzida por uso de bifosfonatos de uso oral difere da osteonecrose induzida por bifosfonatos de uso intravenoso, pois sendo por via oral exige exposição óssea com menor frequência e os sintomas são menos intensos (SCARPA et al., 2010).

Em casos de realização dos procedimentos invasivos o início da terapia com bifosfonatos deve ser adiada para, pelo menos, um mês após ao procedimento, permitindo assim uma adequada cicatrização óssea (AAMOS, 2007).

O presente trabalho objetiva ressaltar a importância do conhecimento dos bifosfonados, da osteonecrose associada a estes medicamentos, identificar a influência da utilização desta medicação no tratamento odontológico estabelecendo indicações e contra-indicações nesses procedimentos a serem realizados, citar os cuidados que devem ser tomados com paciente usuário desta medicação, relatar sobre a identificação e tratamento da osteonecrose nos maxilares.

A pesquisa realizada é de caráter qualitativo, também é uma pesquisa exploratória sendo o seu objetivo caracterizar o problema, sua classificação e sua definição. Quanto aos procedimentos técnicos à pesquisa foi um levantamento bibliográfico, realizado através de várias fontes bibliográficas, para desenvolver, suportar os objetivos da pesquisa e responder ao problema proposto.

2 BIFOSFONATOS

2.1 Farmacologia

Os pirofosfatos são compostos naturalmente presentes no organismo e reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção óssea. Do pirofosfato inorgânico os bifosfonatos são fármacos análogos sintéticos estáveis no qual substitui-se por um átomo central de carbono (P-C-P) o átomo central de oxigênio da ligação P-O-P, o que oferece ao medicamento maior resistência à hidrólise química e enzimática além da solubilidade em água (MIGLIORATI et al., 2005).

Se dá pela ligação do carbono central a afinidade dos bifosfonatos pelos cristais de hidroxiapatita, que torna o bifosfonato uma estrutura ácida altamente carregada, proporcionando uma quelação de íons catiônicos como o cálcio (MIGLIORATI et al., 2005).

Ligados covalentemente a um carbono central acrescidos de duas cadeias denominadas genericamente de R1 e R2 os bifosfonatos apresentam em sua estrutura química dois grupamentos fosfato (PO₃). A primeira cadeia, curta R1, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas dos bifosfonatos, além de conferir, em conjunto com os grupamentos fosfato, alta afinidade ao tecido ósseo. Já a cadeia longa R2 determina a potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Contudo, ambas as cadeias são de suma importância para a efetividade destes medicamentos (GREENBERG, 2004).

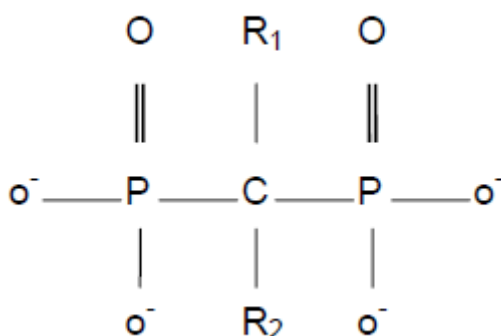


Figura 1 - Estrutura básica de bifosfonatos

Fonte:(GUTTA; LOUIS, 2007).

Para Neville et al. (2009) os bifosfonatos é uma classe de medicamentos que podem interferir na angiogênese ao inibir o fator de crescimento endotelial vascular e tem por função a inibição da atividade dos osteoclastos. Sendo estes indicados para retardar o envolvimento ósseo em algumas condições malignas como os mielomas múltiplos e metástase do câncer de mama e próstata, no tratamento da Doença de Paget e da osteoporose.

Os bifosfonatos alteram os osteoclastos no nível celular, vedando sua função de várias formas, tais como: **(via direta)** diminuição do tempo de vida dos osteoclastos e inibição da atividade osteoclástica na superfície óssea e **(via indireta)** inibição do recrutamento dos osteoclastos pelos osteoblasto (MARTINS et al., 2009).

Tem se evidenciado, no nível molecular que os bifosfonatos articulam as funções dos osteoclastos pela interação com receptores da superfície celular ou por enzimas intracelulares (MARTINS et al., 2009). Utilizados também para diminuir a dor óssea, melhorando, assim, a qualidade de vida do paciente (PATERSON, 2006).

Os Bifosfonatos podem ser administrados por via oral e por via endovenosa. A cada nova gerações aumentam-se aproximadamente 10 vezes as propriedades anti-reabsortivas dos bifosfonatos. Os de uso oral para tratamento de doenças que ocasionam lise óssea, dentre elas a osteoporose e, em casos mais raros de manifestações, doença de Paget e Osteogênese Imperfeita na Infância, e os de uso endovenosos são os utilizados em pacientes oncológicos (JONATHAN, 2005).

Walter et al. (2007) relata que cerca de 50% da droga absorvida se liga ao osso e o restante é eliminado pelos rins sem metabolização. No plasma a meia vida dos bifosfonatos é de poucas horas, mas no osso dura cerca de dez anos. Entretanto, se o uso da droga for descontinuado, o efeito sobre os osteoclastos vai decrescendo uma vez que novo tecido ósseo é depositado sobre as camadas contendo bifosfonatos. (MARX; SAWATARI; FORTIN et al., 2005).

Ressaltam Melo e Obeid (2005) que quando existem altos níveis do fármaco no osso, estes se ligam rapidamente ao osso mineral exposto ao redor de osteoclastos ativos. Estas altas concentrações ósseas são mantidas por

longo tempo pelo fato de não serem metabolizados. Inalteradas estas drogas são absorvidas, estocadas e excretadas do corpo.

Para Assael (2006) os bifosfonatos sendo drogas relativamente novas no mercado e mesmo estando interligadas com a osteonecrose dos maxilares, não pode se ter certeza do por que que isto ocorre. No diagnóstico da osteonecrose, existem vários fatores de risco que podem auxiliar o Cirurgião dentista, exemplos desses são as metástase de câncer de mama e próstata, múltiplos mielomas, osteoporose, histórico de uso de bifosfonatos, quimioterapia concomitante ao uso de bifosfonatos, doença vascular, anemia, pobre higiene oral e tabagismo. Deve-se manter a saúde bucal e, se possível, optar por um outro procedimento que não seja a exodontia nos pacientes que utilizam esse tipo de medicação pois em muitos casos a extração dentária foi o fator predisponente a osteonecrose.

2.2 Indicações

Os bifosfonatos estão indicados no tratamento das doenças metabólicas do osso como a osteoporose e a osteopenia e condições menos comuns como a doença de Paget e a osteogênese imperfeita, com o objetivo de reduzir a perda óssea e aumentar a sua densidade, diminuindo assim o risco de fraturas patológicas. São também indicados no tratamento dos doentes oncológicos, nomeadamente na hipercalcêmica associada a lesões malignas, no controle das lesões líticas resultantes do mieloma múltiplo e nas metástases ósseas de tumores sólidos, como do cancro da mama, do pulmão, da próstata e do carcinoma de células renais, com o objetivo de reduzir a incidência de complicações esqueléticas, designadamente a dor óssea, as fraturas patológicas, a compressão da espinhal medula e a necessidade de radioterapia ou cirurgia óssea subsequentes (WOO, 2006).

3.1 Apresentações farmacológicas

Em formulações orais para o tratamento de lesões osteolíticas, hipercalcemias e dor óssea em pacientes com carcinoma de mama e mieloma múltiplo, o Clodronatooral (Bonesfos® , Shering AG, Berlin; Ostac®, F. Hoffman – LA, Roche Ltd., Basel, Suíça), foi o primeiro bifosfonato a ser usado no tratamento das metástases ósseas (GRIDELLI, 2007).

Indicado para dor óssea e lesões osteolíticas em pacientes com câncer de mama e mieloma múltiplo, o Pamidronato EV (Aredia®, NovartisPharmaceuticals Corporation, EastHanover, NJ) é um bifosfonato que é administrado por via endovenosa e contém nitrogênio (GRIDELLI, 2007).

Duplamente nitrogenado, para administrações endovenosas o Ácido zoledrônico EV (Zometa®, Novartis Pharmaceuticals Corporation, EastHanover, NJ) que é um bifosfonato cíclico, foi aprovado para prevenção de complicações ósseas em pacientes com mieloma múltiplo ou metástases ósseas secundárias a quaisquer tumores sólidos (GRIDELLI, 2007).

Foi aprovado para a prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com metástases ósseas de câncer de mama o Ibandronato Oral e EV (Bandronat®, F. Hoffman – LA, Roche Ltd., Basel, Suíça) que é um bifosfonato mono nitrogenado (GRIDELLI, 2007).

3 OSTEONECROSE

3.1 Definição de osteonecrose

Segundo Migliorante et al. (2005) a remodelação óssea é um processo fisiológico que ocorre no osso normal e remove micro danos e repõe ossos danificados com novos tecidos elásticos. A osteonecrose dos maxilares é caracterizada pela morte do osso como consequência de vários fatores locais e sistêmicos que comprometem a circulação sanguínea no osso.

Em 2003 foi descrito pela primeira vez um novo efeito colateral associado ao uso de bifosfonatos com manifestação bucal denominada

osteonecrose associada aos bifosfonatos. Esse efeito colateral cujas características são feridas não cicatrizantes de extrações dentárias que podem ou não envolver infecção, fistulação, fratura ou exposição óssea espontânea (CLARKE, 2007). Nos pacientes afetados a presença dessas lesões complica o manejo oncológico (MIGLIORATI et al, 2005).

A Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de bifosfonatos só é diagnosticada quando o paciente estiver em tratamento com bifosfonatos ou já ter feito uso dele, bem como apresentar áreas de exposição óssea necrótica nos maxilares, as quais persistem por mais de oito semanas em áreas que não foram irradiadas (AAOMS POSITIONPAPER, 2007).

Na matriz óssea, onde tem alta afinidade por cristais de hidroxapatita, os bifosfonatos parecem se incorporar (CLARKE et al., 2007). A renovação óssea como resultado torna-se extremamente suprimida. Se tornando quebradiço o osso é incapaz de reparar micro fraturas fisiológicas que ocorrem constantemente no esqueleto humano, principalmente na maxila e na mandíbula (MIGLIORATI et al., 2005).

3.2 Sinais clínicos e Sintomas

Por várias semanas ou meses, os pacientes podem permanecer assintomáticos e só reconhecer a condição pela presença de exposição na cavidade oral (GUTTA; LOUIS, 2007). Nenhuma manifestação radiográfica pode ser observada nos estágios iniciais (MIGLIORATI et al., 2005).

Quando infeccionadas secundariamente ou se houver edema de tecido mole, trauma aos tecidos moles por proeminências de osso exposto, drenagem purulenta ou perda de dentes, essas lesões passam a ser sintomáticas. (GUTTA; LOUIS, 2007).

Para determinar os fatores de risco e os níveis de intensidade da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos a AAOMS desenvolveu uma classificação:

- Primeiro estágio: as lesões desenvolvem-se em torno de áreas ósseas afiladas e sítios cirúrgicos prévios. Osteonecrose com

exposição óssea, sem sintomas, sem sinais de infecção persistindo por semanas e talvez por meses.

- Segundo estágio: a biópsia tecidual mostra presença de actinomicetes, o que é possivelmente causado pela infecção secundária, já há presença de alterações osteolíticas radiograficamente. Osteonecrose com exposição óssea com sinais clínicos de infecção com dor, edema de tecidos moles, perda dentária e drenagem.
- Terceiro estágio: presença de fratura patológica, osteonecrose, fístula extra oral ou sequestros ósseos/osteólise e parestesias (AAOMS POSITIONPAPER, 2007).

3.3 Prevenção

Têm sido recomendadas consultas preventivas, previamente ao tratamento com bifosfonatos, buscando eliminar potenciais focos de infecção. Um detalhado exame intra e extra bucal deve ser realizado acompanhado de exame radiográfico completo. Deve-se submeter o paciente à terapia periodontal para se alcançar um bom nível de saúde bucal. Adequação do meio bucal, adaptação satisfatória das próteses dentárias e extrações dentárias estratégicas são necessárias para evitar possíveis complicações. O Cirurgião dentista deve realizar anamneses detalhadas e investigativas quanto ao uso de bifosfonatos por seus pacientes, e se verificado o uso destas drogas, os pacientes deverão ser monitorados quanto à higiene bucal e os demais fatores predisponentes (MIGLIORATI et al., 2006).

Segundo Migliorati et al.(2005) como prevenção ao receber em seu consultório pacientes que irão se submeter a algum tratamento antineoplásico, os CDs devem obter informações essenciais garantindo então a qualidade do seu tratamento odontológico. Resultante do atual tratamento podem estar associadas à toxicidade esperada, a possível terapia com bifosfonatos, qual tipo escolhido, tipo de administração, duração programada da terapia com bifosfonatos e hemograma completo.

Para Marx et al. (2005) todos os pacientes devem ser orientados quanto ao risco do desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares e seus sinais e sintomas, independente qual seja a doença além de serem avaliados previamente por um CD. O CD deverá dar orientações aos pacientes quanto à higiene bucal e profilaxia de afecções dentárias e periodontais, além de estabelecer o diagnóstico e o tratamento prévio de quaisquer focos infecciosos intra-orais.

Para Lam et al. (2007).a interrupção da terapia com bifosfonatos, em consenso com o oncologista, é um fator importante na prevenção da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos, quando for necessário submeter o paciente a qualquer procedimento cirúrgico bucal. Deve paralisar a terapia no mínimo 3 meses antes da cirurgia e prolongar por no mínimo 3 meses depois. Verificar o nível sérico de telopeptídeo C (CTx) antes da cirurgia. Este nível deve estar maior ou igual a 150 pg/mL antes da cirurgia.

Deve incluir ao protocolo odontológico preventivo ao uso prévio de bifosfonatos:

- Exame clínico e radiográfico (avaliação odontológica);
- Remoção dos fatores traumáticos para a mucosa oral e de focos de infecção;
- Se ver o controle de higiene oral para prevenir infecções e complicações dentárias que possam vir a acarretar a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos;
- Informar o paciente quanto aos fatores de risco para desencadear a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos;
- Frequentes consultas ao Cirurgião dentista para analisar as condições orais, aplicação de flúor, monitoramento radiográfico, controle de higiene, adaptação de próteses de seis em seis meses;
- Se necessário procedimento agressivo na boca, o caso deve ser debatido entre o oncologista e o Cirurgião dentista; através do nível de CTx, monitorar o tecido ósseo (AAOMS POSITIONPAPER, 2007).

3.4 Tratamento dos pacientes com osteonecrose dos maxilares

Para Ruggiero, Fantasia e Carlson (2006) o tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos é bastante controverso, variado e desafiador, verificado que nenhum tratamento efetivo tem sido proposto até então. O tratamento é direcionado para cada caso, dependendo do grau clínico da doença. O tratamento é integrado e envolve o uso de antibióticos, irrigação local com solução antimicrobiana, debridamento local da ferida, sequestrectomia, cirurgia e oxigenação hiperbárica.

Quando o Cirurgião dentista ou oncologista identifica que ocorreu alguma exposição óssea dos maxilares, o paciente deve ser encaminhado a um Cirurgião bucomaxilofacial, onde este deverá informar o paciente sobre o fato da exposição óssea ser irreversível e coordenar o tratamento com o oncologista (AAOMS POSITIONPAPER, 2007).

Tentativas de debridamento e recobrimento do osso exposto com retalhos têm sido quase sempre falhas, pois quando a exposição óssea é causada por uso dos bifosfonatos o osso inteiro é afetado, então estes procedimentos resultam em mais exposição de osso necrótico, agravando assim os sintomas e, podendo então haver um maior risco de fraturas patológicas (MARX; SAWATARI e FORTIN et al., 2005).

O tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos, deve ser o mais conservador possível. Se houver exposição óssea, tratar apenas com antibioticoterapia tópica, com bochechos de clorexidina 0,12%, e cirurgia para remoção de sequestros ósseos e bordas ósseas cortantes. Embora nos casos mais severos cirurgias ressectivas possam ser indicadas. A antibioticoterapia sistêmica guiada, por cultura e antibiograma, está sempre indicada nos casos em que se observe secreção purulenta, devendo ser mantida até que se observe a ausência de supuração. (MARX; SAWATARI; FORTIN et al., 2005)

Alguns autores, no entanto garantem que o tratamento mais indicado para casos mais graves de osteonecrose por bifosfonatos é a ressecção óssea parcial (SIMONETTI; BENÍTEZ, 2009).

Para Ruggiero; Fantasia e Carlson (2006) interromper o tratamento com bifosfonatos por via endovenosa não contribui em nada para o progresso do tratamento por esses medicamentos não serem metabolizados, e seus níveis continuam altos no osso durante anos, podendo ocasionar o retorno da dor óssea e na progressão de metástases ou lesões ósseas líticas. O oncologista é responsável em decidir se a terapia com bifosfonatos deve ou não continuar em casos de osteonecrose após a avaliação do Cirurgião bucomaxilofacial.

A interrupção do tratamento com bifosfonatos tem sido considerada em casos graves de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. Contudo deve-se considerar se os benefícios serão maiores do que o risco de eventos esqueléticos resultantes da interrupção do medicamento. Na maioria dos pacientes oncológicos, manter o tratamento é importantíssimo para a sobrevivência do paciente, e a interrupção no tratamento com bifosfonatos não garante a melhora do quadro já instalado de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos porque esta droga pode permanecer por vários anos no tecido (MIGLIORATI et al., 2005).

4 CONCLUSÃO

De causa ainda desconhecida o uso crônico de medicamentos da classe dos bifosfonatos pode levar a osteonecrose dos maxilares, várias intervenções odontológicas podem desencadear o processo. Não há relatos de tratamentos eficazes para esta patologia, então a prevenção da osteonecrose é o melhor meio de conduzir essa complicação. Os profissionais devem estar por dentro das complicações decorridas do uso destes medicamentos, além do nome desses medicamentos, bem como orientar e acompanhar seus pacientes para que possíveis complicações possam ser aceitas e administradas.

REFERÊNCIAS

AAOMS POSITION PAPER. American association of oral and maxillofacialsurgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J. oralMaxillofac.Surg.**, v. 65, p. 369-76, 2007.

ASSAEL, L. New foundations in understanding osteonecrosis of the jaws. **J.oral Maxillofac.Surg.**,v. 62, p. 125-6, 2004.

ASSAEL, L. A time for perspectives on bisphosphonates. **J.oralMaxillofac.Surg.**, v. 64, p. 877-9, 2006.

CLARKE, B. M. et al. Biphosphonatesandjawosteonecrosis. The UAMS experience. *Otolaryngol Head NeckSurg.* V. 136, p. 396-400,2007..

GREENBERG, M.S. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** V. 98, p259-60, 2004.

GRIDELLI, C. The use ofbiphosphonates in elderly câncer patients. **The Oncologist**, v. 12, p. 62-71, 2007.

GUTTA, R.; LOUIS, P. J. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. **Oral Surg. oral Med. oral Pathol.oralRadiol.Endod.**, v. 104, p. 186-93, 2007.

JONATHAN R. GREEN Zoledronic acid: pharmacologic profile of a potent bisphosphonate. **J Organomellic Chermistry** 690 2005; 2439-448.

LAM, D. K.; SÁNDOR, G. K. B.; HOLMES, H. I. *et al.*, A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. **J. Can. dental Assoc.**, v. 73, n. 5, p. 417-22, 2007.

MARTINS, M. et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: **importante complicação do tratamento oncológico**. *Ver Bras Hematol Hemoter* 2009; 31(1):41-46.

MARX, R. E.; SAWATARI, Y.; FORTIN, M. *et al.*, Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. **J. oral Maxillofac.Surg.**,v. 63, p. 1567-75, 2005.

MELO, M. D.; OBEID, G. Osteonecrosis of the jaw in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention an early recognition. **J. am. Dent. Assoc.**, v. 136, n. 12, p. 1675-81, 2005.

MIGLIORATI, C. A.; CASIGLIA, J.; EPSTEIN, J. *et al.*, Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper.**JADA**, v. 136, p. 1658-68, 2005.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M. *et al.*, **Patologia oral e maxilofacial**. 3ª ed., Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2009, cap. 8, p. 301-305.

PATERSON, A. H. G. The role osbiphosphonates in early breast cancer.**The Oncologist**. v. 11, s. 1, p. 13-19, 2006.

RUGGIERO, S. L; FANTASIA, J.; CARLSON, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging an management. **Oral Surg. oral Pathol.oralRadiol.Endod.**, v. 102, n. 4, p. 433-41, 2006.

SCARPA LC, Arantes DCB, Lacerda JCT, Leite LCM,. Osteonecrose nos ossos damaxila e da mandíbula associados ao suso de bifosfonatos de sódio. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde** 2010; 12(1):86-92.9.

WALTER, C. *et al.* Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. **Support Care Cancer**. v.15, n2, p.197-202,2007.

WOO SB, HELLSTEIN JW, KALMAR JR. Narrative [corrected] review: **Bisphosphonatesandosteonecrosisofthejaws**. **Ann InternMed**2006;144:753-61.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado forças e iluminado meu caminho para que pudesse concluir mais uma etapa da minha vida.

Aos meus pais por todo amor e dedicação que sempre tiveram comigo, meu eterno agradecimento pelos momentos em que estiveram ao meu lado, me apoiando e me fazendo acreditar que nada é impossível, pessoas que sigo como exemplo, dedicados, amigos e batalhadores, por serem as pessoas que mais me apóiam e acreditam na minha capacidade, sem dúvidas foram vocês que me deram o maior incentivo para conseguir concluir esse trabalho.

Aos meus irmãos pelo carinho e atenção que sempre tiveram comigo, sempre me apoiando em todos os momentos, enfim por todos os conselhos e pela confiança em mim depositada, meu imenso agradecimento.

Aos amigos que fiz durante o curso, pela verdadeira amizade que construímos em particular aqueles que estavam sempre ao meu lado por todos os momentos que passamos durante esses quatro anos, meu especial agradecimento. Sem vocês essa trajetória não seria tão prazerosa.

Ao meu orientador, professor Marcelo Dias Moreira de Assis Costa, pelos ensinamentos e dedicação depositados no auxílio a concretização desse trabalho.

A todos os meus professores e mestres pelo dom de compartilhar sabedoria e ensinar o que não se encontra em livro algum.

Data de entrega: 13/11/2012