

Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos – revisão de literatura e relato de caso

Osteonecrosis in the jawbone induced by bisphosphonates – review of literature and case report

Marcelo Luis Dotto*
Anderson Cesar Dotto**

Resumo

Introdução: Os bisfosfonatos são fármacos comumente utilizados no tratamento da osteoporose e de neoplasias com metástases em tecido ósseo. Recentemente, vem sendo identificada uma forte relação entre o uso crônico desses medicamentos e o desenvolvimento de osteonecroses de mandíbula e maxila, caracterizadas clinicamente por exposições ósseas nestes locais. Relato de caso: Paciente de 42 anos, leucoderma, gênero feminino, diagnosticada há oito anos com carcinoma ductal invasor da mama. Após quatro anos do uso contínuo de bisfosfonatos, evoluiu com quadro de dor na cavidade oral e halitose. Ao exame clínico, apresentava ulceração da mucosa e exposição óssea na maxila. Além da interrupção do uso de bisfosfonatos, o tratamento instituído foi antibioticoterapia, debridamento cirúrgico e medidas tópicas de higiene oral, porém sem regressão da lesão já estabelecida. Considerações finais: Os pacientes oncológicos estarão cada vez mais expostos aos bisfosfonatos em razão da crescente cronicidade do câncer. O alto nível de suspeita para a osteonecrose dos maxilares deve ser empregado em todos os indivíduos que fazem uso dessa classe de medicamentos. O tempo prolongado de tratamento com o fármaco apresenta-se como um fator de risco adicional. Pacientes que serão submetidos ao tratamento com bisfosfonatos deverão, primeiramente, passar por consultas prévias com cirurgiões-dentistas com o intuito de eliminar todo e qualquer foco infeccioso. Exodontias ou quaisquer outros procedimentos traumáticos devem ser evitados durante a quimioterapia. A interrupção do tratamento deve ser amplamente discutida pelos profissionais envolvidos, buscando elencar suas vantagens e desvantagens. Antibioticoterapia parece ser a maneira mais eficaz de controlar as lesões necróticas.

Palavras-chave: Osteonecrose. Maxilares. Difosfonatos. Manifestações bucais.

Introdução

É inegável a importância dos diversos fármacos disponíveis no mercado no combate à gama de patologias conhecidas atualmente. Porém, da mesma forma, é inegável que muitos desses fármacos apresentam efeitos adversos ainda desconhecidos pelos profissionais de saúde.

Os bisfosfonatos são medicamentos que reduzem a reabsorção óssea e estimulam a atividade osteoblástica e a apoptose de osteoclastos¹. Por essas razões, são frequentemente administrados em pacientes com osteoporose e comumente empregados no tratamento do câncer de mama, próstata, pulmão e mieloma múltiplo². Em pacientes com osteoporose, tal tratamento busca estacionar a progressão da perda óssea e promover o consequente aumento de densidade, diminuindo o risco de fraturas³; em pacientes com câncer, ameniza a perda óssea resultante das metástases⁴. Relatos clínicos têm comprovado a eficácia dos tratamentos a base de bisfosfonatos no controle da dor e da perda óssea sendo, dessa forma, muito utilizados em hospitais e clínicas de oncologia⁵.

Apesar dos benefícios associados ao tratamento com bisfosfonatos, esses medicamentos vêm sendo relacionados desde 2003 a uma debilitante patologia, cujas manifestações clínicas acometem exclusivamente a mandíbula e a maxila, denominada de “osteonecrose dos maxilares”^{5,6}. A osteonecrose de mandíbula e maxila pode ser induzida por radioterapia, infecções e determinadas drogas⁷. Porém, por possuir uma etiologia ainda não completamente

* Médico especialista em Oncologia Clínica, professor da disciplina de Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul, Departamento de Biologia e Farmácia, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

** Acadêmico da Faculdade de Odontologia da Universidade de Santa Cruz do Sul, Departamento de Enfermagem e Odontologia, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

elucidada, relatos clínicos diagnosticaram inúmeros casos desta patologia associados a pacientes submetidos a tratamentos a base de bisfosfonatos e que sofreram intervenções odontológicas, como, por exemplo, exodontias ou cirurgias envolvendo tecidos ósseos dessas regiões².

Tanto a maxila quanto a mandíbula são ossos mais suscetíveis à osteonecrose por causa da sua localização peculiar. Isso ocorre em virtude da íntima relação dessas estruturas com a cavidade oral e sua microbiota, como também da sua exposição frequente ao ambiente externo decorrente dos procedimentos odontológicos, tornando-as, dessa forma, mais sujeitas a infecções².

Revisão de literatura

Inúmeros casos de osteonecrose têm sido observados tanto na maxila quanto na mandíbula, porém apresentam-se em maior frequência na mandíbula e em locais que sofreram extrações de elementos dentários^{6,8}. Dessa forma, a osteonecrose dos maxilares, conforme Martins et al.⁹ (2009), “é a incapacidade do tecido ósseo afetado em reparar e se remodelar frente a quadros inflamatórios desencadeados por estresse mecânico (mastigação), exodontias, irritações por próteses ou infecção dental e periodontal”. O desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares pode estar atrelado a vários fatores de risco, dentre os quais a potência de cada tipo de bisfosfonato, o tipo de administração⁹ – sendo a intravenosa a que confere maior risco –, a duração do tratamento, o tipo de câncer, diabetes, uso de álcool e tabaco, presença ou não de traumas cirúrgicos (principalmente extrações) e pobre higiene oral¹⁰.

Recentemente, diversos casos de osteonecrose dos maxilares têm sido associados ao uso de bisfosfonatos. Um acompanhamento de uma paciente de 46 anos com diagnóstico de mieloma múltiplo há sete anos foi descrito em 2005. Decorridos cinco anos de terapia mensal com bisfosfonatos (Pamidronato – Aredia – 90 mg), a paciente apresentou dor de dente mandibular à direita, acompanhada de trismo, disestesia e halitose¹¹. Após avaliações em consultório odontológico, foi submetida a exodontia e tratamento com antibióticos, porém sem melhoras consideráveis¹¹. Conforme os autores, ao exame clínico verificou-se ulceração e necrose da mucosa bucal, além de uma fistulação odontofacial¹¹. O exame radiográfico da mandíbula sugeriu necrose óssea¹¹. Após o diagnóstico, o tratamento com bisfosfonatos foi suspenso.

Na literatura encontra-se relatado o caso de uma paciente de 62 anos com história de mieloma múltiplo havia cinco anos, tratada com bisfosfonatos (infusões intravenosas mensais de Pamidronato – 90 mg). Após cinco anos de terapia com essa classe de medicamentos, a paciente apresentou dores em elementos dentais e na mandíbula. Ao exame físi-

co, Lima et al.¹² (2008) identificaram “tumoração em mandíbula à direita de 6 cm de diâmetro, hipere-miada e dolorosa, com lesões ulcerativas em gengiva e necrose da mucosa bucal adjacente às áreas de exposição óssea, edema e descarga purulenta”. A tomografia computadorizada apresentou lesões líticas em mandíbula com erosão cortical¹². O tratamento com bisfosfonatos foi interrompido e a paciente recebeu fármacos para controlar a dor (opioides) e as infecções (clindamicina), além de uma transfusão de hemácias¹². Não foi observada regressão da necrose na mandíbula.

Dois casos de pacientes do sexo feminino usuárias de bisfosfonatos que desenvolveram osteonecrose depois de meses de tratamento foram descritos por profissionais das áreas da odontologia e da oncologia em 2006. Ambas as pacientes se queixavam de desconforto e dor ao usar a prótese dentária e uma delas associava o início desse processo a uma extração dentária ocorrida cerca de um ano antes². As duas pacientes relataram terem tido câncer de mama e metástases ósseas tratadas com rádio e quimioterapia². Dentre os medicamentos usados havia sido instituída a aplicação mensal intravenosa de bisfosfonatos (4 mg). Segundo os autores, em uma das pacientes, ao exame clínico, observavam-se áreas de tecido ósseo exposto e necrótico em todo o rebordo alveolar superior e na mandíbula, próximo à região de molares esquerdos²; na segunda paciente, foram observadas três áreas de tecido ósseo necrótico exposto na mandíbula, com diâmetro de 1 cm cada, sendo duas do lado esquerdo e uma do lado direito². O tratamento com bisfosfonatos foi interrompido em uma das pacientes e em ambas foi instituído o uso de antibioticoterapia com o auxílio de colutório a base de clorexidina². Uma delas apresentou diminuição das áreas de tecido ósseo exposto e segue o tratamento com antibióticos (ciprofloxacina sistêmica) e uso tópico de colutório a base de clorexidina. Os resultados da segunda paciente não são elencados pelos autores.

Na literatura encontra-se relatado o caso de uma paciente de cinquenta anos diagnosticada com câncer de mama há quatro anos e presença de metástases ósseas. Decorridos 27 meses de tratamento com bisfosfonatos (infusões intravenosas de ácido zole-drônico 4 mg/mês), a paciente queixou-se de intensa dor de dente, amolecimento dos mesmos e alteração no paladar¹³. Segundo descrito, foi identificada a presença de edema e hiperemia gengival, halitose e secreção purulenta próxima à região dos molares inferiores à direita¹³. Após orientações sobre higiene bucal e alimentação, foram ministrados à paciente analgésicos para o controle da dor, suspensão do tratamento com bisfosfonatos e encaminhamento a um cirurgião-dentista especializado, que promoveu a extração de todos os elementos dentários, seguida de oxigenação hiperbárica e antibioticoterapia¹³. Conforme os autores, as lesões ósseas metastáticas, assim como as dosagens séricas de marcadores tu-

morais específicas, continuam estáveis, porém a paciente queixa-se de dores ósseas difusas¹³.

Santos et al.¹⁴ (2008) publicaram caso de uma paciente de 69 anos diagnosticada com mieloma múltiplo e que foi submetida a tratamento com bisfosfonatos durante nove meses (Zometa 4 mg/mês). Como descrito pelos autores, a paciente apresentava periodontite em vários dentes e exposição óssea na região do trígono retromolar à direita, com 0,2 mm de diâmetro. Em uma primeira intervenção cirúrgica, o osso necrótico foi removido quarenta dias após a interrupção da quimioterapia e do tratamento com bisfosfonatos¹⁴. Não havendo reparação tecidual na área removida, uma segunda cirurgia foi realizada 45 dias após a primeira com o objetivo, segundo os autores, de decorticar o osso exposto e arredondar as bordas cortantes, facilitando a coaptação das bordas gengivais¹⁴. Conforme descrito, após essas intervenções houve reparo tecidual e a mucosa permaneceu íntegra durante o período de acompanhamento¹⁴.

Entre fevereiro de 2001 e novembro de 2003, 63 casos de osteonecrose dos maxilares relacionados com terapias a base de bisfosfonatos foram observados por Ruggiero et al.¹⁵ (2004). Desses, 56 foram submetidos ao tratamento via intravenosa (pamidronato 90 mg e ácido zoledrônico 4 mg) e sete via oral¹⁵. O grupo de pacientes observado dividia-se entre 39 do sexo feminino e 24 do sexo masculino, com idade entre 43 e 89 anos. Os diagnósticos mais comuns associados com a osteonecrose dos maxilares foram mieloma múltiplo, com 44% dos casos; câncer de mama, com 32% dos casos; osteoporose, representando 13% dos casos, e câncer de próstata, 5%¹⁵. O perfil da maioria dos bisfosfonatos utilizados com o grupo observado correspondia a pamidronato (57%) e ácido zoledrônico (31%)¹⁵. A osteonecrose manifestou-se na maxila em 24 dos pacientes (38%), sendo 19 de forma unilateral e 5 bilateral¹⁵. Já a osteonecrose de mandíbula desenvolveu-se em quarenta pacientes (63%), dos quais 37 de forma unilateral e 3 bilateral¹⁵. Tais percentuais se apresentam dessa forma porque em um dos pacientes acompanhados foi observada osteonecrose nos quatro hemiarcos. Interessante observar que 54 dos 63 pacientes acompanhados pelo estudo haviam sido submetidos a cirurgias dentoalveolares ou exodontias durante o tratamento com bisfosfonatos. A respeito do tratamento, a maioria dos pacientes foi tratada com debridamento mínimo sob anestesia local e sequestrectomia, ou seja, remoção do osso necrosado, sendo que em nenhum dos pacientes houve cicatrização das lesões¹⁵.

Relato de caso

Paciente de 42 anos, leucoderma, gênero feminino, diagnosticada há oito anos com carcinoma ductal invasor da mama. O estadiamento sistêmico demonstrou a presença de metástases ósseas múlti-

plas e uma única lesão hepática. Iniciou tratamento quimioterápico com o regime FAC (fluorouracil, doxorrubicina, ciclofosfamida) no total de seis ciclos administrados a cada 21 dias; na sequência recebeu citrato de tamoxifeno na dose oral de 20 mg ao dia. Permaneceu com a doença controlada e assintomática durante quatro anos. Após esse período, evoluiu com dores, aumento da fosfatase alcalina sérica e novos pontos de hipercaptação na cintilografia óssea com tecnésio, caracterizando nítida progressão da patologia. Nesse momento, iniciou-se com quimioterapia sistêmica com a medicação paclitaxel na dose de 175 mg/m² a cada 21 dias, no total de oito ciclos.

Com esse tratamento os exames mostraram remissão completa da lesão hepática, queda dos níveis da fosfatase alcalina e resolução da dor óssea. Sendo a doença hormônio dependente e a paciente pré-menopáusicas, optou-se por ooforectomia bilateral. No mesmo momento se iniciou o uso de ácido zoledrônico na dose de 4 mg, diluída em 100 mL de soro fisiológico e infundido num período de 15min com ciclos a cada 28 dias, com o intuito de controlar as dores ósseas e reduzir eventos esqueléticos (risco de fraturas patológicas).

Após quatro anos do uso contínuo de bisfosfonatos, evoluiu com quadro de dor na cavidade oral e halitose. Em uma primeira avaliação realizada pelo seu cirurgião-dentista de confiança, evidenciaram-se quadro de halitose e uma pequena área leucoplásica de, aproximadamente, 1 cm na maxila, junto ao rebordo residual esquerdo, correspondente à região de canino. O profissional odontológico receitou-lhe anti-inflamatório não esteroideal (cetoprofeno 100 mg de 8/8h).

Após duas semanas, a paciente retornou ao consultório odontológico referindo piora do quadro clínico. Ao exame clínico, apresentava ulceração da mucosa e exposição óssea. Ainda sem uma elucidação diagnóstica, a paciente retornou ao oncologista, o qual optou por suspensão do tratamento com ácido zoledrônico e encaminhamento a um cirurgião bucomaxilofacial. Nesse momento, apresentava osso necrótico na maxila, lado esquerdo, junto ao rebordo residual, região de canino, pré-molares e molares (Fig. 1). Exames radiográficos revelaram hipodensidade óssea. Além da interrupção do uso de bisfosfonatos, o tratamento instituído foi antibioticoterapia (ciprofloxacino 500 mg de 12/12h), debridamento cirúrgico e medidas tópicas de higiene oral com colutório a base de clorexidina.

Com essas medidas, houve uma melhora sintomática, principalmente da dor e da halitose, porém sem regressão da lesão já estabelecida. A paciente veio a falecer, aproximadamente, 18 meses após a suspensão da terapia com bisfosfonatos em virtude da progressão da doença no fígado e consequente falência hepática. Durante esses 18 meses, necessitou de acompanhamento odontológico especializado, visando controlar possíveis infecções oriundas do acúmulo de placa bacteriana.

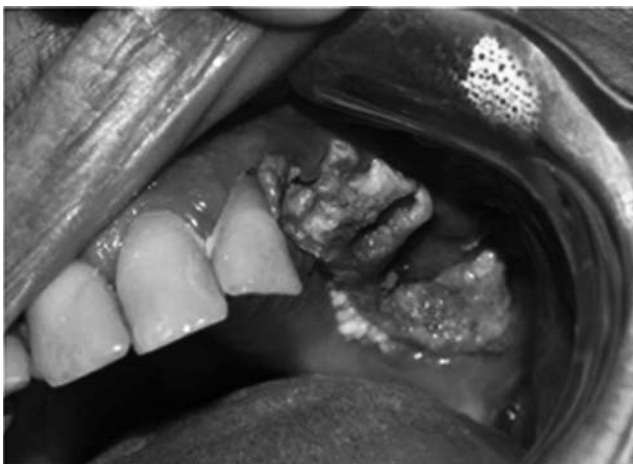


Figura 1 - Osso necrótico na maxila

Discussão

O relato descreve uma situação que poderá se tornar cada vez mais frequente, considerando o aumento da indicação do uso de bisfosfonatos no tratamento do câncer e a maior sobrevivência dos pacientes acometidos por essa patologia. Da mesma forma, o câncer tem sido considerado por muitos uma doença crônica, acarretando, assim, uma exposição prolongada a essa classe de medicamentos.

A interrupção do tratamento tão logo a suspeita do diagnóstico foi estabelecida teve contribuição decisiva no intuito de evitar sequelas maiores à paciente. Daí a importância do alto nível de suspeita para essa patologia em todos os pacientes que estejam em uso de bisfosfonatos.

O caso descrito demonstra que o tempo prolongado de uso de bisfosfonatos, principalmente quando este ultrapassa os dois anos, apresenta-se como um fator de risco adicional. Como a suspeita do diagnóstico foi precoce e somada à rápida intervenção e à imediata suspensão do medicamento, conseguiu-se propiciar uma boa qualidade de vida à paciente, sem sintomas e sem fistulação com a fossa nasal, porém com uma incompleta cicatrização da lesão. Apesar de mantida a qualidade de vida da paciente, ficou evidente a queda dos níveis de socialização e da autoestima.

Os casos elencados anteriormente na revisão de literatura, como também o apresentado por este estudo, são uma amostra do já considerável número de relatos que buscam relacionar o uso de bisfosfonatos, principalmente pamidronato e ácido zoledrônico, com o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, especialmente em pacientes submetidos a exodontias ou cirurgias dentoalveolares.

Dessa forma, percebe-se que a prevenção por meio da realização de exames clínicos e radiográficos, tanto por parte do médico oncologista como por um cirurgião-dentista, anteriormente e durante o tratamento com bisfosfonatos, é a melhor forma de inibir tais alterações, principalmente quando es-

ses fármacos forem administrados via intravenosa. Como existe a suspeita de que o uso crônico de bisfosfonatos associado a traumas pode desencadear infecções orais, exposição óssea e progressão para uma futura osteonecrose dos maxilares, torna-se indispensável que haja um sinergismo entre esses profissionais de saúde, com o intuito de informar ao paciente o risco-benefício de cada procedimento a ser realizado, como também as complicações possíveis desse tratamento.

Migliorati et al.¹⁶ (2008) orientam que todos os pacientes que necessitem começar o tratamento com bisfosfonatos por via intravenosa devem ser analisados anteriormente e acompanhados durante a terapia por um cirurgião-dentista, como também aqueles pacientes que iniciarem o tratamento via oral. Como a incidência de osteonecrose dos maxilares antes dos seis meses de tratamento é baixa, a realização de todos os procedimentos dentários necessários anteriormente à utilização desses medicamentos torna-se fundamental para a diminuição do risco de desenvolvimento da patologia. As consultas prévias ao cirurgião-dentista devem ter como objetivo a eliminação total de qualquer possível foco de infecção, buscando a diminuição do acúmulo de placa bacteriana, controle das inflamações periodontais, eliminação de cáries e restaurações deficientes, perfeito ajuste de próteses mal-adaptadas e orientações para uma higiene bucal adequada¹⁶. Já em pacientes nos quais os bisfosfonatos já venham sendo ministrados, a principal orientação é evitar, sempre que possível, exodontias e, quando realmente necessárias, devem ser feitas procurando causar traumas mínimos¹⁶.

Como observado em alguns estudos^{2,9,14}, por se tratar de uma patologia pouco conhecida, a osteonecrose dos maxilares não possui ainda um tratamento baseado em orientações padronizadas. Ressecções ósseas, sequestrectomia, debridamentos locais da ferida, oxigenação hiperbárica e antibioticoterapia são as abordagens mais citadas.

A interrupção do tratamento com bisfosfonatos, buscando o objetivo de delimitar as áreas necrosadas e posterior recuperação tecidual, parece mostrar-se ineficaz. Isso ocorre pelo fato de o medicamento permanecer por um longo período no organismo. Tal decisão deve ser amplamente discutida pelos profissionais envolvidos, buscando suas vantagens e desvantagens, já que, na maioria dos casos, a sobrevivência dos pacientes está associada à manutenção da terapia. Um procedimento a ser seguido poderia ser a substituição do medicamento quando possível, tendo como opção o clodronato.

Considerações finais

Os pacientes oncológicos estarão cada vez mais expostos aos bisfosfonatos em razão da crescente cronicidade do câncer. O alto nível de suspeita para a osteonecrose dos maxilares deve ser empregado em todos os indivíduos que fazem uso dessa classe de medicamentos. O tempo prolongado de tratamento com o fármaco apresenta-se como um fator de risco adicional. Pacientes que serão submetidos ao tratamento com bisfosfonatos deverão, primeiramente, passar por consultas prévias com cirurgiões-dentistas com o intuito de eliminar todo e qualquer foco infeccioso. Pacientes que já venham sendo tratados com bisfosfonatos, como também aqueles que já finalizaram a terapia, devem evitar ao máximo exodontias ou qualquer outro procedimento traumático em maxila e mandíbula. A associação entre a interrupção do tratamento com bisfosfonatos e uso de antibioticoterapia é o método mais utilizado visando ao controle da enfermidade.

Abstract

Introduction: Bisphosphonates are drugs which are commonly used to treat osteoporosis and metastatic neoplasm in bone tissue. A strong link has recently been identified between chronic use of these drugs and the development of osteonecrosis in the jawbone, clinically characterized by bone exposure on these places. Case report: Patient aged 42 years, leukoderma, female, 8 years diagnosed with invasive breast ductal carcinoma. After four years of continuous use of bisphosphonates, it evolved with a pain in the mouth and halitosis, showing, at the clinical examination, mucosal ulceration and bone exposure in the jaw. Besides stopping the use of bisphosphonates, the treatment established was: antibiotic therapy, surgical debridement and topical measures of oral hygiene, thus there was no regression of the lesion. Final considerations: Patients with cancer are increasingly exposed to bisphosphonates due to the growing chronicity of cancer. The high level of suspicion for osteonecrosis in the jaw should be applied in everyone who uses this type of drugs. A prolonged treatment with the drug is presented as an additional risk factor. Patients undergoing appointment with dentists in order to eliminate any infectious focus. Extractions or any other traumatic procedures shall be avoided during chemotherapy. The interruption of treatment ought to be widely discussed by the involved professionals seeking to list its advantages and disadvantages. Antibiotic therapy seems to be the most effective way to control the necrotic lesions.

Key words: Osteonecrosis. Jaw. Diphosphonates. Oral manifestations.

Referências

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
2. Gegler A, Cherubini K, Figueiredo MAZ, Yurgel LS, Azambuja AA. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos. Rev Bras Cancerol 2006; 52(1):25-31.
3. Neo J, Chew CL, Yap A, Sidhu S. Clinical evaluation of tooth-colored materials in cervical lesions. Am J Dent. 1996; 9(1):15-8.
4. Grippo JO. Abractions: a new classification of hard tissue lesions of teeth. J Esthet Dent 1991; 3(1):14-9.
5. Ruggiero SL, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Hurn JM, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. J Clin Oncol Pract 2006; 2:7-14.
6. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2005; 63(11):1567-75.
7. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchez JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. J Oral Pathol Med 2005; 34:120-3.
8. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. J Clin Oncol 2003; 21(22):4253-4.
9. Martins MAT, Giglio A, Martins MD, Pavesi VCS, Lascala CA. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. Rev Bras Hematol Hemoter 2009; 31(1):41-6.
10. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med 2005; 353(1):99-102.
11. Melo AC, Bastos M, Bastos MR, Loureiro AS, Araújo SS. Osteonecrose da mandíbula em paciente portador de mieloma múltiplo: patologia secundária ao uso do pamidronato. Rev Bras Hematol Hemoter 2005; 27(3): 221-2.
12. Lima CA, Torres LR, Gualdani LM, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL, Latorre LC, et al. Buzzoleti FC. Lesão lítica de mandíbula em mulher com mieloma múltiplo usuária de bisfosfonato. Rev Bras Reumatol 2008; 48(1):59-61.
13. Moura VPT, Fonseca SM, Gutiérrez MGR. Cuidando de paciente com câncer de mama e osteonecrose mandibular induzida por bisfosfonato: relato de experiência. Acta paul enferm. 2009; 22(1):89-92.
14. Santos PSS, Gambirazi LM, Felix VB, Magalhães MHCG. Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. Rev Bras Hematol Hemoter 2008; 30(6):501-4.
15. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62(5):527-34.
16. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonates-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. J Am Dent Assoc 2005; 136(12):1658-68.

Endereço para correspondência:

Anderson Cesar Dotto
Rua São Gabriel, 165/402, Centro
96820-540 Santa Cruz do Sul - RS
Fone: (51) 9297-1880
Email: andersondotto@hotmail.com

Recebido: 09.07.2010 Aceito: 05.04.2011