

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

Dissertação
Mestrado Integrado em Medicina

***OSTEONECROSE DOS MAXILARES
ASSOCIADA AOS BIFOSFONATOS***

Carlos Miguel Mega Fontes Pedrosa

Orientador
Dr. Franklim Peixoto Marques

2009/2010



Dissertação
Mestrado Integrado em Medicina

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES
ASSOCIADA AOS BIFOSFONATOS**

Carlos Miguel Mega Fontes Pedrosa

Orientador
Dr. Franklim Peixoto Marques

2009/2010

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AOS BIFOSFONATOS

Carlos Pedrosa

RESUMO

Introdução: Os bifosfonatos são uma nova classe de potentes inibidores da actividade osteoclástica que têm sido cada vez mais recomendados na doença óssea metabólica e nos doentes oncológicos. Marx descreveu pela primeira vez, em 2003, a osteonecrose dos maxilares como um importante efeito adverso da utilização dos bifosfonatos que, desde então, muitos outros estudos corroboraram com a descrição de casos clínicos semelhantes.

Objectivos: O presente trabalho tem como objectivo realizar uma revisão da literatura actual e concluir, com base na evidência científica disponível até à data, da relação entre o risco de osteonecrose dos maxilares e o benefício da utilização dos bifosfonatos nas suas diversas indicações.

Desenvolvimento: A osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos consiste na exposição de osso necrosado na região maxilofacial que persiste oito ou mais semanas num paciente medicado com bifosfonatos e sem história de radioterapia da cabeça e pescoço. Os bifosfonatos intravenosos em altas doses foram identificados como o principal factor de risco em doentes oncológicos, no entanto, quando ministrados em baixas doses por via oral em doentes com patologia óssea metabólica não foram tão claramente relacionados com o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares.

Conclusões: Apesar da controvérsia gerada em torno da osteonecrose dos maxilares ter criado algum medo e incerteza na utilização dos bifosfonatos, a relação risco/benefício dos bifosfonatos favorece a sua utilização. Mais investigação é necessária para melhor compreensão do mecanismo fisiopatológico subjacente e, assim, estabelecer novas estratégias de prevenção e tratamento.

Palavras-chave: Bifosfonatos, Osteonecrose, Maxilares, Cabeça e pescoço, Necrose avascular, Cancro, Mieloma, Osteoporose.

ABSTRACT

Introduction: Bisphosphonates are a new class of effective osteoclastic resorption inhibitors that have been increasingly recommended for use in the metabolic bone disease and oncology patients. Osteonecrosis of the jaws was first reported by Marx, in late 2003, as an important side effect of bisphosphonates exposure, since then, numerous reports have been published reassuring his observations with the description of similar cases.

Purpose: The author purposes to conduct a critical and systematic review of the current literature and based on up to date scientific evidence to conclude on the relationship between the risk of osteonecrosis of the jaws and the benefit of bisphosphonate therapy on its several indications.

Summary: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws is defined as necrotic bone exposure in the maxillofacial region that has persisted for more than 8 weeks in patients receiving bisphosphonate therapy but not radiotherapy to the head and neck. High-dose intravenous bisphosphonates have been identified as a major risk factor in the oncology patient population, however, low-dose oral bisphosphonate use in patients with osteoporosis or other metabolic bone disease has not been as closely linked to the development of osteonecrosis of the jaws.

Conclusions: Although ongoing controversies regarding osteonecrosis of the jaws have created fear and uncertainty concerning the treatment of patients with bisphosphonates, the risk/benefit ratio of bisphosphonates favors their continued use. More research to determine the mechanism of this phenomenon is needed to develop novel strategies for prevention and treatment.

Keywords: Bisphosphonates, Osteonecrosis, Jaws, Head and neck, Avascular necrosis, Cancer, Myeloma, Osteoporosis.

BIFOSFONATOS

Os bifosfonatos são fármacos profusamente prescritos a nível mundial pela sua comprovada eficácia na inibição da actividade osteoclástica, constituindo, hoje, um pilar fundamental no tratamento das doenças ósseas metabólicas e do doente oncológico.¹

Os bifosfonatos são análogos dos pirofosfatos inorgânicos, têm baixa absorção intestinal e são excretados por via renal sem sofrerem qualquer alteração metabólica. Apresentam alta afinidade para os cristais de hidroxiapatite, incorporando o esqueleto ósseo de forma extremamente persistente, sem sofrerem degradação.²

A primeira geração de bifosfonatos inclui o etidronato, o clodronato e o tiludronato. A nova geração, os aminobifosfonatos, distinguem-se da anterior pela presença de uma cadeia lateral de nitrogénio e são representados pelo pamidronato, o alendronato, o risedronato, o ibandronato e o ácido zoledrónico.

Mecanismo de acção

O mecanismo de acção dos bifosfonatos foi revisto por Papapetrou (2009).³ Os bifosfonatos têm a capacidade de se ligar a iões bivalentes como o Ca^{2+} e, portanto, são rapidamente removidos da circulação e depositados em superfícies minerais ósseas activas que estejam num processo de reabsorção osteoclástica.

De seguida, os bifosfonatos são absorvidos pelos osteoclastos através de um processo de endocitose, o que explica a sua acção selectiva sobre estas células. No entanto, outros tipos de células podem absorver os bifosfonatos, nomeadamente os osteoblastos, os macrófagos, as células epiteliais e endoteliais, os monócitos e ainda as células neoplásicas do mieloma ou da próstata.

Os bifosfonatos de primeira geração, não contendo azoto, são metabolizados intracelularmente em análogos não hidrolisáveis de adenosina tri-fosfato (ATP). Estes metabolitos inibem a reabsorção óssea por indução da apoptose dos osteoclastos, ao inibir as enzimas dependentes de ATP.

Os bifosfonatos de nova geração, contendo nitrogénio, actuam por dois mecanismos distintos: por indução de um outro análogo de ATP que provoca a apoptose dos osteoclastos e por inibição da farnesilo difosfato sintetase, uma enzima chave no metabolismo do mevalonato na síntese do colesterol. Esta inibição vai levar a uma acumulação intra-celular de isopentenil difosfato que impede a prenilação de pequenas GTPases, importantes proteínas de sinalização. Julga-se que todo este mecanismo resulta na desregulação do transporte intra-celular, da organização do citoesqueleto e da proliferação celular, inibindo assim a função osteoclástica das células. Adicionalmente, os aminobifosfonatos reduzem o recrutamento de osteoclastos e estimulam a síntese, pelos osteoblastos, de um factor inibidor dos osteoclastos. Nos monócitos,

a acumulação do isopentenil difosfato resulta na libertação de citocinas pró-inflamatórias causando reacções inflamatórias sistémicas agudas.^{3,4}

Aos aminobifosfonatos têm sido atribuídas ainda propriedades anti-angiogénicas e anti-tumorais, nomeadamente, a indução da apoptose das células tumorais, a inibição da adesão das células tumorais à matriz extra-celular e a inibição da invasão tumoral.⁴

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 osteogénese imperfeita, com o objectivo de reduzir a perda óssea e aumentar a sua densidade, diminuindo assim o risco de fracturas patológicas.

São também indicados no tratamento dos doentes oncológicos, nomeadamente na hipercalemia associada a lesões malignas, no controlo 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 objectivo de reduzir a incidência de complicações esqueléticas, designadamente a dor óssea, as fracturas patológicas, a compressão da espinal medula e a necessidade de radioterapia ou cirurgia óssea subsequentes.²

Efeitos adversos

Sintomas gastro-intestinais altos, como náuseas, vómitos, dor epigástrica e dispepsia, podem surgir com as formulações orais. Estes sintomas devem-se à irritação da mucosa e podem ser evitados com a toma recomendada do medicamento, ou seja, ingerindo o fármaco com ¼ de litro de água, em jejum e em pé, 30 minutos antes da primeira refeição do dia.³

Alguns bifosfonatos administrados por via intra-venosa (IV) têm sido associados a insuficiência renal, principalmente em doentes com disfunção renal prévia, pelo que devem ser utilizados com precaução neste grupo de pacientes.⁵

Uma resposta de fase aguda, caracterizada por febre, arrepios de frio e sintomas tipo gripe pode ocorrer com a primeira administração de bifosfonato IV e raramente recorre nas tomas seguintes.³

O potente efeito inibidor da actividade osteoclástica produzido pelos mais eficazes bifosfonatos IV pode, ao fim de 6 semanas de tratamento, induzir uma queda dos níveis séricos de cálcio e magnésio e consequentemente resultar num hiperparatiroidismo secundário à hipocalcemia. A administração de suplementos de cálcio e vitamina D a partir da segunda semana de terapia pode evitar ou atenuar este efeito adverso.³

Outros efeitos adversos menos frequentes incluem reacções oculares, dor músculo-esquelética, fibrilação auricular e fracturas atípicas da diáfise femoral.³

OSTEONECROSE DOS MAXILARES

Independentemente da causa, a osteonecrose dos maxilares consiste na presença de osso maxilar inviável, que pode ou não estar exposto na cavidade oral. Histologicamente, o osso necrosado caracteriza-se por trabéculas ósseas com lacunas vazias e bordos irregulares e pela eventual presença de células inflamatórias, abscessos ou microrganismos.⁶

Almazrooa and Woo (2009)⁶ classificaram as causas etiológicas da osteonecrose dos maxilares nas seguintes categorias: medicação sistémica, radiação (osteorradionecrose), infecção, traumatismo químico e mecânico, idiopática e outras etiologias.

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AOS BIFOSFONATOS

Marx (2003)⁷ descreveu, pela primeira vez, a osteonecrose dos maxilares como um importante efeito adverso da utilização dos bifosfonatos, que, desde então, muitos outros estudos corroboraram com a descrição de inúmeros casos clínicos semelhantes.

A Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (2009)³ constituiu uma *Task Force* que definiu, em 2006, com revisão em 2009, a osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos pela presença cumulativa das três características seguintes:

1. Terapia actual ou passada com bifosfonatos,
2. Exposição de osso necrosado na região maxilofacial que persiste por oito ou mais semanas, e

3. Ausência de história de radioterapia da cabeça e do pescoço.

Patogénese

O mecanismo fisiopatológico que induz a osteonecrose dos maxilares não é, no momento actual da ciência, completamente compreendido.

Ruggiero et al. (2004)⁸ propuseram que os bifosfonatos, pela sua propriedade anti-angiogénica, obliteram os vasos sanguíneos locais produzindo uma necrose óssea avascular. Assim, a propriedade anti-angiogénica dos bifosfonatos associada à de outros fármacos concorrentes ou à presença de comorbilidades podem aumentar o risco de persistência e progressão desta condição.

Na homeostasia normal do osso, a actividade de reabsorção osteoclástica está intimamente ligada à actividade de deposição osteoblástica, processo fundamental para a reparação de microfracturas fisiológicas que ocorrem nos maxilares durante a mastigação. Woo et al. (2006)² sugeriram que, uma vez que os bifosfonatos inibem a actividade osteoclástica, ocorre uma marcada supressão do metabolismo ósseo que compromete as propriedades biomecânicas dos maxilares, levando à acumulação de múltiplas microlesões. Mais, a contínua mineralização óssea pelos osteoblastos sem o contrabalanço osteoclástico leva à formação de um osso demasiado duro e quebradiço, com um risco aumentado de fractura. Nestas circunstâncias, a ocorrência de um traumatismo ou de uma infecção induz uma necessidade de reparação óssea acima da capacidade de renovação do osso maxilar hipodinâmico, resultando assim em necrose óssea.

Embora a colonização bacteriana seja frequente na osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos, não está claro se a infecção desempenha um papel primário ou secundário no desenvolvimento da lesão e se esta surge inicialmente no osso ou nos tecidos moles. A cavidade oral é propensa a traumatismos e contaminação bacteriana devido à sua mucosa fina e a uma flora abundante e diversificada. As observações de Hansen et al. (2006)⁹ verificaram que a infecção por *Actinomyces* estava presente em todos os casos de osteonecrose dos

maxilares estudados, no entanto, são necessários mais estudos para concluir sobre a relação entre esta infecção e a necrose óssea.

A osteonecrose associada aos bifosfonatos parece afectar exclusivamente os maxilares. Ruggiero et al. (2006)¹⁰ atribuem esta aparente selectividade ao ambiente único da cavidade oral e ao metabolismo elevado dos ossos maxilares. Numa situação normal, uma lesão com exposição óssea na presença da flora oral normal cicatriza rapidamente e sem complicações. No entanto, quando o potencial de cicatrização ou o suprimento vascular dos maxilares está comprometido, essa mesma lesão apresenta um risco aumentado de evoluir para uma osteonecrose e possível osteomielite secundária. Por outro lado, os bifosfonatos são preferencialmente depositados nos ossos com alta taxa de renovação, cujo exemplo paradigmático são os ossos maxilares, pelo que, possivelmente, estes apresentam níveis selectivamente mais elevados do fármaco do que o restante esqueleto, explicando a sua maior susceptibilidade à necrose.

Epidemiologia

A incidência real da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos não é verdadeiramente conhecida e é muito difícil de determinar, uma vez que a utilização dos bifosfonatos se tornou profusamente generalizada e porque a osteonecrose dos maxilares é uma reacção adversa muito recentemente descrita e frequentemente não reconhecida.

A prevalência varia significativamente entre diferentes estudos, de 1% a 10%, no entanto, o relato de casos tem aumentado significativamente nos últimos cinco anos.¹¹

As principais determinantes do risco de osteonecrose são o tipo e a dose de bifosfonato utilizado, a via de administração e a duração da terapêutica. Assim, apesar de se verificarem casos em doentes com osteoporose pós-menopausa ou doença de Paget tratados com baixas doses de bifosfonatos por via oral, cerca de 94% dos casos relatados surgem em pacientes com cancro medicados com altas doses por via IV dos mais potentes bifosfonatos.¹²

Uma das maiores séries de casos publicada foi relatada por Marx et al. (2005)¹³, que descreveram 119 casos de osteonecrose dos maxila-

res associada aos bifosfonatos. A maioria dos doentes recebia tratamento oncológico, nomeadamente para o mieloma múltiplo (52,1%), cancro da mama (42%) e cancro da próstata metastáticos (3,4%). Apenas uma pequena minoria recebia tratamento para a osteoporose (2,5%). Relativamente ao bifosfonato utilizado 26% recebiam pamidronato IV, 40,3% ácido zoledrónico IV, 30,2% pamidronato IV e alteraram para ácido zoledrónico IV e apenas 2,5% alendronato oral. Praticamente todos os doentes apresentavam comorbilidades médicas e 59,7% estavam medicados com corticosteróides. A mandíbula foi o local mais afectado (68,1%) e poucos doentes apresentaram lesões em ambos os maxilares (4,2%). Apenas 25,2% dos casos surgiram espontaneamente, tendo a maioria sido precipitados por uma cirúrgica dento-alveolar (46,2%) ou doença periodontal significativa (28,6%). Muitos outros estudos semelhantes foram publicados na literatura desde a descrição inicial de Marx sugerindo também a associação de osteonecrose dos maxilares com os bifosfonatos.¹⁴

Factores de risco

Os factores de risco mais significativos são o tipo e a dose de bifosfonato utilizado, a via de administração e a duração da exposição. No entanto, outros factores de risco foram descritos, nomeadamente, factores sistémicos como a presença de diabetes mellitus, a extensão do tumor e o estadio da doença, a extensão do envolvimento esquelético, o estado geral do paciente, o grau de imunossupressão, a história de transplante de medula óssea ou células estaminais e a utilização de agentes quimioterápicos e corticosteróides; bem como factores de risco locais como o estado de saúde oral e a história de traumatismo local, cirurgia dento-alveolar ou infecção dentária.¹¹

Tipo, dose e via de administração do bifosfonato. O maior risco de osteonecrose dos maxilares está associado à utilização de aminobifosfonatos por via IV em doentes oncológicos, nos quais são utilizadas doses até 12 vezes superiores às usadas na osteoporose.² Dentro deste grupo o risco aumenta com a potência do fármaco, por exemplo, comparado com o clodronato, o pamidronato é 10 vezes e o ácido zoledrónico é 10.000 vezes mais potente,⁵ o que, de

acordo com Durie et al. (2005)¹⁵, corresponde a um risco de osteonecrose dos maxilares de 4% e 10%, respectivamente.

A utilização de baixas doses de bifosfonatos por via oral para a doença óssea metabólica está associada a um risco muito menor de osteonecrose dos maxilares. De acordo com as observações de Mavrokokki et al. (2007)¹⁶, a incidência de osteonecrose em doentes medicados com alendronato oral semanal varia entre 0,01% e 0,04%.

Duração da terapia com bifosfonato. O risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares é proporcional ao tempo de exposição ao fármaco, provavelmente devido ao seu prolongado tempo de semi-vida.² Como demonstrado por Bamias et al. (2005)¹⁷, os doentes submetidos a terapêutica com bifosfonatos durante 4 a 12 meses apresentam um risco de 1,5% comparado com 7,7% nos pacientes tratados por 37 a 48 meses.

Estado de saúde oral. História de traumatismo, infecção ou cirurgia dento-alveolar, utilização de uma prótese dentária traumática ou má higiene oral são importantes factores de risco de osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos.

Num relato de 63 casos, Ruggiero et al. (2004)⁸, verificaram que apenas em 14% dos doentes as lesões de osteonecrose dos maxilares surgiram espontaneamente, tendo a maioria sido precipitados por uma cirúrgica dento-alveolar (86%).

Comorbilidades e medicação concorrente. Cerca de 94% dos casos foram relatados em doentes oncológicos, principalmente com mieloma múltiplo e cancro da mama metastático.¹²

O mieloma múltiplo é uma patologia pró-trombótica sendo frequentemente tratado com agentes antiangiogénicos, como a talidomida e corticosteróides, que poderão contribuir para a necrose óssea avascular.¹⁸

Fármacos habitualmente associados aos bifosfonatos no tratamento do cancro da mama, como capecitabina, gemcitabina, paclitaxel, vinorelbina e bevacizumab, parecem estar também relacionados com o aumento do risco de osteonecrose dos maxilares.^{19,20}

Outras patologias foram também associadas ao risco de osteonecrose dos maxilares como a hipertensão, a dislipidemia, a artrite reumatóide,

o lúpus eritematoso sistémico¹² e a obesidade.²⁰ Wessel et al. (2008)²⁰ associaram ainda o tabaco à osteonecrose dos maxilares, uma vez que os carcinogénicos do tabaco atrasam a cicatrização de feridas e agravam a doença periodontal enquanto a nicotina induz vasoconstrição produzindo isquemia óssea.

Diagnóstico

O diagnóstico de osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos deve ser considerado quando se verifica exposição de osso maxilar necrosado que persiste oito ou mais semanas num doente medicado com bifosfonatos e sem história de radioterapia da cabeça e pescoço.¹

Clinicamente, a osteonecrose pode apresentar um amplo espectro de manifestações. De acordo com as observações de Marx et al. (2005)¹³ os doentes podem manter-se assintomáticos (31,1%) durante períodos de semanas a meses ou podem tornar-se sintomáticos se a lesão infectar ou for sujeita a traumatismo. Os sinais e sintomas incluem, para além da exposição de osso necrosado, dor localizada (68,9%), mobilidade de dentes previamente estáveis (23,5%), fístulas que não cicatrizam (17,6%), drenagem de pus e edema dos tecidos moles. Frequentemente, estas manifestações ocorrem em locais onde foram realizadas extracções dentárias ou outros procedimentos de cirurgia oral, no entanto, também podem ocorrer espontaneamente.⁸ Se não ocorrer cicatrização da lesão ao fim de seis semanas de avaliação e tratamento dentário adequado o diagnóstico pode ser estabelecido.²¹

Exames imagiológicos, como a tomografia por emissão de positrões e a cintigrafia, podem ser úteis na detecção precoce de osteonecrose dos maxilares e permitem ainda quantificar o grau de lesão óssea.²² Elad et al. (2010)²³ verificaram que os achados na tomografia computadorizada (TC) se correlacionavam com a apresentação clínica em 78,3% dos casos, concluindo que a TC apresentava uma capacidade razoável de detecção da osteonecrose dos maxilares.

Alguns exames serológicos podem determinar o grau de inibição da remodelação óssea e, portanto, identificar os doentes em risco elevado de osteonecrose dos maxilares. Segundo Marx et al. (2007)²⁴ o nível sérico do telopéptido C-terminal do colagénio tipo I medido em jejum,

um marcador do metabolismo ósseo, poderia estar relacionado com o risco de desenvolver lesões de osteonecrose e com o seu grau de gravidade. No entanto, não foi utilizado um grupo de controlo o que colocou em causa a validade desse estudo.

Diagnóstico diferencial

A Sociedade Americana de Investigação Óssea e Mineral (2007)²⁵ recomenda que o diagnóstico diferencial de osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos deve excluir todas as patologias intra-orais mais comuns, incluindo doença periodontal, gengivite ou mucosite, osteomiolite infecciosa, disfunção temporo-mandibular, sinusite, patologia periapical por cárie dentária, osteoradionecrose, osteonecrose cavitária induzindo nevralgia e tumores ósseos ou metástases. Deve ainda excluir patologias que se apresentam com exposição óssea sem história da utilização de bifosfonatos como trauma, infecção odontogénica indutora de osteomielite, infecção por herpes zoster associada a osteonecrose, sequestro benigno da tábua óssea lingual ou periodontite ulcerativa necrotizante associada ao VIH.

A *Task Force* nomeada pela Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (2009)¹ alerta para a necessidade de realizar um correcto diagnóstico diferencial com condições frequentemente mal diagnosticadas como osteíte alveolar, sinusite, gengivite/periodontite, cárie, patologia periapical e disfunções da articulação temporo-mandibular.

Estadiamento

A Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (2009)¹ propôs um sistema de estadiamento dividido nos seguintes grupos:

Em risco. Doente assintomático que recebeu bifosfonatos por via oral ou IV e sem lesões ósseas necróticas aparentes.

Estadio 0. Doente sem evidência de necrose óssea que apresenta sintomas ou sinais clínicos ou radiográficos inespecíficos.

Sintomas: odontalgia sem causa odontogénica, dor no corpo da mandíbula com possível irradiação para a articulação temporo-mandibular, dor sinusal e função neuro-sensitiva alterada.

Sinais clínicos: mobilidade dentária não explicada por doença periodontal crónica ou fístula periapical/periodontal não associada a necrose pulpar por cárie.

Sinais radiográficos: reabsorção do osso alveolar não atribuível a doença periodontal crónica, espessamento do ligamento periodontal ou estreitamento do canal alveolar inferior.

Estadio 1. Exposição de osso necrosado em doente assintomático e sem evidência de infecção.

Estadio 2. Exposição de osso necrosado acompanhada de dor e evidência clínica de infecção, com ou sem drenagem purulenta associada.

Estadio 3. Exposição de osso necrosado acompanhada de dor e evidência clínica de infecção e uma ou mais das seguintes complicações: necrose óssea estendendo-se para além do osso alveolar (envolvendo, por exemplo, o ramo inferior da mandíbula, o seio maxilar ou a apófise zigomática da maxila), fractura patológica, fístula extra-oral, comunicação oro-nasal ou oro-sinusal ou osteólise estendendo-se ao bordo inferior da mandíbula ou ao pavimento do seio maxilar.

Prevenção

Antes da terapêutica com bifosfonatos IV. Embora uma pequena percentagem de doentes sob terapêutica com bifosfonatos desenvolva osteonecrose dos maxilares espontaneamente, a maioria só a desenvolve após uma intervenção cirúrgica dento-alveolar.²⁶ Deste modo, a melhor forma actualmente reconhecida para reduzir o risco de osteonecrose dos maxilares antes de iniciar a terapêutica com bifosfonatos consiste em otimizar a saúde oral.¹⁰ Para este efeito, é fundamental uma excelente higiene oral através de uma escovagem dentária adequada, da utilização regular do fio dentário e ainda através de bochechos com solução antibacteriana sem álcool.¹⁸

A condição oral e dentária do doente deve ser avaliada clínica e radiograficamente e devem ser determinados todos os procedimentos electivos necessários para que, antes de iniciada a terapêutica com bifosfonato, sejam realizadas todas as cirurgias dento-alveolares indicadas e todos os dentes não restauráveis ou com prog-

nóstico reservado sejam extraídos. A terapêutica com bifosfonatos deve ainda ser atrasada 4 a 6 semanas para garantir uma adequada cicatrização óssea, o que pode não ser possível em caso de risco eminente de complicações ósseas ou secundárias à hipercalcemia.²⁷

Os doentes portadores de próteses dentárias removíveis devem ainda ser examinados para verificar a existência de zonas de trauma produzidas por próteses mal adaptadas, especialmente na superfície lingual das cristas alveolares.¹

Cuidados com a saúde oral como manutenção de uma adequada higiene oral, profilaxia dentária e periodontal, controlo de cáries e o seu tratamento conservador devem ser mantidos indefinidamente após iniciar a terapêutica com bifosfonatos. A importância destes cuidados deve ser detalhadamente explicada aos doentes e estes devem ainda ser instruídos no sentido de transmitir precocemente ao médico qualquer dor, edema ou exposição óssea na cavidade oral.¹

Durante a terapêutica com bifosfonatos
IV. O principal meio para reduzir o risco de osteonecrose dos maxilares durante a terapêutica com bifosfonatos consiste em manter uma boa higiene e cuidados de saúde oral adequados para evitar patologia dentária que possa vir a necessitar de cirurgia dento-alveolar.¹⁰

Os doentes que iniciaram terapêutica com bifosfonatos há menos de três meses devem seguir as mesmas recomendações que para os pacientes prestes a iniciar o fármaco.²

Nos doentes expostos aos bifosfonatos há 3 ou mais meses a sua condição oral deve ser avaliada semestralmente para detectar sinais precoces de patologia dentária, a qual, caso esteja presente, deve ser tratada através de procedimentos conservadores, incluindo restaurações dentárias e remoção da coroa dos dentes irreversíveis seguida de tratamento endodôntico dos remanescentes radiculares, reduzindo assim a possibilidade de lesão óssea directa. Caso se imponha a necessidade de proceder a uma exodontia esta deve ser realizada com técnica cirúrgica com manipulação óssea mínima acompanhada de antibioterapia local e sistémica.^{1,18}

Actualmente, não existem estudos prospectivos que indiquem se os bifosfonatos devem ser

interrompidos antes de realizar extracções dentárias. No entanto, a sua suspensão pode ser considerada por um período até 3 meses, permitindo a cicatrização da ferida cirúrgica.² Apesar deste curto período de tempo ser provavelmente insuficiente para que ocorram alterações na actividade osteoclástica e na remodelação óssea, pode ser suficiente para eliminar o efeito antiangiogénico dos bifosfonatos e permitir a cicatrização dos tecidos moles.⁵ Por outro lado, em casos de risco eminente de complicações ósseas ou secundárias à hipercalcemia em que os benefícios ultrapassam claramente os riscos deve ser considerada a manutenção da terapêutica com bifosfonatos.²

Os doentes portadores de próteses dentárias removíveis devem ser examinados periodicamente para verificar e ajustar as suas próteses, reduzindo assim o risco de lesão traumática dos tecidos moles alveolares.¹

Dimopoulos et al. (2009)²⁷ demonstram que a monitorização e o acompanhamento apropriado dos doentes com mieloma múltiplo medicados com bifosfonatos levaram a uma diminuição significativa da incidência de osteonecrose dos maxilares e, aqueles que, mesmo assim, desenvolveram esta complicação, apresentaram sintomas mais leves, mais fáceis de tratar e controlar, não tendo nenhum paciente atingido os estádios mais avançados da patologia.

Durante a terapêutica com bifosfonatos por via oral. Os doentes a realizar terapêutica com bifosfonatos orais estão sob um risco muito menor de desenvolverem osteonecrose dos maxilares e, quando esta ocorre, apresentam habitualmente manifestações menos severas e que respondem mais eficazmente ao tratamento.^{10,24} Esse risco parece estar, neste grupo, essencialmente associado à duração do tratamento igual ou superior a 3 anos.¹

A cirurgia dento-alveolar electiva não está contra-indicada nestes doentes, no entanto, o paciente deve ser informado do risco ligeiramente aumentado de osteonecrose associado ao procedimento. Este risco pode ser avaliado através de marcadores séricos, como o telopéptido C-terminal do colagénio tipo I, no entanto, no momento actual da ciência, estes marcadores carecem de validação científica. A interrupção

da terapêutica com bifosfonatos poderá reduzir o risco de osteonecrose associado à cirurgia, no entanto, estudos a longo prazo são ainda necessários.²⁴

Para este grupo de doentes não estão ainda disponíveis recomendações resultantes de estudos clínicos com alto nível de evidência, pelo que se revêm as orientações elaboradas pela *Task Force* nomeada pela Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (2009)¹ e que se baseiam essencialmente na opinião de peritos.

Para os doentes sob terapêutica com bifosfonato oral há menos de 3 anos e sem factores de risco clínicos, todos os procedimentos cirúrgicos orais ou maxilofaciais podem ser realizados conforme preconizado. Apenas para a colocação de implantes dentários é recomendado obter consentimento do doente informado-o da possibilidade de falha da osteointegração do implante, de risco de osteonecrose dos maxilares e da consequente necessidade de interromper ou alterar a toma do bifosfonato.

Os pacientes medicados com bifosfonato oral há mais de 3 anos ou medicados com bifosfonato oral há menos de 3 anos e com corticosteróide concomitante, devem interromper, se a sua condição clínica o permitir, a toma do bifosfonato pelo menos três meses antes da cirurgia. O fármaco só deverá ser retomado depois da cicatrização óssea estar completa. Como já referido esta recomendação baseia-se num consenso de peritos, pelo que estudos a longo prazo são ainda necessários para avaliar a eficácia da interrupção dos bifosfonatos na redução do risco de osteonecrose dos maxilares.

Tratamento

A osteonecrose dos maxilares constitui um efeito adverso associado à utilização dos bifosfonatos reconhecido apenas recentemente, pelo que, não foram ainda identificadas medidas terapêuticas verdadeiramente eficazes, o que torna a abordagem destes doentes difícil, desafiante e ainda algo empírica.¹⁸

A abordagem do doente deve envolver sempre uma equipa multidisciplinar integrando diferentes especialidades médicas, nomeadamente endocrinologia, reumatologia, oncologia, cuidados primários, cirurgia oral ou maxilofacial,

estomatologia, periodontologia, patologia oral e farmacologia.¹⁴

Nos doentes em terapêutica com bifosfonatos é fundamental identificar e acompanhar os doentes em risco para reconhecer precocemente o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares e aplicar as medidas adequadas. Os principais objectivos da terapêutica consistem em eliminar a dor, controlar a infecção dos tecidos moles e do osso e minimizar a progressão da necrose óssea.¹⁰

Como estes doentes apresentam uma capacidade de cicatrização comprometida é recomendada, actualmente, uma abordagem o mais conservadora possível, que pode incluir antibioterapia sistémica, bochechos com anti-séptico oral (clorhexidina a 0,12% ou minociclina), analgésicos e, quando indicado, desbridamento limitado.¹⁸

Uma biopsia dos tecidos deve ser realizada apenas se houver uma forte suspeita de doença metastática ou se a sua presença modificasse a decisão terapêutica.¹⁸ Todas as cirurgias dento-alveolares devem ser evitadas nestes doentes devido ao risco de desenvolver focos adicionais de necrose óssea exposta.¹

Deve também ser mantida uma higiene oral o mais meticulosa possível. Os doentes portadores de próteses dentárias podem continuar a utilizá-las desde que se encontrem bem adaptadas e sejam ajustadas para minimizar o risco de traumatismo dos tecidos moles.¹⁸

Diferentes modalidades de tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos têm sido estudadas, nomeadamente, diferentes esquemas de antibioterapia, o desbridamento, a sequestrectomia, a ressecção, a maxilectomia e a terapia com oxigénio hiperbárico.

Antibioterapia. Os doentes com osteonecrose dos maxilares que desenvolvam infecções orais necessitam de tratamento agressivo com regimes específicos de antibioterapia e de bochechos com anti-séptico.¹ O objectivo da antibioterapia é prevenir a infecção secundária dos tecidos moles, a dor e a osteomielite. O diagnóstico da infecção pode ser feito através de cultura realizada em amostras de osso necrosado ou de exsudado da lesão.¹⁸

A escolha do antibiótico depende dos patógenos envolvidos, da tolerância do doente e do seu custo. Desconhece-se se as drogas com maior afinidade para o osso são mais eficazes no tratamento das infecções.¹⁸ Um estudo demonstrou que os principais organismos envolvidos eram os *Actinomyces*, pelo que, a antibioterapia empírica inicial deve cobrir estes microrganismos.⁹ A experiência tem demonstrado que a penicilina continua a ser o antibiótico de escolha e que nos doentes alérgicos à penicilina, a azitromicina ou uma quinolona são os fármacos de segunda linha. A duração da terapia ainda não foi claramente definida. Nos casos de infecções refractárias ou em estádios avançados pode ser necessária a combinação de antibióticos, como a associação de uma penicilina com o metronidazol, antibioterapia oral a longo termo ou um ciclo IV de terapia antibiótica.¹

Depois de realizados testes de sensibilidade o esquema antibiótico deve ser ajustado de acordo com os resultados obtidos.

Tratamento cirúrgico. Os doentes com osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos possuem uma capacidade de cicatrização comprometida pelo que respondem de forma menos previsível ao tratamento cirúrgico do que os pacientes com osteorradionecrose ou osteomielite, tendo sido reportadas taxas de sucesso variáveis entre estudos. Assim, os tratamentos invasivos devem ser evitados, no entanto, se forem necessários, devem ser utilizadas técnicas o mais atraumáticas possível.²⁸

Pode ser muito difícil conseguir obter uma margem cirúrgica com osso viável uma vez que todo o osso maxilar foi exposto ao efeito farmacológico dos bifosfonatos. Assim, o tratamento cirúrgico deve ser reservado apenas para os doentes em estadio 3 da classificação da Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial e para aqueles com sequestros ósseos bem definidos. Deve ser realizada a osteotomia ou osteoplastia das áreas de tecido ósseo necrótico que constituam irritação permanente dos tecidos moles, sem exposição adicional de osso não envolvido. Deve ser considerada a extracção dos dentes sintomáticos associados ao osso necrosado exposto uma vez que parece improvável que

este procedimento esteja associado à exacerbação do processo necrótico.¹

Os doentes sintomáticos em estadio 3 podem necessitar de ressecção e reconstrução imediata com placas ou obturador, no entanto, existe algum potencial para o insucesso da reconstrução devido aos efeitos generalizados dos bifosfonatos sobre todo o osso maxilar. A reconstrução imediata com osso é ainda considerada problemática devido à possibilidade da presença de osso necrosado nas margens da ressecção cirúrgica e à possibilidade de se desenvolver necrose no osso enxertado.¹

Durante todos os procedimentos de cirurgia oral devem ser administrados antibióticos e mantidos durante um período de 10 dias.¹⁸

Terapia com oxigénio hiperbárico. A eficácia da oxigenoterapia hiperbárica nestes doentes está ainda sob investigação. Apesar de ter sido inicialmente considerada ineficaz, resultados preliminares de ensaios clínicos randomizados têm-se mostrado promissores, demonstrando uma melhoria na cicatrização e na dor a longo termo quando utilizada como terapia adjuvante. A sua utilização em monoterapia, actualmente, não tem suporte científico.²⁹

Outras modalidades de tratamento. Outras estratégias de tratamento têm sido descritas, como a utilização de plasma rico em plaquetas, da paratormona e da proteína morfogénica do osso. No entanto, a sua utilidade necessita ainda de ser validada cientificamente.³⁰

Numerosas *guidelines* têm sido publicadas numa tentativa de definir a melhor estratégia terapêutica para cada estadio da patologia. Esta revisão baseia-se essencialmente nas orientações de consenso elaboradas pela *Task Force* nomeada pela Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (2009).¹

Em risco. Os doentes assintomáticos e sem lesões ósseas medicados com bifosfonatos não necessitam de realizar qualquer tratamento, apenas devem cumprir as recomendações referidas anteriormente para a prevenção da osteonecrose dos maxilares.

Estadio 0. Os pacientes expostos aos bifosfonatos que apresentem sintomas não acompa-

nhados de lesões de osteonecrose devem receber tratamento conservador para factores locais, como cáries dentárias ou doença periodontal. Adicionalmente, devem ser medicados com fármacos sistémicos conforme necessário, incluindo tratamento analgésico para a dor e antibioterapia para o controlo de infecções.

Estadio 1. Os doentes que apresentam lesões ósseas assintomáticas beneficiam de tratamento conservador apenas com cuidados locais de higiene e bochechos com soluções anti-sépticas, como clorhexidina a 0,12%. Não está indicado tratamento cirúrgico. Deve ser revista a necessidade de manutenção da terapêutica crónica com bifosfonatos.

Estadio 2. Os pacientes com lesões de osteonecrose dos maxilares sintomáticas devem receber tratamento com analgésicos para controlar a dor e bochechos de anti-sépticos orais combinados com antibioterapia sistémica. O desbridamento superficial da lesão óssea pode ser realizado para reduzir a irritação dos tecidos moles.

Estadio 3. Naqueles doentes que se apresentam com lesões de osteonecrose acompanhadas por outras complicações locais está indicado o tratamento preconizado para o estadio anterior com desbridamento adicional da lesão óssea.

Em todos os estadios, a presença de um sequestro ósseo móvel e bem definido deve ser removido sem exposição óssea adicional. E os dentes sintomáticos associados à lesão óssea podem ser extraídos, uma vez que é improvável que esse procedimento produza uma exacerbação do processo necrótico.

Interrupção do bifosfonato. Em casos de osteonecrose grave dos maxilares ou quando é necessária uma cirurgia oral, pode ser considerada a possibilidade de interrupção da terapia com bifosfonatos, no entanto, não existem dados prospectivos que apoiem a manutenção ou a interrupção temporária ou definitiva da terapêutica.¹⁸

Nos doentes medicados com bifosfonatos orais para a doença óssea metabólica sem alto risco de fracturas patológicas a interrupção pode ser considerada. Marx et al. (2007)²⁴ referem que, se o estado clínico do doente permitir, a interrupção do bifosfonato está associada a uma

melhoria gradual das lesões de osteonecrose que, ao fim de 6 a 12 meses, podem resultar na formação de um sequestro ósseo espontâneo ou na resolução da lesão após cirurgia de desbridamento.

Os doentes oncológicos com alto risco de complicações ósseas ou secundárias à hipercalcemia beneficiam bastante do efeito terapêutico dos bifosfonatos, pelo que, deve ser considerada a sua manutenção. Uma vez que os bifosfonatos se ligam ao osso sem serem metabolizados, os níveis ósseos do fármaco mantêm-se altos durante anos, assim, Ruggiero et al. (2006)¹⁰ consideram pouco provável que a interrupção dos bifosfonatos altere o curso clínico da osteonecrose dos maxilares, podendo, no entanto, resultar na recorrência da dor óssea, da progressão das lesões líticas e das metástases ósseas. Por outro lado, para Dimopoulos et al. (2009)²⁷ se a condição sistémica do doente permitir a interrupção do fármaco, este beneficiará da estabilização das lesões de necrose dos maxilares, da redução do risco de novas lesões e da diminuição dos sintomas relacionados com a osteonecrose dos maxilares.

Quando se pretende reiniciar a terapêutica com bifosfonatos num doente que desenvolveu osteonecrose dos maxilares, a utilização de pamidronato em vez de ácido zoledrónico pode ser uma atitude prudente, assim como a redução da frequência da administração do fármaco e a modificação da via de administração IV para oral, no entanto, não existe nenhuma evidência científica que apoie estas medidas.⁵ Como referido, a osteonecrose dos maxilares está essencialmente associada à utilização dos aminobifosfonatos, não tendo sido verificado nenhum caso nos últimos 18 anos associado ao clodronato, um fármaco sem grupo amina da primeira geração. Assim, a utilização do clodronato como fármaco de primeira linha em doentes em risco ou como alternativa naqueles que desenvolveram osteonecrose dos maxilares poderá permitir a manutenção da terapia com bifosfonatos. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar a segurança do clodronato, bem como a sua capacidade de produzir benefícios clínicos equivalentes aos dos aminobifosfonatos.¹⁸

Prognóstico

De acordo com as observações de Badros et al. (2008)²⁶, a história natural da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos pode evoluir de três formas diferentes: um único episódio de osteonecrose que cicatriza num período inferior a 6 meses, um episódio de osteonecrose que não cicatriza num período até 9 meses ou múltiplos episódios de osteonecrose recorrente. Os doentes que desenvolveram osteonecrose dos maxilares espontaneamente tiveram maior probabilidade de sofrer recorrências ou de não cicatrizar comparativamente aos pacientes que desenvolveram osteonecrose após um procedimento dentário e que cicatrizaram frequentemente num período inferior a 6 meses.

O acompanhamento rigoroso dos doentes sob terapêutica com bifosfonatos para detecção precoce de lesões de osteonecrose dos maxilares, num estadio inicial, permite uma abordagem conservadora do paciente, que frequentemente estabiliza ou melhora com a simples interrupção dos bifosfonatos, se a situação clínica o permitir. A reintrodução dos bifosfonatos está associada a um maior risco de recorrência.¹⁸

CONCLUSÃO

Os doentes oncológicos com hipercalcemia induzida por lesões malignas, mieloma múltiplo e lesões metastáticas ósseas de tumores sólidos, como do cancro da mama, do pulmão e da próstata, que estejam a receber terapêutica com bifosfonatos IV em altas doses estão em risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares.

Os pacientes com doenças ósseas metabólicas, como a osteoporose ou a doença de Paget, medicados com bifosfonatos em baixas doses por via oral não foram tão claramente relacionados com a osteonecrose dos maxilares como os doentes oncológicos.

A patogénese da patologia não é, no momento actual da ciência, completamente compreendido, e desconhece-se a contribuição relativa de muitos dos factores de risco descritos. Apenas o tipo, dose e via de administração do bifosfonato utilizado e a realização de uma intervenção cirúrgica dento-alveolar foram claramente relacionados com um aumento significativo do risco de osteonecrose dos maxilares.

Uma vez que este efeito adverso foi reconhecido apenas recentemente, não foram ainda identificadas medidas terapêuticas verdadeiramente eficazes, pelo que, a aposta deve ser feita na prevenção. Assim, antes de começar a terapêutica, os clínicos devem avaliar e otimizar a saúde oral dos doentes e, depois de iniciada, devem manter uma apertada monitorização e acompanhamento da sua condição dento-alveolar.

A controvérsia gerada em torno da osteonecrose dos maxilares criou algum medo e incerteza na utilização dos bifosfonatos. Apesar de ser claro que são necessárias estratégias de prevenção e tratamento da osteonecrose, a relação risco/benefício dos bifosfonatos favorece a sua utilização, quer nos doentes oncológicos, quer nas doenças metabólicas do osso.

Mais investigação é necessária para melhor compreensão do mecanismo fisiopatológico subjacente a este efeito adverso e, assim, estabelecer novas e mais eficazes estratégias de identificação e prevenção dos doentes em risco e de tratamento dos pacientes afectados.

REFERÊNCIAS

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;35:119-30.
2. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
3. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens)* 2009;8:96-110.
4. Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 2004;9 Suppl 4:3-13.
5. Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:356-60, 515.
6. Almazrooa SA, Woo SB. Bisphosphonate and nonbisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: a review. *J Am Dent Assoc* 2009;140:864-75.

7. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
8. 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;62:527-34.
9. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35:155-60.
10. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:433-41.
11. Dodson TB. Intravenous bisphosphonate therapy and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:44-52.
12. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008;121:475-83 e3.
13. 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;63:1567-75.
14. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009;122:S33-45.
15. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102; discussion 99-.
16. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
17. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-7.
18. Gebara SN, Moubayed H. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients taking bisphosphonates. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1541-7.
19. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26:4037-8.
20. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:625-31.
21. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, et al. Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients--May 2006. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;62:148-52.
22. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006;7:508-14.
23. Elad S, Gomori MJ, Ben-Ami N, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical correlations with computerized tomography presentation. *Clin Oral Investig* 2010;14:43-50.
24. Marx RE, Cillo JE, Jr., Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397-410.
25. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
26. Badros A, Terpos E, Katodritou E, et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:5904-9.
27. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma

- treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009;20:117-20.
28. Wooltorton E. Patients receiving intravenous bisphosphonates should avoid invasive dental procedures. *CMAJ* 2005;172:1684.
29. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:96-106.
30. Badr MS, Oliver RJ. Platelet-rich plasma: an adjunctive treatment modality for bisphosphonate osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1357.