

# *Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos*

Mariana Aparecida Brozowski<sup>1</sup>, Andreia Aparecida Traina<sup>2</sup>, Maria Cristina Zindel Deboni<sup>3</sup>,  
Márcia Martins Marques<sup>4</sup>, Maria da Graça Naclério-Homem<sup>3</sup>

## RESUMO

Os bisfosfonatos (BFs) têm sido indicados para o tratamento de doenças do metabolismo ósseo. Atualmente, seu emprego terapêutico aumentou e, com ele, os efeitos adversos, dos quais um dos mais importantes é a indução da osteonecrose dos maxilares, uma complicação de difícil tratamento e solução. Até o presente, não se sabe ao certo qual é o mecanismo de desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB), nem qual deve ser o tratamento estabelecido perante essa manifestação. Apesar de a literatura apresentar formas variadas de tratamento, não existe um protocolo definido. Apresentamos uma revisão sobre a ONMB, enfocando sua etiopatogenia e as formas reportadas de tratamento.

**Palavras-chave:** osteonecrose, alendronato, doenças maxilares.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFs) vêm sendo utilizados desde 1960 para o tratamento de metástases ósseas, câncer de pulmão, mieloma múltiplo, doença de Paget, controle de doenças do metabolismo do cálcio, entre outros.<sup>1,2</sup> Seu emprego terapêutico tem aumentado principalmente para tratamento e prevenção de osteoporose e osteopenia. Estima-se que no período de maio de 2003 a abril de 2004 foram realizadas aproximadamente 22 milhões de prescrições de alendronato nos EUA.<sup>2</sup> Os BFs têm sido considerados a droga mais prescrita para tratamento da osteoporose no mundo.<sup>2</sup>

Os BFs alteram o mecanismo de reabsorção e remodelação óssea e, por esse motivo, teriam ação terapêutica nas doenças citadas anteriormente.<sup>1</sup> Com o crescimento da utilização dos BFs e o aumento do tempo de uso desses medicamentos, surgiram os primeiros relatos de complicações associadas à sua utilização, dos quais os mais comuns são em relação à mialgia e à esofagite.<sup>3,4</sup> A osteonecrose em

maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB) foi relatada pela primeira vez em 2003, quando foram demonstradas 36 lesões ósseas em mandíbula e/ou maxila em pacientes que faziam uso de pamidronato ou zoledronato, descrevendo as lesões como decorrentes de efeito adverso desconhecido grave.<sup>5</sup> Desde então, a ONMB passou a ser reconhecida como uma entidade com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes que utilizam esse fármaco.<sup>5</sup>

A variedade de sinais e sintomas clínicos da ONMB, as medidas preventivas, os efeitos da interrupção do uso dos BFs, bem como os indicadores de prognóstico e a etiologia dessa doença permanecem indefinidos. Além disso, a efetividade e a eficiência de tratamento para a ONMB não têm sido adequadamente caracterizadas.

## MECANISMO DE AÇÃO DOS BISFOSFONATOS

Os BFs são análogos não metabolizáveis dos pirofosfatos inorgânicos, utilizados na indústria de cremes dentais para

Recebido em 23/02/2011. Aprovado, após revisão, em 14/12/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse. Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo – USP.

1. Mestrado em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, Universidade de São Paulo – USP

2. Professora Doutora do Departamento de Cirurgia, Prótese e Traumatologia Maxilofaciais, USP

3. Professora Associada do Departamento de Cirurgia, Prótese e Traumatologia Maxilofaciais, USP; Livre-docente em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, USP

4. Professora Titular do Departamento de Dentística, USP; Livre-docente em Patologia Bucal, USP

Correspondência para: Profa. Dra. Maria da Graça Naclério-Homem. Av. Professor Lineu Prestes, 2227 – Cidade Universitária. CEP: 05508-000. São Paulo, SP, Brasil. E-mail: mgracanh@usp.br

diminuir a formação de cálculo por meio da inibição da precipitação do cálcio.<sup>1,6</sup>

Quando utilizados como agentes farmacológicos, os BFs têm efeitos biológicos fundamentais no metabolismo do cálcio, inibindo a calcificação e a reabsorção óssea.<sup>1</sup> Eles atuam por meio de dois mecanismos de ação relacionados com atividade antiosteoclástica e antiangiogênica.<sup>7</sup> A meia-vida plasmática dos BFs é de aproximadamente 10 anos, e seu uso prolongado pode resultar em acúmulo substancial da droga no esqueleto.<sup>8</sup>

Os BFs alteram o mecanismo do tecido ósseo em vários níveis, inibindo a reabsorção e diminuindo o *turnover* ósseo. Em nível celular, eles atuam sobre o recrutamento de osteoclastos, sua viabilidade, a bioviabilidade de seu progenitor e sua atividade sobre o osso. Do ponto de vista molecular, postula-se que os BFs possam modular a função dos osteoclastos reagindo com um receptor de superfície ou com uma enzima intracelular.<sup>6</sup>

Em relação à atividade antirreabsortiva, um dos fatores mais importantes do efeito dos BFs está na inibição da atividade osteoclástica. Essa função está implicada com sua ação terapêutica no tratamento da osteoporose e do câncer no sistema esquelético.<sup>1</sup>

A diminuição do processo de reabsorção óssea pelos BFs pode ser explicada considerando-se que os metabólitos dos compostos não nitrogenados são tóxicos aos osteoclastos, levando-os à morte. Os compostos nitrogenados, por sua vez, bloqueiam a diferenciação dos osteoclastos e estimulam os osteoblastos a produzir fator de inibição dos osteoclastos, acarretando em diminuição na reabsorção óssea. Como o processo de metabolismo ósseo está baseado nos processos de reabsorção e deposição, a remodelação óssea fica comprometida. Contudo, o tecido ósseo continua a mineralizar, podendo tornar-se frágil, quebradiço e menos elástico.<sup>8</sup>

## CONCEITO

A ONMB foi conceituada em 2007 pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) como sendo caracterizada por uma área de exposição óssea na maxila ou na mandíbula que não se repara em oito semanas e acomete pacientes que estejam recebendo ou que receberam BF sistemicamente e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular.<sup>9</sup>

## ETIOPATOGENIA

Até o momento, a etiopatogenia da ONMB permanece incerta. Lembramos que os BFs atuam em diversos níveis: físico-químico, tecidual, celular e molecular.<sup>1,6,7</sup> Estudos<sup>6,8</sup> aludem que a ONMB é secundária aos mecanismos de ação dos BFs, que resultam

em atividade antiosteoclástica e antiangiogênica, o que altera o metabolismo ósseo, inibindo a reabsorção óssea e diminuindo o *turnover* ósseo. Associam-se a isso as singularidades anatômicas que envolvem os ossos da maxila e da mandíbula, separados da cavidade bucal por uma mucosa fina e delgada, sendo essa uma barreira que pode ser facilmente rompida por atividades fisiológicas como a mastigação.<sup>8</sup> Como essas características são mais marcantes na mandíbula que na maxila,<sup>8,10-12</sup> maiores índices de prevalência naqueles ossos poderiam ser justificados.

A boca é colonizada por um grande número de bactérias, e os ossos maxilares frequentemente estão envolvidos em processos sépticos de origem periodontal ou pulpar.<sup>9</sup> Quando ocorre um acúmulo de BF capaz de diminuir o metabolismo ósseo, a reparação tecidual após um trauma, induzido ou fisiológico, não ocorre adequadamente, levando à exposição de uma área de osso necrótico ao meio bucal.<sup>8</sup> Portanto, a hipótese que melhor explica o desenvolvimento da ONMB seria uma alteração do *turnover* ósseo associada às características particulares dos ossos dos maxilares, como revestimento mucoso, risco frequente de infecção e potencial constante de trauma.<sup>8,13</sup> Alguns autores discutem o aparecimento da ONMB e a infecção por *Actinomyces* e descrevem muitos casos que associam necrose óssea e osteomielite provocada pelo microrganismo.<sup>14</sup>

Alguns fatores predisponentes para o desenvolvimento de ONMB são citados na literatura, incluindo tipo, via de administração e tempo de uso do BF, administração concomitante de outros fármacos (principalmente corticosteroides, quimioterápicos e estrógeno),<sup>12,15</sup> bem como a realização de procedimentos cruenos intrabucais.<sup>16-18</sup>

Fármacos antiangiogênicos e quimioterápicos, como a talidomida ou o bevacizumabe, têm sido sugeridos como fatores que podem predispor ou aumentar o risco do desenvolvimento da ONMB.<sup>19</sup>

Alguns estudos descrevem que, no uso do ácido zoledrônico para o controle de metástases ósseas, são necessárias aproximadamente seis doses mensais de BF endovenoso para que o paciente apresente risco de desenvolver ONMB. Para os BFs administrados por via oral, como o alendronato, por sua vez, seriam necessários três anos ou 156 doses semanais. Essa diferença, segundo os autores, ocorre devido à baixa solubilidade lipídica dos BFs administrados por via oral, fazendo com que haja uma absorção intestinal de apenas 0,63% da droga. Os BFs de uso oral acumulam-se lentamente nos ossos, e a exposição clínica do osso necrótico não acontece antes de três anos de administração do medicamento, com incidência e gravidade aumentadas a cada ano adicional de uso.<sup>8,12,20</sup>

A via de administração do BF pode ser associada à ocorrência da ONMB. Pacientes que utilizam a via endovenosa

apresentam prevalência entre 1%–10%, enquanto os que empregam a via oral apresentam prevalência entre 0,00007%–0,04%.<sup>10</sup> Não há dúvidas de que pacientes usuários de BFs por via endovenosa correm mais risco de desenvolver ONMB que pacientes que utilizam a via oral.<sup>10</sup> A *American Dental Association* (ADA)<sup>2</sup> e a AAOMS<sup>21</sup> corroboram que tal risco é dose/tempo-dependente, porém esse fato é baseado apenas nas observações clínicas dos autores.

O uso concomitante de outros medicamentos, como corticosteroides e quimioterápicos, pode potencializar o risco de ONMB.<sup>15</sup> O tempo de uso dos BFs, a utilização concomitante com estrógeno e idade superior a 65 anos também podem potencializar o risco de ONMB.<sup>2</sup> Um estudo retrospectivo multicêntrico<sup>22</sup> envolvendo 78 pacientes com ONMB descreveu que a maioria dos pacientes estava em uso de BF por via endovenosa para tratamento oncológico há mais de um ano, e havia recebido tratamento prévio por meio de quimioterapia ou esteroides.

Algumas teorias tentam explicar que a ausência de reparo epitelial das exposições ósseas intraorais secundárias ao uso dos BFs pode ser atribuída à toxicidade dos BFs sobre o tecido epitelial provocada pelas altas concentrações do fármaco no tecido ósseo.<sup>23</sup>

## DIAGNÓSTICO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O diagnóstico de ONMB é primeiramente baseado na história e no exame clínico do paciente. Na maioria das vezes os pacientes apresentam exposição óssea necrótica, variando de poucos milímetros a áreas maiores, podendo permanecer assintomáticos por semanas, meses ou anos. Frequentemente, a lesão torna-se sintomática quando ocorre inflamação ou infecção dos tecidos adjacentes, e em 60% dos casos é referida dor no local de exposição óssea.<sup>9,24</sup>

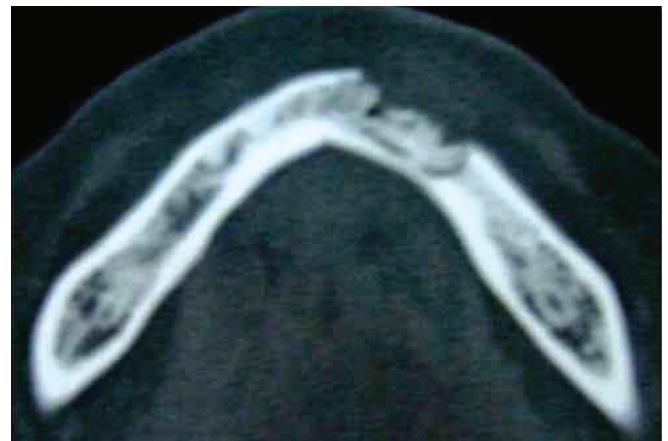
Os primeiros sinais e sintomas descritos são dor profunda no osso e mobilidade dental sem relação com doenças periodontais, traumas dentais ou outras lesões, como aumento de volume, eritema, ulceração e fístula sinusal.<sup>12</sup>

A ONMB apresenta maior incidência na mandíbula em comparação com a maxila em uma proporção de 2:1, em áreas com mucosa menos espessa, como as de proeminências ósseas, tórus e linha milo-hioidea. A quantidade de osso exposta é muito variável em suas dimensões. Inicia-se com uma exposição pontual que pode permanecer ou progredir para uma exposição maior.<sup>8,10–12</sup> Radiograficamente, é possível observar espessamento da lâmina dura e aumento do ligamento periodontal no osso alveolar no ponto de início da ONMB<sup>12</sup> (Figura 1).

Os pacientes que recebem a droga por via oral necessitam de um tempo maior de uso do medicamento para apresentar exposição óssea, a qual é geralmente menor em comparação aos que recebem a droga sistemicamente. Os sintomas são menos intensos, e há chance de melhora dos mesmos fazendo um intervalo no uso do medicamento.<sup>17</sup>

Uma definição do estágio clínico da ONMB e o tratamento proposto pela AAOMS para cada estágio estão representados na Tabela 1.<sup>21</sup>

Os diferentes estágios da doença podem ser observados nas Figuras 2, 3 e 4.



**Figura 1**  
Tomografia computadorizada de mandíbula – corte axial demonstrando área com sequestro ósseo.

**Tabela 1**

Definição do estágio clínico da ONMB e tratamento proposto pela AAOMS para cada estágio

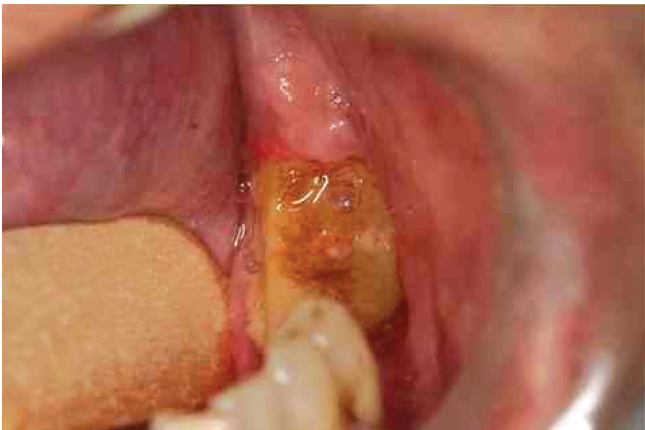
Estágios de ONMB e seus tratamentos		
Estágio	Apresentação clínica	Conduta
Em risco	Sem exposição óssea	Orientações ao paciente
1	Exposição óssea assintomática com pequena inflamação de tecido mole	Orientações ao paciente, bochechos com soluções antibacterianas e acompanhamento criterioso
2	Osso exposto com dor, inflamação ou infecção de tecido mole adjacente	Orientações ao paciente, bochechos com soluções antibacterianas, antibioticoterapia, desbridamento ósseo superficial e acompanhamento criterioso
3	Osso exposto com dor, inflamação ou infecção de tecido mole adjacente, podendo apresentar osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou fraturas patológicas e fístulas extraorais	Orientações ao paciente, bochechos com soluções antibacterianas, cirurgias paliativas e acompanhamento criterioso

Adaptado de: Ruggiero SL *et al.*<sup>21</sup>





**Figura 2**  
Pequena área de exposição óssea assintomática.



**Figura 3**  
Exposição óssea sintomática em mandíbula.



**Figura 4**  
Exposição óssea em região mandibular atingindo borda inferior da mandíbula em região lingual.

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Os microrganismos encontrados com maior frequência nos ossos expostos são das espécies *Actinomyces*, *Veillonella*, *Eikenella*, *Moraxella*, *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Selenomona*. Todos esses microrganismos são sensíveis à penicilina, portanto essa é a droga de escolha para o tratamento não cirúrgico da doença.<sup>7,12,24</sup>

O principal objetivo da atuação preventiva para os pacientes que apresentam risco, ou do tratamento para aqueles que já desenvolveram a ONMB, é a preservação da qualidade de vida, controlando a dor e os quadros de infecção e prevenindo o desenvolvimento de novas áreas de necrose.<sup>8</sup>

O risco está associado ao acúmulo das doses da droga, ocorrido por anos de tratamento. Os pacientes devem receber avaliação odontológica cuidadosa, incluindo exames radiográficos, e orientação quanto à possibilidade de desenvolvimento de ONMB. Quando há necessidade de algum procedimento cirúrgico, alguns autores<sup>2,8</sup> sugerem que os indivíduos assinem um termo de ciência de riscos concordando com o tratamento.

A ênfase para o tratamento dos pacientes que recebem BFs endovenoso é diminuir o risco de ONMB, minimizando-se a necessidade de procedimentos cirúrgicos. Os pacientes, nesses casos, devem ser muito bem orientados quanto aos cuidados necessários à manutenção da saúde bucal e quanto aos métodos de higienização, e devem ser avaliados clínica e radiograficamente, de preferência antes do início da terapêutica farmacológica. O tratamento odontológico que inclui restaurações, tratamento endodôntico ou procedimentos cirúrgicos deve ser realizado previamente ao início da terapia com BFs.<sup>2,8</sup>

Como opções de tratamento das lesões de ONMB, lembramos o controle da dor, antibioticoterapia, uso de enxaguatórios bucais, suspensão do BF, terapia em câmara hiperbárica, laserterapia<sup>25</sup> e desbridamento cirúrgico.<sup>11,26,27</sup> Esses tratamentos, porém, nem sempre alcançam a resolução do quadro clínico – a prevenção é, sempre, a melhor opção.<sup>2,8</sup>

O teste do CTx (telo-peptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I, ou ICTP) sérico, marcador de reabsorção óssea que avalia a eliminação de fragmentos específicos produzidos pela hidrólise de colágeno tipo I, pode ser utilizado como parâmetro para avaliar o risco de desenvolvimento de ONMB.<sup>17</sup>

Existe uma relação exponencial direta entre o tempo de uso dos BFs e o tamanho da exposição óssea. Recomenda-se que os pacientes com valores de CTx inferiores a 150 pg/mL entrem em contato com o médico que os assiste e que seja considerada a possibilidade de suspensão da droga por um período de 4–6 meses. Após esse período, o teste deve ser repetido, e se o valor ainda estiver abaixo de 150 pg/mL a recomendação da

literatura<sup>17</sup> é que se estenda o tempo de suspensão da droga por um período de 6–9 meses. Quando os valores do CTx não forem superiores a 150 pg/mL e a suspensão da droga não for possível, as orientações para o paciente quanto ao risco de desenvolvimento de ONMB devem ser reforçadas. Buscar uma forma de tratamento não invasiva deve ser sempre recomendado.<sup>17,24</sup>

É importante distinguir e ressaltar que a ONMB por BFs administrados por via oral parece ser menos frequente, menos grave e responde melhor ao tratamento com suspensão da droga e desbridamento cirúrgico.<sup>8,15</sup> Os pacientes que recebem a droga por via oral parecem ter maior chance de melhora quando há intervalo no uso do medicamento.<sup>15</sup>

A afirmação de que a suspensão de BF por três meses antes da cirurgia, como indicado pela AAOMS<sup>21</sup> e pela ADA,<sup>2</sup> poderia modificar ou não o risco de o paciente desenvolver ONMB é controversa. Isso porque a meia-vida dos BFs é de aproximadamente 10 anos, e seu uso prolongado resulta em acúmulo substancial da droga no esqueleto.<sup>8</sup> Dessa forma, seria necessário um longo período de interrupção para eliminar o fármaco do organismo. Essa suspensão de medicação muitas vezes não é possível devido aos benefícios que a droga proporciona para o tratamento na prevenção de osteoporose e de metástases ósseas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A comunicação do médico que realiza a prescrição da medicação com o cirurgião-dentista do paciente é fundamental para se tentar estabelecer um tratamento preventivo para a ONMB antes do início da terapia medicamentosa.

Estudos experimentais *in vitro*, *in vivo* e clínicos são necessários para que se possa compreender melhor o desenvolvimento da ONMB. Resultados de pesquisas futuras poderão contribuir para o delineamento de protocolos de prevenção e de tratamento adequados para os pacientes.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

1. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19(1):80–100.
2. ADA. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006; 137(8):1144–50.
3. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A *et al*. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18(6):1378–91.
4. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D *et al*. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335(14):1016–21.
5. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9):1115–7.
6. 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.
7. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(4):767–75.
8. Ruggiero SL, Woo SB. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am* 2008; 52(1):111–28.
9. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(3):369–76.
10. Mariotti A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *J Dent Educ* 2008; 72(8):919–29.
11. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-related exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(11):1567–75.
12. Sawatari Y, Marx RE. Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007; 19(4):487–98.
13. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104(1):83–93.
14. Naik NH, Russo TA. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of actinomyces. *Clin Infect Dis* 2009; 49(11):1729–32.
15. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(2):223–30.
16. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 2008; 28(5):667–77.
17. 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(12):2397–410.
18. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007; 29(8):1548–58.
19. Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gully JL *et al*. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009; 27(2):221–6.
20. 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(4):433–41.
21. 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 jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5 Suppl):2–12.

22. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y *et al.* “Bis-phosy jaws” – high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008; 36(2):95–103.
23. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41(3):318–20.
24. Woo SB, Hande K, Richardson PG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353(1):99–102.
25. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M *et al.* Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg* 2008; 26(1):37–46.
26. Lee CY, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *J Oral Implantol* 2007; 33(6):371–82.
27. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K *et al.* Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol* 2007; 28(3):158–63.