



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO



MARCO TÚLIO LEANDRO RIBEIRO

**EMPREGO DE DERIVADOS PLASMÁTICOS
NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA
OSTEONECROSE DOS MAXILARES
RELACIONADA AO USO DE MEDICAMENTOS
(MRONJ) – UMA REVISÃO DE LITERATURA**

UBERLÂNDIA
2020

MARCO TÚLIO LEANDRO RIBEIRO

**EMPREGO DE DERIVADOS PLASMÁTICOS
NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA
OSTEONECROSE DOS MAXILARES
RELACIONADA AO USO DE MEDICAMENTOS
(MRONJ) – UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira

UBERLÂNDIA
2020

AGRADECIMENTOS

A produção, realização e concretização desse trabalho foi uma tarefa árdua. Um processo de idas e vindas, de encontros e desencontros, de descobertas e aprimoramentos. Foram muitos artigos, livros, dias de pesquisa, dias de incertezas, de angústias e de alegrias, porém, a tão sonhada finalização trouxe a sensação de dever cumprido, e consigo o encerramento de mais um ciclo de vida... O desenvolvimento de todo esse conhecimento adquirido me possibilitou um enorme crescimento como aluno e futuro profissional, me mostrou que sim problemas acontecem, mas que temos que ser capazes de lidar com eles, levantar a cabeça, dar a volta por cima e recomeçar, pois resiliência é a palavra que resume tudo!

Primeiramente, gostaria de agradecer à Deus e minha família, em especial aos meus pais Cláudia e Marco Paulo pelos valiosos ensinamentos que me transmitiram durante toda a vida, pela família sólida que construíram, por me apoiarem nas minhas decisões, por me oportunizarem estudo e educação, e acima de tudo, por serem e significarem tudo que são pra mim. Às minhas irmãs Maria Clara e Maria Laura pela amizade, amor e apoio incondicional. Ao meu sobrinho e afilhado Mateo, espero poder dar e fazer para você tudo que fizeram por mim um dia, para que você cresça e realize todos seus sonhos. Às minhas pets Aurora e Mel, obrigado por fazerem meus dias tão felizes. Vocês são minha base!

À todos meus avós, mesmo aqueles que não mais estão carnalmente presentes, obrigado pelo exemplo de vida, retidão e perseverança, acredito que estejam a todo momento olhando por mim e me dando forças para tudo que faço na minha vida.

Às madrinhas Elane e Cesária e ao meu padrinho Cacildo (*in memoriam*) que mesmo não estando presentes pensam em mim e me querem bem, minha gratidão por todas as energias boas, orações e tudo que fizeram por mim nessa vida.

Ao Leandro, por estar ao meu lado nos momentos que mais precisei, me apoiando, me encorajando e me impulsionando para que hoje eu chegasse aqui e me tornasse quem sou hoje, obrigado por representar tanto para mim.

Aos primos, Marina e Bruno, que mesmo por muito tempo longe, são sempre uma palavra amiga, apoio incondicional e amor.

Ao Igor, por todas as risadas, desabafos e suporte, sua amizade e irmandade é fundamental para mim!

Ao TPV, por serem minha família longe de casa, sem vocês eu não teria passado por tudo que passei, a vocês que devo os melhores momentos dessa faculdade e tenham a certeza que cada um está marcado para sempre da forma mais especial na minha vida. Vocês são a família que eu escolhi ter!

Aos meus mestres, em especial ao meu orientador Prof. Guilherme, às Prof^{as}. Alessandra e Prof^a Ana Paula por aceitarem comporem minha banca. À Prof^a Danielly por me apoiar durante toda minha trajetória acadêmica e à Prof^a Karla pelas orientações imprescindíveis para a realização desse trabalho, obrigado por me moldarem e me prepararem por tudo que está por vir, espero que eu tenha a sabedoria de levar seus ensinamentos para a vida, para minha prática clínica e para minha profissão, e que eu tenha ao menos um pouco da competência de vocês.

A todos meus pacientes, que através do meu trabalho puderam me instruir e oportunizar que eu praticasse tudo que aprendi, me ensinando sobre doação e compaixão, à vocês meu mais sincero agradecimento.

Por fim, o meu obrigado a todos os amigos e pessoas que de alguma forma estiveram ou estão na minha vida, me ensinando, compartilhando alegrias, tristezas e momentos, vocês foram fundamentais para que isso tudo ocorra. Essa vitória é nossa!

RESUMO

A utilização de agentes antireabsortivos e antiangiogênicos que atuam em células responsáveis pela remodelação óssea e pela angiogênese, tem sido importantes ferramentas para o controle de diversas condições patológicas ligadas ao metabolismo ósseo, bem como algumas de natureza neoplásica. Em face do aumento do uso dessas drogas e devido aos efeitos que esses medicamentos exercem no organismo, algumas situações adversas como a Osteonecrose dos Maxilares Relacionada ao Uso de Medicamentos (MRONJ), que antes eram de incomum ocorrência na rotina clínica, tem se tornado cada vez mais frequentes, e representam um desafio até mesmo para profissionais experientes. A doença tem desenvolvimento incerto e descontrolado, não possui protocolo de abordagem padrão, e é de caráter complexo e variado, o que abre um leque de possibilidades de tratamento para o cirurgião-dentista. Nesse contexto, em meio a tantas alternativas, a busca por maneiras efetivas de acelerar e maximizar o processo de cura tem-se encontrado nos derivados plasmáticos um caminho promissor para a prevenção ao desenvolvimento da condição e diminuição da morbidade no manejo cirúrgico desses pacientes. Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura existente acerca da efetividade e legitimidade do uso de derivados plasmáticos para a prevenção e também como adjuvante no tratamento cirúrgico da Osteonecrose dos Maxilares.

Palavras-chaves: “Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Medicamentos”; “Fibrina Rica em Plaquetas”; “Plasma Rico em Plaquetas”; “Plasma Rico em Fatores de Crescimento”; “Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos”.

ABSTRACT

The use of antiresorptive and antiangiogenic agents that act on cells responsible for bone remodeling and angiogenesis, have been important tools for the control of several pathological conditions linked to bone metabolism, as well as some of neoplastic nature. In face of the increased use of these medicines and due to the effects that these drugs have on the body, some adverse situations such as Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), which were previously uncommon in the clinical routine, have become increasingly, and represent a challenge even for experienced professionals. The disease has an uncertain and uncontrolled development, doesn't have a standard approach protocol, and it's complex and varied, which opens up a range of treatment possibilities for the dentist. In this context, in the midst of so many alternatives, the search for effective ways to accelerate and maximize the healing process has found in plasma derivatives a promising path for preventing the development of the condition and reducing morbidity in the surgical management of these patients. The objective of this study was to carry out a review of the existing literature on the effectiveness and legitimacy of the use of plasma derivatives for prevention and as an adjunct in the surgical treatment of Osteonecrosis of the Jaws.

Key words: "Medication-related osteonecrosis of the jaw"; "Platelet-Rich Fibrin"; Platelet-Rich Plasma; "Plasma Rich in Growth Factors"; "Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw".

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	08
2. REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 Estudos clínicos controlados com o uso de L-PRF	11
2.2 Estudos clínicos controlados com o uso de PRP e PRGF	15
2.3 Série de casos com o uso de L-PRF, PRP e PRGF	20
3. DISCUSSÃO	31
4. CONCLUSÃO	34
5. REFERÊNCIAS	35

1. INTRODUÇÃO

A utilização de agentes antirreabsortivos osteotrópicos e antiangiogênicos que atuam na inibição de células fundamentais para a remodelação óssea (osteoclastos e osteoblastos), tem sido ferramentas imprescindíveis para o tratamento de diversas condições patológicas como a osteoporose, doença de Paget, metástases osteolíticas, hipercalcemia maligna, artrite reumatoide e mieloma múltiplo. Sendo as classes de medicamentos mais utilizadas para esses fins os bifosfonatos (BFs) , os antiangiogênicos (Anti-VEGF) e os inibidores de RANK-L (RIBEIRO et al., 2018; VOSS et al., 2017).

Os medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos tem diferentes funções no organismo. Os bifosfonatos atuam diretamente na remodelação óssea, através da desregulação do metabolismo celular, impedindo suas vias de sinalização o que por sua vez induz a apoptose dos osteoclastos - agentes responsáveis pela lise tecidual óssea - interferindo, também, na ação dos osteoblastos para a regeneração celular. São principalmente utilizados para o tratamento de osteoporoses, doença de Paget, metástases osteolíticas e hipercalcemia maligna (SHINODA et al., 2008 ; TOUSSAINT et al., 2009). As drogas antiangiogênicas são uma classe de medicamentos que atuam na inibição do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), são usados para o tratamento de doenças neoplásicas malignas, inibindo a neoformação de vasos sanguíneos e impedindo a progressão do tumor, uma vez que o crescimento tumoral depende do desequilíbrio entre fatores angiogênicos e antingiogênicos para o seu desenvolvimento (CAPP et al., 2009). Os fármacos inibidores de RANK – L são anticorpos monoclonais que atuam impedindo a ligação de RANK – L em seu receptor nuclear, não permitindo que os osteoclastos exerçam a função remodeladora. Essa ação dificulta a regeneração e aumenta a densidade óssea, tornando assim mais resistente a fraturas. Dessa forma, tem ação semelhante aos BF, porém com tempo de ação de menor duração. São usados no tratamento de osteoporoses e metástases ósseas malignas (ANASTASILAKIS et al., 2009).

Esses medicamentos trazem inúmeros benefícios aos seus usuários, porém, podem ocorrer efeitos colaterais a longo prazo. Por inibir a ação dos osteoclastos e possuir uma meia-vida longa, os bifosfonatos ficam armazenados na matriz óssea e são liberados durante períodos prolongados de tempo, tendo uma meia vida de aproximadamente 10 anos e sendo dose-dependentes, dessa forma, o usuário de BFs tem a renovação tecidual comprometida, o que pode gerar necrose (RUGGIERO et al., 2015). Já os anti-VEGF, podem gerar efeitos que comprometam a integridade dos micros vasos a longo prazo, gerando efeitos deletérios sob a diferenciação celular e deficiência no reparo da função óssea, levando também, a necrose tecidual (CAPP et al., 2009). Os inibidores de RANK-L - assim como os BFs - são dose-dependentes, porém, permanecem por menos tempo no organismo devido a falta de afinidade com a hidroxiapatita, então, apesar de desativar irreversivelmente os osteoclastos, o efeito desses medicamentos só se estende até a morte celular, o que aparentemente traz menor risco de uso em detrimento de outros fármacos (CARVALHO et al., 2018).

Osteonecrose dos Maxilares Relacionada ao Uso de Medicamentos (MRONJ) é a condição caracterizada pelo surgimento de uma área de osso necrótico em região maxilo-facial, com ou sem exposição óssea, que não se repara espontaneamente após 8 semanas, em pacientes sem histórico de câncer oral ou tratamento com radiação em região craniofacial, e que tem como principal agente indutor a extração dentária (RUGGIERO et al., 2015). Existem outros fatores de risco, como o uso de corticoides por longos períodos, o que pode vir a gerar embolia gordurosa, aumento da pressão sanguínea, hipertrofia das células gordurosas com consequente aumento da pressão intramedular, gerando estresse sob o tecido óssea, além de outros fatores predisponentes, como a idade avançada, diabetes, tabagismo e o uso de bifosfonatos por mais de 3 anos (CRUESS et al., 1975; NEVILLE, 2016). De acordo com Ruggiero et al. 2015 e orientações da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) as MRONJs são estadiadas de acordo com sinais, sintomas e suas manifestações clínicas de 0 a 3, o estágio 0 representa osteonecrose sem exposição óssea, o estágio 1 consiste na exposição óssea assintomática com pequena inflamação de tecido mole, no estágio

2 o osso encontra-se exposto com dor, inflamação ou infecção de tecido mole adjacente, e por fim, o estágio 3 é descrito como 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. O manejo da doença pode ser conservador, com antibioticoterapia tópica e medicamentosa, até tratamentos mais agressivo com ressecções mandibulares e sequestromias, variando de acordo com o estágio da doença. Apesar de não existir um protocolo padrão de tratamento, a patologia é manejada de acordo com a escassa literatura médica existente e baseado na própria experiência profissional individual do cirurgião, inúmeras terapias adjuvantes, como a utilização de câmara hiperbárica, ozonioterapia e laserterapia, tem sido empregados por diferentes autores na tentativa de auxiliar no controle dos sintomas das MRONJs. Atualmente, os derivados plasmáticos ricos em fatores de crescimento têm se mostrado alternativas viáveis e com bons resultados para melhorar a cicatrização tecidual nos tratamentos cirúrgicos das MRONJs.

A popularidade do uso dos compostos plasmáticos tem crescido exponencialmente no campo das ciências médicas, sendo utilizado desde tratamentos reparadores até tratamentos com fins estéticos, isso se deve principalmente pela sua promessa de ser uma alternativa segura, acessível e versátil para aplicação em diferentes campos, uma vez que permite a aceleração de reparo e renovação celular através do emprego de fatores de crescimento autólogos. Nos últimos anos, a pesquisa e as tecnologias científicas forneceram uma nova perspectiva sobre esses compostos, principalmente por seu potencial de diminuir a morbidade em cirurgias. Estudos sugerem que estes contêm uma abundância de fatores de crescimento e citocinas que podem agir sob os mediadores inflamatórios, diminuir a perda de sangue no pós-operatório, evitar infecções, promover a osteogênese, atuar sob a ferida cirúrgica, evitar a ruptura muscular e acelerar a cicatrização de tecidos moles. Trabalhos recentes demonstram que as plaquetas e fibrinas também liberam diversas proteínas bioativas responsáveis pela atração de macrófagos, células-tronco mesenquimais e osteoblastos, que não apenas promovem a remoção de tecido degenerado e

necrótico, mas também melhoram a regeneração, o reparo tecidual e modulam a inflamação (HARMON et al., 2014).

O uso de concentrados plasmáticos tem demonstrado ser efetivo em processos de regeneração óssea associado a tratamentos de defeitos (REF) e melhoras no perfil de cicatrização de áreas enxertadas (REF). Além disso, tanto o plasma rico em fibrina (L-PRF) quanto o plasma rico em plaquetas (PRP), e o plasma rico em fatores de crescimento (PRGF) demonstraram ser efetivos no tratamento de lesões de tecido mole (REF). Dessa forma, esses concentrados parecem ter potencial no tratamento de lesões crônicas tais como a MRONJ, dessa forma, o objetivo dessa revisão de literatura é de avaliar criticamente o potencial do PRP, PRGF e L-PRF sobre o tratamento e a prevenção do MRONJs.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Estudos clínicos controlados com o uso de L-PRF

Pelaz et al. (2013) descreveram e compararam a evolução do tratamento de MRONJ recorrente em pacientes com o uso de L-PRF ou teriparatida (um estimulador da ação dos osteoblastos, que aumenta a neoformação óssea). As pacientes (selecionadas somente mulheres) foram divididas em 2 grupos: grupo A (L-PRF) e grupo B (teriparatida). Os critérios de inclusão foram pacientes com MRONJ recorrente após os tratamentos padrões propostos pela Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofacial (AAOMS); pacientes com estágio III da doença, mas que não possuíam condições de arcar com o procedimento cirúrgico; pacientes com ausência de diagnóstico de doenças neoplásicas e que não foram submetidas a tratamento com radioterapia. Todas as pacientes dos dois grupos faziam uso de bifosfonatos para tratamento de osteoporose e ou artrite reumatoide. O principal fator desencadeante foram extrações dentárias, e em alguns casos, a doença surgiu espontaneamente. As integrantes do grupo A, passaram previamente por tratamentos cirúrgicos sem sucesso. As integrantes do grupo B, foram submetidas a cirurgias previamente e não tiveram condições de se submeterem

novamente a outro procedimento. O manejo do grupo A consistiu na ressecção dos sequestros ósseos e curetagem até que fosse observado osso sadio e sangrante, posteriormente, foi aplicada a membrana de L-PRF, realizada a sutura com fio reabsorvível e o L-PRF foi novamente espalhado sob a ferida cirúrgica. Todas os pacientes foram operados sob anestesia geral ou anestesia local com sedação consciente, e o L-PRF foi obtido durante a cirurgia. O manejo do grupo B consistiu na administração de teriparatida via subcutânea, 1 vez ao dia por períodos que variaram entre 6 e 10 meses. O período de acompanhamento para os dois grupos foi de 12 a 24 meses. As pacientes do grupo A tiveram 100% de taxa de sucesso com remissão total e sem exposições ósseas no período de acompanhamento. As pacientes do grupo B obtiveram uma taxa de 25% de sucesso, sendo que, somente 1 paciente obteve a completa remissão da doença durante o período de acompanhamento, em 2 pacientes os sintomas da doença desapareceram, porém, não houve o fechamento da exposição óssea, e em 1 paciente a doença permaneceu sem resolução. Os autores puderam concluir que o plasma rico em fatores de crescimento apresentou melhores resultados do que a teriparatida no tratamento de MRONJ recorrente.

Asaka et al. (2017) avaliaram a eficácia do plasma rico em fibrina (L-PRF) como agente acelerador de reparo em pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos via oral, e que necessitavam de extrações dentárias. Um total de 102 pacientes foram divididos em 2 grupos: 1 grupo L-PRF com 29 pacientes e 1 grupo controle com 73 pacientes. Todos os pacientes participantes receberam terapia com bifosfonato oral para osteoporose por um período médio de 32 meses. As extrações foram realizadas, o sangue foi coletado e o L-PRF foi introduzido apenas no alvéolo dos participantes do grupo L-PRF. Os pacientes foram acompanhados através do monitoramento da cicatrização da mucosa por 3 meses em ambos os grupos, e a avaliação radiográfica nas cavidades foi realizada somente no grupo L-PRF. O reparo tardio foi definido como osso exposto e tecido de granulação vulnerável e sem epitelização após 4 semanas e a resolução do quadro em 8 semanas. Não houveram complicações intraoperatórias, e nenhum dos pacientes apresentou início de MRONJ. A recuperação tardia pode ser observada em 9 dos 73 pacientes

controle (12%) o que os fez alcançar a remissão da doença somente aos 3 meses de pós operatório, enquanto os 29 pacientes do grupo L-PRF exibiram epitelização completa da cavidade dentro de 1 mês. A prevalência do reparo tardio foi significativamente maior no grupo controle do que no grupo L-PRF ($p < 0,05$). A análise de regressão logística multivariada revelou que os fatores de risco como: gênero, descontinuação da terapia com bifosfonatos orais e o não uso da L-PRF durante o procedimento, foram fatores independentes relacionados ao reparo tardio ($p = 0,02$), dessa forma, a epitelização precoce foi verificada em todos os pacientes do grupo L-PRF. Os autores desse estudo concluíram que o L-PRF pode reduzir o risco de cicatrização tardia em pacientes que fazem uso de terapias com bifosfonatos via oral, podendo ser usado para a prevenção de osteonecrose em mandíbula.

Giudice et al. (2018) avaliaram a eficácia do L-PRF como adjuvante em cirurgias ósseas em contraposição a procedimentos cirúrgicos realizados sem o uso do L-PRF em pacientes portadores de MRONJ. Um total de 47 pacientes com diagnósticos de estágio I e II de MRONJ foram alocados em 2 grupos: No primeiro grupo, os pacientes foram tratados com L-PRF adjuvante a cirurgia (grupo L-PRF), antimicrobiano e antibioticoterapia, no outro grupo os pacientes foram tratados somente com ressecção do osso afetado (grupo controle), antibioticoterapia e bochechos com antimicrobiano. Os pacientes foram avaliados em relação a integridade da mucosa, ausência de infecção e avaliação da dor no momento após 1 mês (T1), 6 meses (T2) e 1 ano (T3) do procedimento cirúrgico. A análise da integridade da mucosa, ausência de infecção e a avaliação da dor, mostrou uma diferença significativa entre os grupos a favor do grupo L-PRF apenas após 1 mês do procedimento cirúrgico ($p < 0,05$). Os autores desse estudo concluíram que a aplicação do L-PRF após cirurgias ósseas, pode melhorar a velocidade e a qualidade do reparo a curto prazo e oferecer riscos mínimos ao paciente, além de reduzir a dor e diminuir infecções pós-operatórias em pacientes portadores de MRONJ (Tabela 1).

Tabela 1. Principais resultados dos estudos controlados de L-PRF

AUTOR	ANO	PAÍS	GRUPO A (L-PRF)	GRUPO B (Controle)	GRUPO C (Teriparatida)	RESULTADOS
Pelaz et al.	2013	ESPANHA	Ressecção Cirúrgica + Antibioticoterapia + L-PRF	-	Teriparatida (Via SC*)	Todos os integrantes do grupo A alcançaram a completa remissão da doença, porém, somente 25% dos integrantes do grupo C alcançaram a resolução da patologia.
Asaka et al.	2017	JAPÃO	Extração dentária + Antibioticoterapia + L-PRF	Extração dentária + Antibioticoterapia	-	Nenhum integrante do grupo A ou B desenvolveu MRONJ, contudo, o tempo e a qualidade de recuperação do primeiro grupo (L-PRF) foi superior ao do segundo grupo (controle)
Giudice et al.	2018	ITÁLIA	Ressecção Cirúrgica + Antibioticoterapia + Clorexidina 0,12% + L-PRF	Ressecção Cirúrgica + Antibioticoterapia + Clorexidina 0,12%	-	O grupo A apresentou uma taxa de reparo superior a do grupo B no primeiro mês de acompanhamento, porém, nos 6 meses seguintes, não foi observado grande significância do primeiro grupo em relação ao segundo grupo. Taxa de remissão de A: 95,8% Taxa de remissão de B: 95,7%

*SC: Sub-cutâneo.

2.2. Estudos clínicos controlados com o uso de PRP e PRGF

Coviello et al. (2011) avaliaram os benefícios do PRP no tratamento de osteonecrose ocorrida após extração dentária em pacientes com mieloma múltiplo, que faziam o uso de zolendronato e ou palmidronato. Foram selecionados 7 pacientes diagnosticados com osteonecrose iniciada após extração dentária, todos fizeram uso de drogas antirreabsortivas por um período de 5 anos para o tratamento de mieloma múltiplo, apresentavam sinais e sintomas e áreas com lesões osteolíticas, o diagnóstico foi confirmado por exames de imagem. Nenhum paciente recebeu tratamento prévio para o tratamento da condição. Os pacientes foram divididos em 2 grupos A e B de acordo com o protocolo de tratamento. Foram selecionados 4 indivíduos para o grupo A, que receberam somente tratamento de ressecção cirúrgica, e 3 indivíduos para o grupo B, que receberam ressecção cirúrgica e PRP como adjuvante. Os indivíduos dos dois grupos cessaram a terapia com bifosfonatos de 14 a 21 dias antes da cirurgia. Após os procedimentos de ressecção cirúrgica, foi administrado amoxicilina com clavulanato de potássio por 14 dias, itraconazol pelo mesmo período, prednisolona por 10 dias e naproxeno sódico em caso de dor. O acompanhamento foi feito nos períodos pós cirúrgicos de 15, 30, 60 e 90 dias, sempre pelo mesmo examinador. No pós- cirúrgico do grupo A, os pacientes mostraram sinais de reparo ósseo incompleto com exposição óssea > 1-2 mm e presença de necrose, em um dos casos houve piora da condição e foi necessária uma hemimandibulectomia. No grupo B, no acompanhamento de 15 dias foi verificado em todos os pacientes diminuição das exposições ósseas e redução do edema, sendo o quadro progressivamente resolvido nos acompanhamentos que se seguiram com um reparo satisfatório. Dessa forma, os autores puderam concluir que apesar das limitações desse estudo, o uso do PRP parece ser uma boa alternativa para o manejo de pacientes com osteonecrose por promover osteogênese e acelerar a cicatrização, podendo ser parte integrante de protocolos padrões no tratamento dessas condições.

Martins et al. (2011) comparou retrospectivamente o efeito de 3 diferentes tratamentos para o manejo de osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos (MRONJ) em pacientes com câncer. Foram selecionados 22 pacientes

diagnosticados com MRONJ. Os critérios de inclusão do estudo foram pacientes que receberam terapias com bifosfonatos, possuíam exposições ósseas presentes em região maxilofacial por mais de 8 semanas e que não receberam tratamento de radioterapia em região de cabeça e pescoço. Os fatores desencadeantes foram variados tais como: extrações dentárias, infecção dental, trauma por prótese má adaptada, doença periodontal e ocorrência espontânea. Os pacientes foram divididos em três grupos: clínico, cirúrgico e PRP + FT (fototerapia), e foram classificados de acordo com o estágio da doença em I, II e III. O grupo clínico tinha a amostra de 3 indivíduos, grupo cirúrgico com 5 indivíduos e o grupo PRP + FT com 14 indivíduos. No grupo clínico, os pacientes fizeram somente uso de clorexidina a 0,12% para bochecho e receberam clindamicina ou amoxicilina por um período mínimo de 7 dias ou até que não houvesse mais drenagem purulenta. No grupo cirúrgico, os pacientes foram tratados somente com desbridamento e ressecção do sequestro ósseo até que fosse possível observar osso sangrante, e no caso dos pacientes em estágio 3, foi removido todo o osso necrótico. O grupo PRP + FT recebeu os protocolos que foram empregados nos outros dois grupos, e também, aplicação de PRP e fototerapia como adjuvantes. O PRP autólogo foi obtido durante a cirurgia e aplicado sob o leito cirúrgico, e a fototerapia com laser de diodo foi iniciada na primeira consulta, terminando no momento da observação da cicatrização total da mucosa. Em todos os protocolos, os grupos foram acompanhados uma vez por semana no primeiro mês, e posteriormente mensalmente até o sexto mês de pós-operatório. Após um mês, 12 dos 14 pacientes do grupo PRP + FT apresentaram reparo completo sem exposição óssea e 2 apresentaram reparação parcial ou não foram reparados, ao fim do acompanhamento de seis meses esses continuaram sem resolução (aprox. 85,7%). No grupo cirúrgico, 2 dos 5 pacientes tiveram reparo completo sem exposição óssea no acompanhamento de um mês e 3 apresentaram reparação parcial ou não foram reparados, ao fim do acompanhamento de seis meses 2 permaneceram sem resolução e 3 foram solucionados (60%). O grupo clínico não apresentou nenhuma resolução no primeiro mês, porém, no pós-operatório final de seis meses, somente 1 caso apresentou a completa resolução (aprox. 33,3%). Os autores puderam

concluir que os resultados do estudo sugerem que a associação da terapia com antibióticos e antimicrobianos, associada ao tratamento cirúrgico e aplicação de PRP + LT como adjuvante, melhora significativamente a taxa de sucesso da remissão de MRONJ em pacientes oncológicos.

Mozzati et al. (2011) realizaram um estudo controlado para verificar a efetividade de um novo protocolo cirúrgico que evite o desenvolvimento de osteonecrose em pacientes tratados com bifosfonatos e que necessitavam de extrações. Foram selecionados randomicamente 100 pacientes que necessitavam de extrações dentárias, e posteriormente foram divididos de maneira igual em dois grupos: O grupo de estudo (PRGF) e o grupo controle. No grupo controle, foram realizadas extrações sem a adição de plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento (PRGF), e no grupo de estudo foram realizadas extrações e aplicado PRGF no alvéolo previamente à sutura. Foram realizados exames de imagem antes do procedimento, 6 meses após a cirurgia e então anualmente. O período total de acompanhamento variou de 24 a 60 meses. No grupo de estudo, não houve ocorrência de desenvolvimento de MRONJ com taxa de 100% de sucesso, enquanto no grupo controle 2 pacientes desenvolveram MRONJ no período de acompanhamento de 3 meses, o que representa uma taxa de sucesso de 96%. Os autores concluíram que os resultados dos pacientes tratados com o novo protocolo, sugerem que o PRGF pode reduzir a chance de ocorrência de MRONJ em indivíduos sob uso de bifosfonatos.

Mozzati et al., (2012) realizaram um trabalho para confirmar a eficácia do plasma rico em fatores de crescimento (PRGF) na prevenção de MRONJ em pacientes sob uso de bifosfonatos, e que necessitavam de extrações dentárias. Foram selecionados 176 pacientes, 91 foram tratados com PRGF (grupo teste) e 85 não foram tratados com PRGF (grupo controle). Os critérios de inclusão foram pacientes que estavam sob terapia com bifosfonatos no momento do estudo, necessitavam de remoção de dentes com extremo comprometimento. Os critérios de exclusão foram pacientes com histórico prévio de tratamento com radioterapia em região maxilofacial e extrações dentárias prévias ao início do estudo. Um total de 542 extrações foram necessárias. Foram realizados exames de imagem para

avaliação prévia e no pós-operatório de 6 meses. Uma sessão de profilaxia profissional foi realizada em todos os pacientes 1 semana antes da realização do procedimento, e foi administrado amoxicilina + clavulanato de potássio por um período de 6 dias, iniciando-se na noite anterior a cirurgia, ou eritromicina pelo mesmo período em casos de alérgicos a penicilina. O sangue para a obtenção do PRGF foi retirado antes do procedimento cirúrgico. A extração foi realizada com protocolo padrão para extrações simples com curetagem e alveoloplastia. No grupo teste, foi aplicado o PRGF no alvéolo e a sutura foi realizada com fio reabsorvível. No grupo controle foi realizada somente a sutura, também com material reabsorvível. O acompanhamento pós cirúrgico foi realizado após 3, 7, 14, 21, 30, 60, 90 e 120 dias, e posteriormente por um total de 24 a 60 meses, sendo a ausência de sinais clínicos a indicação de sucesso do tratamento. Não foram observadas complicações intraoperatórias em nenhum dos dois grupos. Não houve evidência de MRONJ em nenhuma das extrações no grupo teste (PRGF) no período de acompanhamento, obtendo uma taxa de sucesso de 100%. No grupo controle, 5 das 267 extrações, apresentaram lesões de osteonecrose com exposição óssea em um período médio de 91,6 dias após a cirurgia, obtendo uma taxa de sucesso de aproximadamente 98,1%. Todos os 5 casos que desenvolveram MRONJ, foram posteriormente tratados cirurgicamente com aplicação de PRGF e obtiveram sucesso na remissão da doença. Os autores concluíram que quando a cirurgia de extração dentária é inevitável em pacientes em tratamento com bifosfonato, o uso do PRGF pode ser benéfico, pois o protocolo pode reduzir o tempo de cicatrização (Tabela 2).

Tabela 2. Principais resultados dos estudos controlados de PRP e PRGF

AUTOR	ANO	PAÍS	GRUPO (Controle)	GRUPO (PRP, PRGF ou PRP + FT)	GRUPO (Cirúrgico)	RESULTADOS
Coviello et al.	2011	ITÁLIA	Ressecção cirúrgica, antibioticoterapia, micoterapia, corticosteroides e anti-inflamatórios	Ressecção cirúrgica, antibioticoterapia, micoterapia, corticosteroides, anti-inflamatórios e PRP	-	No primeiro acompanhamento foi possível verificar em todos os pacientes do grupo PRP a diminuição das exposições ósseas e redução do edema, sendo o quadro progressivamente resolvido nas consultas que se seguiram. Por outro lado, no grupo controle, ao fim do período de acompanhamento haviam sinais de reparo incompleto com exposição óssea e presença de necrose.
Martins et al.	2011	BRASIL	Antimicrobiano e antibioticoterapia	Ressecção cirúrgica, antibioticoterapia, antimicrobiano, PRP e fototerapia (FT)	Ressecção cirúrgica, antibioticoterapia e antimicrobiano	Após 1 mês da realização do tratamento, foi possível observar uma taxa de 86% de remissão da doença no grupo PRP +FT, no grupo cirúrgico a taxa foi de 40% e posteriormente subiu para 60% nos acompanhamentos seguintes. O grupo controle, não apresentou nenhuma melhora do quadro no primeiro mês, aumentando para 33,3% de sucesso nos meses que se seguiram
Mozzati et al.	2011	ITÁLIA	Extrações	Extrações e PRGF	-	O grupo PRGF não desenvolveu nenhum caso de MRONJ, obtendo uma taxa de 100% na prevenção do desenvolvimento da doença, enquanto no grupo controle a taxa de prevenção foi de 96%.
Mozzati et al.	2012	ITÁLIA	Profilaxia, extrações e antibioticoterapia	Profilaxia, extrações, antibioticoterapia e PRGF	-	Obteve-se uma taxa de 100% de prevenção de MRONJ nos integrantes do grupo PRGF. No grupo controle, a taxa foi de 98,1% de sucesso na prevenção da doença. Os pacientes que desenvolveram o quadro de osteonecrose foram posteriormente tratados cirurgicamente e com PRGF como terapia adjuvante, resultando na total remissão da patologia.

2.3 Série de casos com o uso de L-PRF, PRP e PRGF

Adornato et al., (2007) propuseram uma nova modalidade de tratamento cirúrgico tendo como adjuvante o PRP para o manejo da osteonecrose recorrente. Com essa finalidade, 12 pacientes foram referenciados para tratamento de exposições ósseas em maxila e mandíbula associadas ao uso bifosfonato intravenosos. Quatro dos pacientes eram do sexo masculino e oito eram do sexo feminino. Todos os pacientes já haviam sido submetidos ao tratamento de câncer. Inicialmente, o manejo incluiu um pequeno desbridamento ósseo local, clorexidina a 0,12% para bochecho, uso de clindamicina a longo prazo ou intermitente por um período mínimo de seis meses, e a interrupção do uso de bifosfonatos durante o período experimental. Todos os pacientes foram submetidos a uma intervenção cirúrgica de ressecção marginal junto do osso alveolar, que incluiu todo o segmento ósseo necrótico, até restar o osso com aparência saudável e sangrante. Foi aplicado plasma rico em plaquetas (PRP) e colocada uma membrana reabsorvível de colágeno coberta com PRP sobre o defeito ósseo como terapia adjuvante. A ferida foi cicatrizada em primeira intenção em 8 dos 12 pacientes. Nos outros 4 pacientes, a ferida foi cicatrizada em segunda intenção sobre a membrana.. Dez pacientes alcançaram reparo osso completo e cicatrização da mucosa após 6 meses. Um dos dois pacientes restantes, obteve inicialmente o fechamento da mucosa, porém, ocorreu deiscência da ferida no pós-operatório. O segundo paciente não obteve uma cicatrização da mucosa e nem óssea, sendo que dessa forma, o protocolo proposto apresentou uma taxa de sucesso de 83,5%, uma vez que 10 dos 12 pacientes alcançaram a total remissão. Os autores concluíram que o tratamento combinando ressecção óssea com o uso do plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento demonstrou resultados favoráveis, alcançando-se a cura completa na maioria dos pacientes, o que pode representar uma boa alternativa para o tratamento da osteonecrose em pacientes sob tratamento com bifosfonatos.

Curi et al. (2007) relataram a experiência no tratamento de três pacientes com câncer e osteonecrose refratária associada ao uso de bisfosfonatos que foram tratados combinando ressecção óssea e PRP autólogo. Para o trabalho, foram

selecionadas 3 pacientes com histórico médico de câncer, tratamento radioterápico e quimioterápico com o uso de bifosfonatos. As participantes foram referidas para o manejo de exposições ósseas em mandíbula ocasionadas por extrações dentárias, que mesmo após diversas tentativas não apresentaram resolução. Ao exame clínico e radiográfico, em todos os casos, verificaram a presença de osso necrótico e destruição do osso alveolar da região com áreas de sequestro ósseo. Foi aplicado como modalidade de tratamento a ressecção cirúrgica da margem da mandíbula, seguida da aplicação de PRP autólogo no leito cirúrgico. Os procedimentos foram realizados sob anestesia geral e o PRP foi obtido durante a cirurgia. O tecido de granulação removido foi enviado para a análise histopatológica, tendo essa identificado a presença de osteonecrose sem associação com doenças metastáticas. No pós-cirúrgico, foi prescrito clindamicina por períodos variáveis de 7 a 14 dias de acordo com o quadro da paciente. Durante o tratamento, as terapias com bifosfonato não foram interrompidas e os acompanhamentos foram realizados por um período de 6 a 8 meses. Como resultado, foi observado que em 2 dos 3 casos, obteve-se o completo reparo da ferida cirúrgica através do reestabelecimento dos tecidos moles e do tecido ósseo. Um dos casos, houve parcialmente o reparo tecidual. Os autores desse estudo verificaram que apesar de os dados não serem conclusivos, a associação de ressecções ósseas necróticas e PRP mostrou-se promissora no tratamento de casos refratários de osteonecrose.

Curi et al. (2011) descreveram uma modalidade de tratamento para casos avançados de osteonecrose relacionada ao uso de bifosfonatos (MRONJ) que envolve a ressecção óssea e o uso de plasma autólogo rico em plaquetas (PRP). Nesse estudo, foi realizado uma revisão dos prontuários de pacientes tratados nos 6 anos anteriores, que desenvolveram MRONJ e não responderam ao tratamento conservador. Vinte mulheres e cinco homens foram incluídos, sendo que todos esses pacientes foram previamente diagnosticados e tratados para neoplasias malignas. Um banco de dados com um histórico médico detalhado foi elaborado para cada paciente incluído no estudo, além de uma radiografia para descartar outras condições antes da intervenção cirúrgica. Todos os pacientes foram tratados inicialmente por uma abordagem conservadora que incluiu desbridamento local,

irrigação oral intensiva com antimicrobiano e administração de antibióticos a longo prazo e / ou intermitente. A terapia com bifosfonatos não foi interrompida durante, e nem após a cirurgia. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob anestesia geral, e com a administração de antibióticos profiláticos e pós-operatórios até o 7º dia. A cirurgia consistiu na ressecção de todos os ossos infectados e necróticos, sendo que as margens ósseas de ressecção foram determinadas pela aparência clínica do osso sangrando. Dentes adjacentes foram extraídos se estivessem localizados a menos de 1 cm da margem da ressecção. Em todos os casos, após a ressecção óssea, o PRP foi aplicado em todo o leito da cavidade óssea como terapia adjuvante. O PRP foi obtido e preparado durante a cirurgia a partir de sangue autólogo. As suturas foram removidas 10 dias após a cirurgia e os pacientes foram acompanhados semanalmente durante o primeiro mês, e após 2, 3, 6, 9, e 12 meses do procedimento cirúrgico. Dos 25 pacientes participantes, 20 (80%) apresentaram cicatrização completa da ferida durante o acompanhamento, sendo que esse achado foi observado em média por 36 meses. Sendo assim, os autores concluíram que o tratamento para osteonecrose recorrente combinando a ressecção óssea e PRP foi verificado como uma terapia eficaz na maioria dos pacientes.

Mozzati et al. (2011) buscaram encontrar um protocolo cirúrgico que favorecesse os processos de reparo ósseo e de mucosas, usando plasma rico em fatores de crescimento (PRGF) como adjuvante no tratamento de MRONJ. Trinta e dois pacientes (22 mulheres e 10 homens) foram incluídos nesse estudo retrospectivo. Para serem incluídos no trabalho, os pacientes necessitavam terem sido submetidos ao tratamento cirúrgico, não podendo ter passado por nenhum outro tipo de tratamento prévio aos procedimentos cirúrgicos. Em todos os casos, a condição foi diagnosticada clinicamente e confirmada radiograficamente através de uma TC. Foi realizada uma sessão de profilaxia profissional em cada paciente uma semana antes do procedimento, e cada um tomou amoxicilina durante um total de 10 dias. As cirurgias foram realizadas sob anestesia local, consistindo em ressecar todos os ossos infectados e necróticos, e de extrair os dentes que estavam presentes a menos de 3 mm do local do MRONJ. As superfícies ósseas foram

cobertas por uma porção de plasma rico em fatores de crescimento (PRGF) e por uma membrana composta por uma fração plasmática pobre em fatores de crescimento, que foi colocada entre o tecido ósseo e o retalho mucoso. A sutura foi feita com material reabsorvível e o acompanhamento da cicatrização da mucosa foi realizado no pós-operatório aos 3, 7 e 14, 21, 30, 60 e 90 dias, com avaliações radiográficas nos períodos de 6 meses, 1 ano e desde então anualmente. Dos 32 locais tratados, 24 estavam localizados na mandíbula e 8 na maxila. A extração dentária foi a causa suspeita de osteonecrose em 17 casos. Não foram observadas complicações intra ou pós-operatórias, e todos os 32 pacientes obtiveram sucesso no tratamento. A resolução da doença foi considerada como o fechamento da mucosa sem sinais clínicos e radiográficos de infecção residual ou osso exposto no momento da avaliação. Quatro pacientes apresentaram mucosa intacta, mas com dor intensa na primeira consulta pós-cirúrgica. Um paciente apresentou parestesia do lado esquerdo do lábio inferior após a cirurgia sendo resolvida espontaneamente após 3 meses. Um paciente morreu durante o período de observação por razões oncológicas. Os autores desse estudo concluíram que o uso de preparados ricos em fatores de crescimento indica resultados positivos no manejo cirúrgico da osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos, tendo o PRGF como poderoso adjuvante, pois pode acelerar a cicatrização epitelial da ferida, reduzir a inflamação tecidual após a cirurgia, favorecendo a regeneração dos tecidos ósseos e epiteliais e promovendo a vascularização tecidual das feridas em cicatrização.

Mozzati et al. (2013) avaliaram a efetividade do PRGF- ENDORET® (sistema para obtenção de plasma rico em fatores de crescimento) no tratamento cirúrgico de MRONJ a longo termo, através de um acompanhamento clínico e radiográfico 7 anos após as cirurgias descritas em um trabalho dos autores. Os pacientes selecionados para esse estudo, tiveram seus tratamentos descritos no estudo anterior dos autores. Um total de 32 indivíduos, todos pacientes oncológicos foram diagnosticados e tratados para MRONJ, 7 anos antes do estudo. Os fatores desencadeantes foram extrações dentárias, doença periodontal e próteses má adaptadas. O protocolo de tratamento usado foi a ressecção cirúrgica, curetagem, aplicação de PRGF sob o leito cirúrgico e sutura com material reabsorvível. Foi

prescrita antibioticoterapia por 10 dias com amoxicilina e ácido clavulânico, iniciando no dia anterior ao procedimento. O acompanhamento foi executado nos períodos de 2, 7, 14, 21, 30, 60 e 90 dias após o procedimento cirúrgico. Avaliações radiográficas foram realizadas 6 meses após, e então anualmente. Durante o período de acompanhamento (2006-2012), 7 pacientes morreram por razões oncológicas, porém, nenhuma complicação foi relatada e nenhuma intervenção cirúrgica foi necessária nos locais tratados, representando uma taxa de sucesso de 100% no tratamento das lesões que foram diagnosticadas. No entanto 5 pacientes, todos com mieloma múltiplo, necessitaram de novo tratamento, uma vez que, desenvolveram MRONJ novamente em um outro local da cavidade oral, dessa forma obtendo uma taxa de sucesso de 84,4% de resolução da doença. Os autores puderam concluir que a utilização do PRGF- ENDORET® no protocolo cirúrgico apresentou bons resultados para o tratamento de osteonecrose no acompanhamento a longo prazo.

Dincă et al. (2014) avaliaram o efeito da terapia com L-PRF para o manejo de MRONJ recorrente e descreveram os aspectos clínicos, histológicos e imunohistológicos desse tipo de tratamento. Foram selecionados os prontuários de 10 pacientes diagnosticados e tratados para MRONJ em estágio II. O principal fator desencadeante da doença foi extração dentária em todos os casos, e o diagnóstico foi baseado em observações clínicas e radiográficas. Todos os pacientes inclusos no estudo, foram tratados com bifosfonatos por razões oncológicas. Os critérios de inclusão foram ausência de diagnóstico de doenças neoplásicas, sem histórico de tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço, e MRONJ recorrente. Os critérios de exclusão foram pacientes com doenças imunológicas, portadores de diabetes mellitus, baixa concentração sanguínea de trombócitos, quimioterapia ou radioterapia. O procedimento em todos os casos, foi realizado com a ressecção do sequestro ósseo até que pudesse ser observado osso sangrante, curetagem superficial, terapia com L-PRF sob o leito cirúrgico de acordo e sutura. O uso de bifosfonatos foi suspenso durante o período de tratamento. Todos os pacientes foram operados com anestesia local e sedação consciente e o sangue para o L-PRF foi obtido antes da cirurgia. Foi prescrito antibioticoterapia para todos os

pacientes com clindamicina por 10 dias, sendo que as suturas foram removidas após este período. Uma parte das membranas de L-PRF obtidas e do material retirado da lesão, foram retirados, fixados em formalina, incluídos em parafina, seccionados e corados, como amostra para os exames histológicos e imunohistoquímicos (através de marcadores CD61- glicoproteína IIIa). O acompanhamento da cicatrização da mucosa foi feito no pós-operatório de 3, 5, 10 e 30 dias. A manutenção do fechamento da mucosa e a ausência de sinais clínicos de infecção residual ou osso exposto após 30 dias foi determinado como fator indicativo de sucesso. Os resultados das análises do material retirado, mostraram em todos os casos fragmentos de osso lamelar necrótico com células inflamatórias agudas e crônicas e colônias bacterianas, já a membrana de L-PRF possuía uma matriz de fibrina incorporando grande quantidade de plaquetas. Todos os 10 pacientes tratados obtiveram total remissão da doença, encontrando uma taxa de 100% de sucesso no estudo e as análises imunohistoquímicas encontraram áreas de alta concentração de fatores de crescimento como TGB β ou PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas), bem como alta densidade de plaquetas nas redes de fibrinas. Os autores concluíram que o L-PRF levou a uma melhora clínica favorável no manejo de MRONJ recorrente.

Kim et al., (2014) conduziram um estudo piloto que avaliava a viabilidade do uso do L-PRF no tratamento de MRONJ. No trabalho foram incluídas um total de 34 pacientes. Os critérios de inclusão foram pacientes que estiveram ou que estavam em tratamento com bifosfonatos; pacientes diagnosticadas com MRONJ de acordo com os critérios da Sociedade Americana de Pesquisa Mineral e Óssea; presença de sítios de exposição óssea por mais de 8 semanas e que não tiveram resposta diante do tratamento com antibioticoterapia. Os critérios de exclusão foram pacientes que receberam terapia com radiação, e pacientes que tiveram doenças neoplásicas com envolvimento da região dos maxilares. O diagnóstico da doença foi feito através de exames clínicos e de imagem, e as informações pertinentes a doença foram registradas, juntamente com o histórico médico. Todas as pacientes receberam inicialmente tratamento conservador com cefalosporinas de terceira geração, analgésicos e bochechos com clorexidina. As pacientes foram operadas

sob anestesia local e sedação consciente ou sob anestesia geral, tendo como fator determinante a extensão da lesão. O procedimento cirúrgico envolveu ressecção dos sequestros ósseos e tecidos necróticos, curetagem até que pudesse ser observado osso sangrante, irrigação com antibióticos diluídos (ceftriaxona), preenchimento do leito cirúrgico com L-PRF e sutura. O L-PRF foi obtido durante a cirurgia e todos os tecidos retirados foram enviados para análise patológica. As suturas foram removidas 12 dias após o procedimento cirúrgico. Todas as pacientes fizeram um acompanhamento semanal até os 6 meses pós operatórios, e então, mensalmente por mais 6 meses após esse período. O sucesso foi definido como reparo da mucosa e ausência de dor após 1 mês, e o sucesso tardio foi determinado quando a cicatrização ocorre após 4 meses. Das 34 pacientes tratadas, 26 apresentaram total resolução do caso no primeiro mês (77%), 6 apresentaram a remissão tardia da doença ao fim dos quatro meses (18%) e somente 2 pacientes não alcançaram a resolução do quadro (6%), o que resultou numa taxa final de sucesso de aproximadamente 94%. Os autores puderam concluir que o estudo mostrou que o uso de L-PRF para o tratamento de MRONJ é viável.

Nørholt e Hartlev (2016) avaliaram o resultado do tratamento cirúrgico da osteonecrose (ONJ), tendo como adjuvante membranas autólogas de L-PRF. Foram selecionados 15 pacientes diagnosticados previamente com osteonecrose. Os critérios de inclusão foram pacientes diagnosticados com ONJ em estágio II ou III de acordo com os parâmetros da Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofacial (AAOMS) e que não responderam ao tratamento conservador. O diagnóstico e o tratamento foram planejados de acordo com o histórico médico, exames clínicos e de imagem. Foram identificados como gatilho para ocorrência das lesões: extrações dentárias, próteses más adaptadas e o surgimento espontâneo. O procedimento ocorreu sob anestesia geral ou local, tendo como critério de eleição a extensão da lesão. A antibioticoterapia oral com penicilina e metronidazol foi iniciada no dia anterior à cirurgia nos pacientes que receberam somente anestesia local, nos casos em que foi utilizada a anestesia geral, o antibiótico foi administrado por via venosa durante o procedimento, tendo a terapia com penicilina continuada por 4 semanas pós-cirúrgicas, e com metronidazol por 5

dias. Nos casos de alergia à penicilina, foi utilizada a clindamicina. As membranas de L-PRF foram obtidas a partir do sangue coletado antes da cirurgia, e o procedimento cirúrgico consistiu na ressecção dos tecidos necróticos até os limites estabelecidos na avaliação radiográfica pré-cirúrgica e da aparência do osso da superfície ressecionada. Posteriormente, foram posicionadas as membranas de L-PRF até que fosse coberta toda a superfície de osso exposto e a sutura foi realizada com material reabsorvível. Foi prescrito bochecho com clorexidina e dieta pastosa por 2 semanas. Os pacientes foram acompanhados por um período mínimo de 6 meses e os acompanhamentos variaram de 7 a 20 meses. O sucesso foi considerado como a cicatrização completa e ausência de sintomas. Um total de 14 dos 15 pacientes alcançaram a completa remissão da doença, representando uma taxa de sucesso de 93%. Os autores concluíram que o tratamento empregado foi efetivo na resolução em quase todos os casos de osteonecrose.

Mourão et al. (2019) descreveram os resultados do tratamento cirúrgico do MRONJ associado ao L-PRF. Todos os pacientes incluídos no estudo foram diagnosticados previamente com MRONJ, e faziam uso de drogas antirreabsorptivas. Os mesmos apresentavam histórico negativo em relação a qualquer intervenção na área e, não sabendo precisar ao certo quando a condição se iniciou. Um total de 11 pacientes foram selecionados. O medicamento foi suspenso 3 meses antes da cirurgia. No dia anterior ao procedimento, iniciou-se o tratamento com amoxicilina e clavulanato de potássio com duração de 12 dias. A cirurgia foi realizada sob anestesia local com brocas rotatórias, sendo removido todo o osso necrótico e regularizando as bordas da lesão, sendo que a extensão de osteotomia foi baseada na tomografia computadorizada (TC) e na presença de osso vivo sangrante. A quantidade de membranas utilizadas variou de acordo com a necessidade de cada paciente. As suturas foram feitas com fio não reabsorvível. Os pacientes foram acompanhados até a remissão dos sintomas e o fechamento da ferida. O tratamento cirúrgico foi bem-sucedido em todos os casos, sem recidiva em um período de acompanhamento de 12 a 36 meses, mostrando um excelente reparo dos tecidos moles, sem sinal de infecção. Os autores concluíram que nos casos

apresentados, a membrana de L-PRF foi efetiva para a cicatrização dos tecidos moles e na remissão da dor associado a MRONJ.

Valente et al. (2019) realizaram um estudo retrospectivo para analisar registros de pacientes tratados para MRONJ. Foram selecionados um total de 15 pacientes tratados cirurgicamente e conservadoramente para a doença e que tiveram como terapia adjuvante a inclusão de L-PRF. Os critérios de inclusão para o estudo foram pacientes com histórico de tratamento com drogas antirreabsortivas para osteoporose ou câncer; sem histórico de tratamento com radiação em região de cabeça e pescoço e que tenham sido tratados e acompanhados por um período mínimo de 6 meses. Na seleção para o estudo, foram usados o histórico médico dos pacientes. Os principais fatores causais foram extrações dentárias, surgimento espontâneo, próteses más adaptadas e falha em implantes. Os pacientes tratados tinham sinais que variavam desde a presença de fistula, até exposições ósseas intraorais e abscessos, sendo que em alguns casos havia a presença de dor. O tratamento cirúrgico consistiu em desbridamentos e aplicação de L-PRF sob a ferida cirúrgica, em um dos casos houve a ressecção óssea dos sequestros, e apenas um paciente foi tratado conservadoramente com antibióticos. Alguns pacientes necessitaram submeter-se ao tratamento mais de uma vez. Todos os pacientes receberam antibioticoterapia com amoxicilina, ou clindamicina, ou ciprofloxacino, com tempo de tratamento variando de 10 dias a 3 semanas. Durante o período mínimo de acompanhamento de seis meses, 11 dos 15 casos foram solucionados, o que representa uma taxa de sucesso de aproximadamente 73,3%. Os autores concluíram que o uso de L-PRF no manejo de MRONJ demonstra potenciais benefícios para a resolução da doença (Tabela 3).

Tabela 3. Principais resultados das séries de casos de L-PRF, PRP e PRGF

AUTOR	ANO	PAÍS	TIPO DE DERIVADO	TIPO DE TRATAMENTO	RESULTADOS
Adornato et al.	2007	EUA	PRP	Ressecção Cirúrgica + Antibioticoterapia + Clorexidina 0,12%	No primeiro acompanhamento, houve cicatrização por primeira intenção em 67% dos pacientes. No último período de acompanhamento, constatou-se uma taxa total de remissão de 83,5% dos casos.
Curi et al.	2007	BRASIL	PRP	Ressecção Cirúrgica + Antibioticoterapia	Constatou-se uma taxa de recuperação de aproximadamente 67% dos casos.
Curi et al.	2011	BRASIL	PRP	Ressecção Cirúrgica + Antibioticoterapia + Clorexidina 0,12%	Foi observado a remissão completa da doença em 80% dos participantes.
Mozzati et al.	2011	ITÁLIA	PRGF	Profilaxia Profissional + Antibioticoterapia + Ressecção Cirúrgica	Obteve-se a recuperação completa de todos os participantes do trabalho, não havendo complicações intra ou pós operatórias.
Mozzati et al.	2013	ITÁLIA	PRGF	Profilaxia Profissional + Antibioticoterapia + Ressecção Cirúrgica	O estudo verificou que 100% dos pacientes tratados no trabalho anterior do autor alcançaram a remissão total da doença, no entanto, 15% dos pacientes foram acometidos novamente de MRONJ em outros locais da cavidade oral.
Dincă et al.	2014	ROMÊNIA	L-PRF	Ressecção Cirúrgica + Antibioticoterapia	Todos os participantes alcançaram a recuperação da condição patológica. Nas análises imunohistoquímicas foi identificado uma alta taxa de fatores de crescimento associada a presença do L-PRF.
Kim et al.	2014	CORÉIA DO SUL	L-PRF	Ressecção Cirúrgica + Antibioticoterapia + Analgésicos + Clorexidina 0,12%	No primeiro período de controle, obteve-se a recuperação de 77% dos participantes. Nos acompanhamentos seguintes, a taxa de sucesso aumentou para 94%.

Tabela 3. Principais resultados das séries de casos de L-PRF, PRP e PRGF.

AUTOR	ANO	PAÍS	TIPO DE DERIVADO	TIPO DE TRATAMENTO	RESULTADOS
Nørholt e Hartlev	2016	DINAMARCA	L-PRF	Ressecção Cirúrgica + Antibioticoterapia + Clorexidina 0,12%	Foi verificado uma taxa de remissão da condição em 93% dos participantes do estudo.
Mourão et al.	2019	BRASIL	L-PRF	Ressecção Cirúrgica + Antibioticoterapia	O tratamento foi bem sucedido em todos os casos, e não houveram recidivas ou complicações durante o período de acompanhamento.
Valente et al.	2019	ITÁLIA	L-PRF	Ressecção Cirúrgica + Antibioticoterapia	Durante o período de acompanhamento mínimo, somente 73,3% dos indivíduos alcançaram a remissão total da doença.

3. DISCUSSÃO

A osteonecrose é uma condição já conhecida há quase um século na literatura médica. Relatada pela primeira vez em 1922 pelo médico francês Claudius Ragaud, foi inicialmente associada ao uso de radioterapias e denominada osteoradionecrose (LYONS e GHAZALI, 2008).

Foram necessários anos de estudo sobre a etiologia e fisiopatologia da doença para confirmar que a radiação ionizante não era de fato o único causador do fenômeno, até que Marx em 2003 fez o primeiro relato na literatura da associação entre o uso de bifosfonatos e o desenvolvimento da osteonecrose, passando a intitula-la como BRONJ. Posteriormente, Ruggiero et al. (2015) e a AAOMS em 2014 publicaram um *update* associando a ocorrência da patologia, também, ao uso de outros tipos de antitumorais e anti-angiogênicos, atualizando assim sua denominação para MRONJ.

A condição, que apesar de ser conhecida e documentada, ainda é de rara ocorrência, de avanço descontrolado e de difícil tratamento. Devido ao crescente número de pessoas que fazem uso de bifosfonatos, anti-VEGFs e inibidores de RANK-L – medicamentos que proporcionam uma maior qualidade de vida para portadores de doenças crônicas como a osteoporose e a Doença de Paget - sua prevalência tende a estatisticamente aumentar nos próximos anos (MIKSAD et al., 2011; GOSLING-GARDENIERS et al., 2014).

Ainda não existe um protocolo padrão para o tratamento da patologia, podendo se lançar mão desde procedimentos conservadores como antibioticoterapia e laserterapia, até mais agressivos como curetagens e sequestromias, a depender do seu grau de desenvolvimento. Nesse sentido, o foco do cirurgião dentista no atendimento de pacientes sob uso dessas terapias é prevenir que o processo da doença se instaure. Sendo assim, medidas como extrações dentárias, adequação do meio bucal, eliminação de focos infecciosos, instalação de implantes e ajuste de próteses mal adaptadas, devem ser conduzidas previamente ao início do tratamento com esses medicamentos, minimizando assim a possibilidade de desenvolvimento da doença (VOSS et al., 2017).

Ainda que seja preconizada a realização dos procedimentos anteriormente ao início da terapêutica com antirreabsortivos e anti-angiogênicos, por vezes é necessário que estes sejam realizados durante o tratamento, para tanto, diversos trabalhos buscam encontrar alternativas que diminuam os riscos para o desenvolvimento ou que ofereçam possibilidades para tratar a osteonecrose. Foram documentadas na literatura, diferentes terapias adjuvantes que poderiam ser utilizadas para acelerar e melhorar os processos de reparo tecidual dos procedimentos cirúrgicos - ozonioterapia, terapia hiperbárica, laserterapia, uso do corpo adiposo da bochecha, PRP, PRGF e L- PRF. (MARIOTTI, 2008; RUGGIERO et al., 2015)

Nesse contexto, os derivados plasmáticos ricos em fatores de crescimento como o PRP, o PRGF e o L- PRF tem se mostrado altamente eficientes e eficazes para a prevenção e no tratamento de diversas condições em diferentes áreas médicas, permitindo assim uma justificativa para seu uso em odontologia. Esse compostos são ricos em diversas proteínas que induzem o crescimento e desenvolvimento tecidual, como o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator transformador do crescimento β (TGF – β), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento epitelial (EGF), alta quantidade de leucócitos, fator de angiogênese derivado de plaquetas, fator plaquetário 4 (PF-4) e fator de crescimento epidermal (EGF), o que gera uma diminuição no tempo de reparo, controle da inflamação e melhores resultados clínicos (LEE, 2007).

Na literatura odontológica, foram relatados trabalhos que demonstram a viabilidade do uso de compostos plasmáticos para a prevenção e tratamento da MRONJ. Mozzati et al. em 2011 desenvolveram um estudo controlado para verificar um protocolo clínico que prevenisse o desenvolvimento de osteonecrose em indivíduos que faziam uso de bifosfonatos e necessitavam realizar extrações dentárias, dividindo-os em dois grupos, um grupo recebeu PRGF e outro foram feitas somente as extrações. No estudo a taxa de sucesso na prevenção do grupo que recebeu PRGF como terapia adjuvante foi de 100%, enquanto no grupo controle

foi de 96%. Já em 2020, Fortunato et al. realizaram uma revisão sistemática acerca do uso de concentrados plasmáticos para a prevenção do desenvolvimento da condição em procedimentos de extrações dentárias e instalação de implantes, bem como no tratamento da condição já estabelecida. Em todos os 8 estudos incluídos que tiveram como base a prevenção, constatou-se que não houve uma diferença significativa entre o uso e não uso dos concentrados para a prevenir a ocorrência da doença - assim como observou-se no trabalho de Mozzati et al. - ao passo que nos 35 estudos em que a doença já estava estabelecida, os derivados plasmáticos como adjuvantes na terapia cirúrgica demonstraram ter um sucesso superior de 24% em relação a cirurgia exclusivamente, o que pode representar uma vantagem para o tratamento da patologia.

Tendo em vista a legitimidade da aplicação e devido a gama de diferentes compostos plasmáticos documentados para uso, questiona-se qual de fato é o mais efetivo, mais viável e mais vantajoso em termos regenerativos, econômicos, tempo de reparo, praticidade e menor indução ao erro.

Nesse intuito, Giannini et al. em 2015 realizaram uma análise, através de uma revisão de literatura de estudos histológicos e imunohistológicos, em conjunto com protocolos de obtenção do PRP, PRGF e L-PRF, para apontar qual tinha a capacidade de oferecer melhores resultados celulares e moleculares, e que oferecesse uma maior praticidade para utilização, sobretudo em procedimentos cirúrgicos. No ano seguinte, Masuki *et al.* com o mesmo objetivo, mensuraram a quantidade de fatores de crescimento presentes em cada tipo de protocolo, reproduzindo cada um deles, e posteriormente realizaram a análise e detecção da concentração de fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias presentes em cada técnica. A mensuração foi realizada através do método ELISA (Ensaio de imunoabsorção enzimática que detecta anticorpos específicos), o que possibilitou uma análise comparativa entre eles.

Através dos resultados, os autores dos dois trabalhos, foram consensuais ao apontar o protocolo de L-PRF como o de maior vantagem, pois verificou-se que este apresenta alto potencial angiogênico e osteogênico, com contagem superior de leucócitos (mediadores inflamatórios) em relação ao PRP e PRGF, além de não

necessitar da adição de anticoagulante para a produção da membrana, o que o torna de baixo custo, facilmente reproduzível e com menor indução ao erro se comparado aos outros protocolos. De acordo com esses trabalhos, também foi possível elencar as vantagens e benefícios oferecidas por cada protocolo comparando-os de acordo com suas características, o que apresentou o L-PRF como mais vantajoso em todos os aspectos (presença de mediadores inflamatórios, fatores de crescimento, custo, simplicidade), seguido pelas técnicas de PRGF e por fim o PRP.

4. CONCLUSÃO

Os diferentes concentrados plasmáticos parecem serem terapias promissoras no tratamento das MRONJ. Porém, devido à baixa ocorrência desse tipo de condição, nota-se uma carência de estudos clínicos com bom delineamento experimental para se estabelecer a real eficácia e previsibilidade do uso dos concentrados nos tratamentos da MRONJ.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADORNATO, M. C.; MORCOS, I.; ROZANSKI, J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. **J Am Dent Assoc.**, v. 138, n. 7, p. 971-7, 2007.
2. ANASTASILAKIS, A. D.; TOUIS, K. A.; POLYZOS, S. A.; TERPOS, E. RANKL inhibition for the management of patients with benign metabolic bone disorders. **Expert Opin Investig Drugs.**, v. 18, n. 8, p. 1085-102, 2009.
3. ASAKA, T.; OHGA, N.; YAMAZAKI, Y.; SATO, J.; et al. Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study. **Clin Oral Investig.**, v. 27, n. 7, p. 2165-2172, 2017.
4. BROZOSKI, M. A.; TRAINA, A. A.; DEBONI, M. C. Z.; MARQUES, M. M. et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 52, n. 2, p. 265-270, 2012 .
5. CAPP, C. et al. The role of vascular endothelial growth factor in tumor. *V.* 19, n. 1, p. 51-59, 2009.
6. COVIELLO, V.; PELUSO, F.; DEHKHARGANI, S. Z.; VREDUGO F. et al. Platelet-rich plasma improves wound healing in multiple myeloma bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw patients. **J Biol Regul Homeost Agents.**, v. 26, n. 1, p. 151-5, 2011.
7. CRUESS, R. L.; ROSS, D.; CRAWSHAW, E. et al. The etiology of steroid-induced avascular necrosis of bone. A laboratory and clinical study. **Clin Orthop Relat Res.**, v. 113, p. 178-83, 1975.
8. CURI, M. M.; COSSOLIN, G. S. I.; KOGA, D. H.; ARAUJO, S. R. et al. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: Report of 3 cases. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 65, n. 2, p. 349-55, 2007.
9. CURI, M. M.; COSSOLIN, G. S. I.; KOGA, D. H.; ARAUJO, S. R. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--an initial case series

- report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 69, n. 9, p. 2465-72, 2011
10. DINCA, O.; CURAZ, S.; STANICEANU, F.; BUCUR, M. B. et al. Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Rom J Morphol Embryol.**, v. 55, n. 3, p. 961-4, 2014.
 11. FORTUNATO, L.; BENNARDO, F.; BUFFONE, C.; GIUDICE, A. Is the application of platelet concentrates effective in the prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. **J Craniomaxillofac Surg.**, v. 48, n. 3, p. 268-285, 2020.
 12. GIANNINI, S.; CIELO, A.; BONANOME, L.; RASTELLI, C. et al. Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.**, v.19, 2015.
 13. GIUDICE, A.; BARONE, S.; GIUDICE, C.; BENNARDO, F. et al. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.**, v.126, n. 5, p. 390-403, 2018.
 14. GOSLING-GARDENIERS, A. C.; RIJNEN, W. H. C.; GARDENIERS, J. W. M. The Prevalence of Osteonecrosis in Different Parts of the World. **Osteonecrosis.** p. 35-37, 2014.
 15. HARMON, K.; HANSON, R.; BOWEN, J; GREENBERG, S. et al. Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma. **The International Cellular Medical Society**, Richfield, 2014. Disponível em: < http://www.cellmedicinesociety.org/attachments/206_ICMS%20-%20Guidelines%20for%20the%20use%20of%20Platelet%20Rich%20Plasma%20-%20Draft.pdf >. Acesso em: 11 de Fev. de 2020.
 16. KIM, J. W.; KIM, S. J.; KIM, M. R. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. **Br J Oral Maxillofac Surg.**, v. 52, n. 9, p. 854-9, 2014.

17. LEE, C. Y. S.; 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.**, v. 33, n. 6, p. 371-82, 2007.
18. LYONS, A; GHAZALI, N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. **Br J Oral Maxillofac Surg.**; v. 46, n. 8, p. 653-60, 2008.
19. MARIOTTI, A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. **J Dent Educ.**, v.72, n.8, p.29-919, 2008.
20. MARTINS, M. A. T.; MARTINS, M. D.; LASCALA, C. A.; CURI, M. M. et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. **Oral Oncol.**, v. 48, n. 1, p. 79-84, 2011.
21. MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 61, n. 9, p. 1115-7, 2003.
22. MASUKI, H.; OKUDERA, T.; WATANEBE, T.; SUZUKI, M. et al. Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). **Int J Implant Dent.**, v. 2, p. 19, 2016.
23. MIKSAD, R. A.; LAI, K. C.; DODSON, T. B.; WOO, S. B. et al. Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. **Oncologist.**, v. 16, n. 1, p. 121-32, 2011.
24. MOURÃO, C. F. A. B.; VALIENSE, H.; MELO, E. R.; MOURA, N. B. M. F. et al. Obtenção da fibrina rica em plaquetas injetável (i-PRF) e sua polimerização com enxerto ósseo: nota técnica. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 42, n. 6, p. 421-423, 2015.
25. MOURAO, C. F. A. B.; MAIA, M.; FABBRO, M. D.; VIEIRA, F. L. D. et al. The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series. **J Stomatol Oral Maxillofac Surg.**, v. 121, n. 1, p. 84-89, 2019.

26. MOZZATI, M.; ARATA, V.; GALLESIO, G.; CAROSSA, S. A dental extraction protocol with plasma rich in growth factors (PRGF) in patients on intravenous bisphosphonate therapy: a case-control study. **Joint Bone Spine.**, v. 78, n. 6, p. 648-9, 2011.
27. MOZZATI, M.; GALLESIO, G.; ARATA, V.; POL, R. SCOLETTA, M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. **Oral Oncol.**, v. 48, n. 5, p. 469- 474, 2012.
28. MOZZATI, M.; ARATA, V.; GALLESIO, G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. **Oral Oncol.**, v. 48, n. 9, p. 817- 821, 2012.
29. MOZZATI, M.; GALLESIO, G.; POL, R. Report on a 7-year Follow up of the Surgical Management with PRGF®- ENDORET® of Oncologic Patients Affected by Intravenous Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw. **Surg. Curr. Res.**, v. 12, p. 011, 2013.
30. NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 4ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2016
31. NØRHOLT, S.E; HARTLEV, J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, v. 45, n. 10, p. 1256-60, 2016.
32. PELAZ, A.; JUNQUERA, L.; GALLEGRO, L.; GARCÍA-CONSUEGRA, L. et al. Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.**, v. 19, n. 4, p. e320-6, 2013.
33. POXLEITNER, P.; ENGLHARDT, M.; SCHMELZEISEN, R.; VOSS, P. The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. **Dtsch Arztebl Int.**, v. 114, n. 5, 2017.
34. RIBEIRO, G. H.; CHRUN, E. S.; DUTRA, K. L.; DANIEL, F. I. et al. Osteonecrose da mandíbula: revisão e atualização em etiologia e tratamento. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, v. 84, n. 1, p. 102-108, 2018.
35. RUGGIERO, S. L.; DODSON, T. B.; FANTASIA, J.; GOODDAY, R. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on

- medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 73, n. 9, p. 1879, 2015.
36. SHINODA, H.; TAKEYAMA, S.; SUZUKI, K.; MURAKAMI, S. et al. Pharmacological topics of bone metabolism: a novel bisphosphonate for the treatment of periodontitis. **J. Pharmacol. Sci.**, v. 106, n. 4, p. 555-558, 2008.
 37. TOUSSAINT, N.D.; ELDER, G.J.; KERR, P.G. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 4, n. 1, p. 221-233, 2009.
 38. VALENTE, N. A.; CHATELAIN, S.; ALFONSI, F.; MORTELLARO, C. et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: The Use of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin as an Adjunct in the Treatment. **J Craniofac Surg.**, v. 30, n. 4, p. 1095-1101, 2019.
 39. VILELA-CARVALHO, L. N.; TUANY-DUARTE, N.; ANDRADE-FIGUEIREDO, M.; LÓPEZORTEGA, K. Osteonecrosis de los maxilares relacionados con el uso de medicamentos: Diagnóstico, tratamiento y prevención. **Rev. CES Odont.**, v. 31, n. 2, p. 48-63, 2018.
 40. VOSS, P. J.; POXLEITNER, P.; SCHMELZEISEN, R.; STRICKER, A. et al. Update MRONJ and perspectives of its treatment. **J. Stomatol. Oral Maxillofac Surg.**, v. 118, n. 4, p. 232-235, 2017.