

L-PRF COMO TRATAMENTO DE PACIENTES COM OSTEONECROSE: REVISÃO DE LITERATURA

L-PRF as treatment of patients with osteonecrosis: literature review

Iana Maria Gomes Barbosa¹
Gaby Gardini Albuquerque¹
Jonathan Sousa Amorim²

RESUMO

A osteonecrose é uma patologia caracterizada pela morte óssea devido à falta de suprimento sanguíneo e afeta mais frequentemente indivíduos que fazem, principalmente, o uso constante de medicamentos do tipo bisfosfonato. O objetivo deste trabalho é analisar o L-PRF como tratamento e prevenção da osteonecrose causada pelo uso de bisfosfonato. As pesquisas foram realizadas nos bancos de dados PubMed, Scielo e Lilacs e foram selecionados como critério de inclusão: conceitos, mecanismos de ação, função, prevalência e taxas de sucesso do tratamento feito com a fibrina rica em plaquetas e leucócitos. O L-PRF é um tratamento novo e que tem ganhado muita confiança, devido seus grandes resultados positivos em todos os âmbitos odontológicos. Tem se tornado uma das principais escolhas atualmente, descartando maiores possibilidades de infecções por ser utilizado material autólogo, não sendo necessário nenhum tipo de produto químico ou anticoagulante, concretizando sucesso nos tratamentos com rápida cicatrização, tanto tecidual quanto óssea.

Palavras-chave: Osteonecrose. Bisfosfonato. Tratamento. L-PRF. Cicatrização.

ABSTRACT

Osteonecrosis is a pathology characterized by bone death related to a lack of blood supply which and affects individuals who use mainly bisphosphonate drugs. The focus of this research is to analyze L-PRF as a treatment and prevention of osteonecrosis caused by bisphosphonate uses. The researches were done on websites like PubMed, Scielo and Lilacs databases and were selected as criteria to be part of it: concepts, mechanisms of action, function, prevalence and success rates of treatment with platelet and leukocyte rich fibrin. L-PRF is a new treatment that has gained a lot of confidence due to its great positive results in all dental fields. It has become one of the main choices today, ruling out greater possibilities of infections due to the use of autologous material, requiring no type of chemical or anticoagulant, achieving success in treatments with rapid healing, both tissue and, bone.

Keywords: Osteonecrosis. Bisphosphonate. Treatment. L-PRF. Healing.

¹ Graduandas de Odontologia da Faculdade Cathedral, Boa Vista-RR

¹ Mestre em Endodontia e docente do Curso de Odontologia da Faculdade Cathedral, Boa Vista-RR

Endereço para correspondência: ianabarbosa25@gmail.com

INTRODUÇÃO

De acordo com Barin¹ et al. (2016) os Bisfosfonatos são fármacos que atuam diretamente sobre os osteoclastos inibindo sua atividade, e indiretamente sobre os osteoblastos, aumentando a formação óssea, fazendo com que a densidade mineral óssea dos pacientes seja aumentada reduzindo assim o índice de fraturas ósseas e melhorando a qualidade de vida, por isso são utilizados para o tratamento de desordens patológicas ósseas e neoplasias malignas como doença de Paget, e no tratamento da osteoporose^{2,3,4}.

O primeiro fármaco da classe dos bisfosfonatos foi sintetizado no século XIX, mas só se tornou importante clinicamente e reconhecido no fim de 1960 quando começou a ser usado para o tratamento de doenças osteometabólicas⁵.

Os bisfosfonatos são análogos dos pirofosfatos (substância metabolizada biologicamente convertida em vitamina e energia) e são fármacos que se relacionam seletivamente as zonas de reabsorção óssea causada pelos osteoclastos e estimulando atividade osteoblástica, impedindo a calcificação esquelética e extra-esquelética^{6,7}.

Inicialmente, o fármaco foi sintetizado e utilizado como produto químico e anticorrosivos industriais, com o passar do tempo, foram introduzidos no combate de doenças ósseas após perceberem que o mesmo tinha influência no controle da formação óssea. Porém, devido ao uso excessivo do medicamento as pessoas passaram a desenvolver a Osteonecrose⁸.

O nome osteonecrose é normalmente usado para designar morte óssea devido à falta de suprimento sanguíneo adequado no local⁹. Segundo Soulaifa, Almazrooa, Woo¹⁰ (2011), a Osteonecrose em si, pode ser definida como exposição de um osso necrosado independente da causa, podendo ser adquirida de diversas formas como por

medicação sistêmica, radiação, infecção, toxicidade química direta, trauma, idiopatia e outras etiologias.

Para Ferreira Junior, Casado, Barboza² (2007) nas fases iniciais a osteonecrose pode apresentar características como comportamento indolente e não apresentam manifestações radiográficas. Quando a exposição óssea se torna mais extensa, o sinal clínico mais comum é a presença de rugosidades em tecido mole que rodeiam a área do osso necrótico, podendo haver indícios de infecções secundárias. Em estágios mais avançados, pode haver queixa de dor intensa, com áreas de parestesia.

Ouviu-se falar pela primeira vez dessa patologia em 2003 - devido a predileção pela região maxilar, sendo denominadas Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de Bisfosfonato (OAMB) - através da literatura e, desde então, o número de casos relacionados à doença foram aumentando devido ampla indicação do medicamento e com isso o conhecimento sobre tal doença também aumentou^{1,11}.

Dentre as muitas alternativas a tratamento para osteonecrose da mandíbula associada ao uso de bisfosfonatos (OAMB) temos o concentrado de plasma rico em fibrinas e leucócitos (L-PRF), material autólogo que tem como objetivo acelerar e favorecer a remodelação, a cura e a cicatrização dos tecidos moles e duros. Esses efeitos estimulantes estão relacionados à concentração de fatores de crescimento contidos nas plaquetas e que são liberados durante o processo de centrifugação para a obtenção das membranas de L-PRF¹².

Segundo Borges¹³ (2016), o L-PRF é considerado um concentrado plaquetário de segunda geração desenvolvida por Choukroun¹⁴ e colaboradores visando a coleta do mesmo sem a necessidade de nenhum produto químico ou anticoagulante, somente o uso do sangue venoso e sua centrifugação em tubos de vidro secos¹⁵.

O objetivo deste trabalho é analisar os possíveis tipos de tratamento e de prevenção para a osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonato utilizando o L-PRF como escolha.

REFERENCIAL TEÓRICO

Bisfosfonato

A osteoporose vem afetando cada vez mais pessoas idosas, devido ao enfraquecimento ósseo, portanto, o uso do bisfosfonato é administrado diariamente, o que explica a redução óssea de maneira dose-dependente, no intuito de conter a perda e aumentar a densidade de estrutura óssea¹.

A potência dos diferentes tipos Bisfosfonatos podem ser classificados em dois grupos dependendo das suas variações na estrutura molecular e cada grupo possui sua própria forma de ação sendo eles: aqueles que não contêm nitrogênio, semelhante ao pirofosfato, e os que contêm nitrogênio^{5,16}.

As propriedades antirreabsortivas dos bisfosfonatos vão aumentando cerca de dez vezes de acordo com as suas gerações, onde é possível saber o nível de potência do medicamento e sua indicação. Sendo o etidronato, clodronato e tiludronato a primeira geração, a segunda compreende os aminobisfosfonatos que são: o alendronato e o pamidronato, e a cadeia cíclica da terceira geração possui o residronato e zoledronato como seus representantes³, a tabela abaixo explica de maneira mais clara as gerações dos bisfosfonatos, indicações e vias de administração.

Tabela1. Gerações dos Bisfosfonatos.

GERAÇÃO	COMPOSIÇÃO	MEDICAMENTOS	INDICAÇÃO	VIAS DE ADMINISTRAÇÃO
1º	Não-nitrogenados	Etidronato,	Doença de Paget	Oral
		Clodronato	Neoplasias	Oral/ Intravenosa
2º	Nitrogenados	Pamidronato,	Doença de Paget e Neoplasias	Intravenosa
		Alendronato (Fosamax)	Osteoporose	Oral
3º		Ibandronato	Osteoporose	Oral/ Intravenosa
		Risendronato (Risedross)	Osteoporose	Oral
		Zolendronato	Doença de Paget e Neoplasias	Intravenosa

Fonte: Adaptado de Gegler et al³ (2016); Felgueiras¹⁷ (2008); Chuengue e Rodrigues¹⁸ (2018).

Além do medicamento, a via de administração também é considerado um fator predisponente para o desenvolvimento da osteonecrose maxilar ou mandibular, assim como o tempo de uso do fármaco e a administração de outros (corticosteroides, quimioterápicos e estrógeno) a osteonecrose ocorre com menos frequência em pacientes que consomem oralmente a droga em para osteoporose em doses mais baixas do que naqueles que os utilizam em doses mais altas para tratamento de câncer metastático a maioria dos casos de ocorreram em pacientes que administraram a droga de forma endovenosa^{6,19,20}.

Além da necrose e dor óssea, os bisfosfonatos também podem apresentar efeitos adversos como graves distúrbios gastrointestinais e úlceras pépticas. O alendronato também foi relacionado a quadros de esofagite⁹.

Osteonecrose

Um dos principais efeitos adversos graves causados pelo uso do bisfosfonato é a osteonecrose dos maxilares, que pode ser definida como uma exposição óssea e necrose tecidual. Fatores que podem auxiliar no diagnóstico da doença são a incapacidade cicatricial em um período de oito semanas em um paciente com história de uso de bisfosfonatos e sem história de radioterapia local, bem como exposições ósseas que envolvam tecidos crânio-maxilo-facial^{4,21}. Estas recomendações, segundo Santos, Oliveira, Félix²² foram estabelecidas pela Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) em 2009²³.

Em 2003 surgiram os primeiros relatos de exposição óssea dolorosa em pacientes que fizeram o uso prolongado de bisfosfonato, desde então o número de relatos de caso dos quais o paciente fazia uso do bisfosfonato aumentou, com isso, os cirurgiões dentista procuravam adquirir mais conhecimento a respeito da droga e consequências de seu uso¹¹.

Os estágios da osteonecrose em um paciente que faz o uso da medicação começa com o risco, assintomático, e quando as evidências clínicas não são suficientes para um diagnóstico de osteonecrose, evolui para uma sintomatologia dolorosa, porém sem achados clínicos diagnósticos que confirmem a doença (estágio1). Em seguida, o paciente apresenta exposição óssea e necrótica, assintomática e sem infecção (estágio2), evoluindo para uma exposição óssea necrótica com sintomatologia presente, infecção, edema e eritema, podendo ainda ter ou não ponto de drenagem de líquido purulento (estágio 3). E a última fase da doença se caracteriza por exposição óssea/necrótica estendida para além do osso alveolar,

acompanhada de dor, infecção e com presença de fraturas patológicas e fístulas (estágio 4)⁴.

A Osteonecrose associada ao uso do bisfosfonato pode ocorrer através de procedimentos cirúrgicos invasivos, exodontias, implante dentário, cirurgia periodontal, infecção, má higiene oral ou até mesmo de forma espontânea²⁴.

Existem teorias de diferentes formas de desenvolvimento da osteonecrose associada ao uso do bisfosfonato sendo elas: o metabolismo ósseo, trauma local, infecção e a medicamento que tem sido a mais comum^{2,25}.

L-PRF

O Plasma Rico em Fibrina (PRF), foi desenvolvido na França por Choukroun e colaboradores para uso específico oral-maxilo-facial, tendo como base a cola de fibrina que foi alvo de várias críticas pela sua composição, forma de ser produzida e depender diretamente da adição de trombina bovina para ativação. Já o L-PRF é uma matriz cicatricial autóloga e foi considerado um concentrado de plaquetas de segunda geração, pois abrange uma técnica que não necessita fazer uso de anticoagulantes ou trombinas (ou qualquer outro agente de geleificação), além da capacidade de estimular a proliferação celular, remodelação da matriz e angiogênese^{16,26,27,28}.

O L-PRF é o novo conceito de cicatrização tecidual fisiológico, se trata de biomaterial autólogo proveniente de uma amostra do próprio sangue num volume de aproximadamente 10 mL, sem aditivos, utilizado para a aceleração da cicatrização, remodelação e a cura de tecidos moles ou duros^{25,29}. A falta de aditivos para a não coagulação do sangue faz com que o processo seja rapidamente formado, o que promove a ativação das plaquetas e o processo quase imediato da cascata de coagulação³⁰.

De acordo com Dohan et al. (2006)³⁰ e Castro et al. (2017)³¹, a amostra de sangue é colocada em uma centrífuga de imediato após a coleta, podendo permanecer por 10 minutos em 3000rpm ou por 12 minutos em 2700rpm. No tubo onde foi armazenada a amostra, é possível observar a coagulação em camadas, no fundo se localiza o plasma acelulado, no meio uma camada com coágulo de fibrina ou fibrinogênio e em cima os glóbulos vermelhos³².

Uma pesquisa realizada por Mourão et al. (2015)³³ utilizou o sangue dos próprios pesquisadores para comprovarem que a etapa mais longa da utilização das fibrinas ricas em plaquetas e leucócitos dura apenas 20 minutos, no qual foi adicionado o enxerto ósseo e logo se obteve o início da polimerização.

Um caso relatado por Costa et al.³⁴(2018) confirma o sucesso do L-PRF usado como preenchimento de um cisto periapical em região de mandíbula. Após o procedimento de enucleação do cisto, foi utilizado a película de fibrina do L-PRF associada a membrana recortada para substituição do cisto, com o intuito de formar osso mandibular para preencher a região periapical do elemento 35.

Logo na primeira análise pós-operatória para remoção dos pontos e novos exames, foi observado que a região do cisto onde era radiolúcida tornou-se radiopaca e preenchida, o paciente respondeu bem ao tratamento e sua recuperação foi excelente. Relatou ainda vantagens do uso do L-PRF como recuperação em curto prazo e redução do processo inflamatório, além de futura reabilitação protética sobre implantes e completa satisfação do paciente³⁴.

Em um outro relato de caso apresentado por Rosa; Garcia; Prado³⁵(2019) o L-PRF serviu como opção de tratamento para fechamento de comunicação buco-sinusal em paciente oncológico metastático na região da mama. Foi solicitado a exodontia

do elemento 16 e fechamento da fístula buco-sinusal, pois a paciente apresentava lesão periapical com infecção odontogênica devido perfuração radicular no elemento 16.

O material de escolha para fechamento do seio maxilar foi o L-PRF que é autólogo devido a paciente apresentar grandes chances de desenvolver osteonecrose resultante do tratamento oncológico. A película de fibrina do L-PRF foi posicionada no alvéolo do elemento 16 após sua remoção, em seguida foi suturado para manter a película estável no local³⁵.

Após 3 semanas de cirurgia, foi realizada a remoção dos pontos e manobra de Valsalva para confirmação ou não do contato buco-sinusal no qual a resposta foi negativa. Numa preservação de 4 meses, a paciente não apresentou qualquer ocorrência relacionada à comunicação do seio, concluiu-se que o L-PRF promoveu bons resultados, rápida recuperação, neoformação óssea, e ausência de ocorrência de osteonecrose maxilar³⁵.

A membrana tem se tornado tão popular no âmbito odontológico, que está presente em cirurgias de todas as áreas, na implantodontia como relata Sousa et al.²⁹(2017), vem sendo utilizada no tratamento da peri-implantite, regenerando e estimulando crescimento ósseo ao redor do implante. Bem como para o tratamento de comunicações buco-sinusais³⁶ ou até mesmo de induzir crescimento ósseo com enucleação de cistos ou atrofia de mandíbula ou maxila^{34,37}.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão literária explicativa e qualitativa contemplou diversas pesquisas e foi realizada com bases em artigos científicos, disponíveis nos bancos de dados: PUBMED, Scielo, Lilacs e Google Acadêmico. Foram utilizadas palavras como “osteonecrose”, “bisfosfonato”, “tratamento”, “L-PRF” para as buscas. Os resultados das buscas foram de aproximadamente duzentos e sessenta e seis artigos publicados, dos quais quarenta e quatro foram selecionados entre os anos 1996 a 2019, possibilitando acesso aos artigos recentes e atuais, bem como àqueles mais clássicos. Esta seleção teve como critério de inclusão as publicações em língua portuguesa e em inglês, que abordassem conceitos de bisfosfonatos e seu mecanismo de ação, além de conceitos sobre osteonecrose, prevalência, locais de maiores acometimentos e do uso e função do L-PRF. Foram utilizados como critérios de exclusão: artigos com acesso restrito ou privados, e aqueles que pelo título ou resumos demonstram não ser úteis para esta pesquisa e ainda aqueles que apresentam limitações no tema de escolha.

DISCUSSÃO

Por ser um medicamento capaz de tratar diversas doenças ,como mielomas múltiplos, câncer de mama, e próstata , e outras condições benignas como no tratamento da doença de Paget e da osteoporose, o crescimento da utilização e o tempo de uso trouxeram complicações associadas ao fármaco, das quais as mais comuns são em relação à mialgia e à esofagite e a mais grave sendo a osteonecrose^{20,38,39}.

Como a atividade osteoclástica é diminuída pela medicação, os fatores de crescimento de matriz óssea são inibidos (TGF- β e IGF-I, entre outros). O uso de medicações com bisfosfonatos promovem também a redução de formação de tubos capilares, ocasionando menor suprimentação sanguínea na região onde as células tratadas com a medicação tiveram uma perda acentuada de proliferação e um aumento de taxa de apoptose³.

Há relatos onde foram diagnosticados vários casos de osteonecrose de maxila e mandíbula em pacientes que faziam uso de bisfosfonato e se submeteram a tratamentos odontológicos envolvendo tecido ósseo dessas regiões devido ao fármaco possuir maior afinidade com a hidroxiapatita, depositando-se na matriz óssea por um longo período de tempo^{39,40,41}.

Os bisfosfonatos também são utilizados como tratamento de câncer, com o intuito de conter a dor e metástase óssea, pois age na redução de reabsorção de tecido ósseo. Isso ocorre de maneira dose-dependente, promovendo a morte dos osteoclastos, que são os responsáveis pela perda e a estimulação dos osteoblastos, responsáveis pela produção de tecido ósseo⁴¹.

Porém, as últimas pesquisas relatam uma taxa maior da osteonecrose em pacientes oncológicos do que em paciente com osteoporose, devido seu uso constante por via endovenosa como forma de conter a dor da metástase, variando em intervalos de 1% a 15%, enquanto os pacientes que tem osteonecrose variam entre 0,001% a 0,01%⁴².

Algumas pesquisas envolvendo o uso do bisfosfonato mostram que sua ação muda de acordo com a potência do fármaco. Para o tratamento da osteoporose faz-se o uso de um tipo de bisfosfonato de menor potência como o aledronato que inibi as

funções osteoclásticas de maneira menos agressiva. Já no controle daquelas patologias malignas e metastases, é necessário o uso de bisfosfonatos mais potentes como pamidronato e zoledronato que inibem os osteoclastos de forma irreversível, gerando como consequência uma maior toxicidade direta e morte de celular⁴³.

Os ossos maxilares estão sempre envolvidos nas inflamações e infecções tanto de origem periodontal como pulpar, devido sua íntima relação com os elementos dentários e ligação com osso alveolar, pois a boca é um sítio de colonização constante bactérias²⁰.

O uso excessivo de glicocorticoides e traumas locais ao passar por tratamentos odontológicos que envolvam região óssea e mucosa contribuem para a formação da patologia. Algumas pesquisas apontam a via endovenosa como a responsável pelo maior número de casos relatados e a combinação com outros tipos de medicamentos para aqueles pacientes com doenças sistêmicas^{44,45}.

Para Lacerda et al⁴⁶(2017) não é justificável o maior acometimento ser em região oral, porém, há pesquisas que explicam que fatores como o estresse mecânico do sistema estomatognático relacionado a microbiota oral resultam na função dos ossos gnáticos o que explica os danos ocorridos em cavidade bucal. Tais danos estão diretamente relacionados ao uso de bisfosfonatos devido alterações ósseas no processo de remodelação^{20, 47}.

Muitos autores evidenciam a região maxilar como a mais acometida devido a densidade óssea da maxila ser menos compacta, se tratando de um osso mais esponjoso^{1,4,6}. Em contrapartida, há quem diga que a região de mais acometimento da doença seja a região posterior de mandíbula e sua incidência sobre sexo feminino

por volta da sétima década de vida, devido o maior índice de doenças ósseas e de câncer de mama^{21,31,39}.

É muito importante que antes de iniciar o tratamento com bisfosfonato o paciente passe por uma anamnese criteriosa com o intuito de eliminar possíveis focos de infecções e cabe ao cirurgião dentista a responsabilidade de tratar todas as possíveis complicações para com o uso do medicamento, sendo elas, terapia periodontal, extrações e próteses mal adaptadas. Para que por fim o paciente inicie o uso do bisfosfonato com riscos mínimos de osteonecrose. E para aqueles pacientes que iniciaram o tratamento se faz necessário o monitoramento quanto a higiene bucal e os demais fatores de risco⁵.

É de extrema importância o acompanhamento periódico desses pacientes, sobretudo, quando se submetem a exodontias, pois o início da doença pode ser apenas a inflamação na região do alvéolo e em seguida evoluir para necroses, tanto em região alveolar como pode chegar ao estágio avançado da doença e não ficar restrito apenas em osso alveolar, mas se distribuir por toda região de maxila ou mandíbula. Isso se explica devido a menor quantidade de osteoclastos causada pelo uso do bisfosfonato, afetando assim a remodelação ossea³⁹.

Médicos e cientistas realizaram pesquisas nas quais relataram que a interrupção do uso do medicamento, com o intuito de cessar a osteonecrose induzida pelo fármaco, não demonstra eficácia no desaparecimento da necrose óssea, o que pode ser consequência da alta durabilidade dos efeitos da substância⁴⁸.

Existem duas fases do L-PRF, a polimérica onde pode ser obtido a membrana formada, essa mais utilizada para casos de cicatrização tecidual e a fase monomérica

onde ela ainda se apresenta em forma líquida para agregação ao material de enxerto, assumindo uma forma gelatinosa, mais utilizada para regeneração óssea^{44,46}.

O processo da coleta do soro deve ser feito com sucesso e agilidade para ser levado o quanto antes à centrifuga, pois o sangue inicia o processo de coagulação imediatamente ao ser coletado. Quando a retirada não é feita rapidamente, apenas um pequeno coágulo será formado, afetando diretamente na qualidade de material³⁰. Portanto, é muito importante o conhecimento das limitações, vantagens e desvantagens e principalmente, o protocolo de uso para conseguir êxito na técnica²⁷.

Em contrapartida ao sucesso do L-PRF, Jeong et al.⁴⁹(2014) relataram que fizeram a utilização do mesmo como tratamento de levantamento de seio seguido de implante e não obteve um bom resultado em se tratando de formação óssea na região do implante. Dori et al⁵⁰. (2007) utilizou uma amostra de 30 pacientes ao acaso, que foram estudados e avaliados pelo período de um ano e como resultado conclui que a utilização do L-PRF nestes pacientes alcançou índices insignificantes de regeneração óssea.

De acordo com os estudos e experiências clínicas de Choukroun et al¹⁶(2006) o L-PRF, por acelerar o processo de cicatrização fisiológica, possui um biomaterial com grande potencial de cura dentro de todas as exigências necessárias a serem consideradas. Porém, Duque et al⁴(2017) ressalta em seus estudos que o L-PRF como tratamento da osteonecrose estimulando reparo e cicatrização óssea é observada somente quando a doença atinge o estágio 2.

CONCLUSÃO

O L-PRF é um atual tratamento de escolha para casos de necrose dos ossos maxilares causada pelo uso de bisfosfonato no qual foi observado que, em se tratando das fibrinas ricas em plaquetas e leucócitos, há mais incidências positivas relacionadas ao uso do material do que negativas, concretizando assim, sucesso do tratamento proposto. É evidente a facilidade do tratamento e a rápida cicatrização tecidual obtida pela técnica e por se tratar de um material autólogo, elimina-se também o risco de infecções.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Barin LM, Pillusky FM, Pasini MM, Danesi CC. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura. Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo. 2016 mai-ago; 28(2): 126-34.
- 2- Ferreira Júnior CD, Casado PL, Barboza LSP. Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos na Odontologia. R. Periodontia, Belo Horizonte-MG. 2007 dez; 17(4): 24-30.
- 3- Gegler A, Cherubini A, Figueiredo MAZ, Yurgel LS, Azambuja AA. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. Rev Bras de Cancerologia 2006; 52(1): 25-31.
- 4- Duque MGB, Ribeiro AS, Burzlaff JB, Silveira VS, Tonietto L, Calcagnotto T. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonatos tratada com plasma rico em fibrina leucocitária: relato de caso. RFO, Passo Fundo. Set./dez. 2017; 22(3): 368-373.
- 5- Ribeiro GH, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grando LJ. Osteonecrose da mandíbula: revisão e atualização em etiologia e tratamento. Braz. J. Otorhinolaryngol. 2018; 84(1): 102-108.
- 6- Pereira FA, Pereira JC, Pereira CAA, Carvalho RWF, Antunes AA. Osteonecrose dos maxilares associadas a bisfosfonatos. Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço. 2009 out-nov-dez; 38(4): 283 - 286.
- 7- Coelho AI, Gomes PS, Fernandes MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte II: Linhas de Orientação na Consulta de Medicina Dentária. Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2010; 51(3): 185-191.
- 8- Rodan GA; Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. J Clin Invest. Jun 1996; 15;97(12): 2692-6.

- 9- Tardast A, Sjoman R, Loes S, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteomyelitis of the jaw in patients with bony exposure: prevention, a new way of thinking. *J Appl Oral Sci.* 2015; 23(3):310-4.
- 10- Soulaifa A. Almazrooa, BDS; Sook-Bin Woo, DMD. Osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos e não-bifosfonatos. *JADA.* 2011 mar/abril; 11(2): 34-46.
- 11- Santos LCS, Pereira RP, Gusmão JMR, Almeida ODS. Influência do uso de bisfosfonatos em pacientes submetidos a implantes dentários. *Rev Bahiana de Odont.* 2016 Mar; 7(1):22-30.
- 12- Durán C, Peña F, García R, López J. The role of Leucocyterich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *J Clin Exp Dent.* 2017; 9(8):1051-9.
- 13- Borges EAP. PRF: Aplicabilidade Clínica em Odontologia. Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico. Curitiba; 2016.
- 14- Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 mar; 101(3): 56-60.
- 15- Viana MVG, Carvalho MMM, Fialho PV, Cardoso LC, Lasso DMM, Moreyra CVA et al. Considerações clínicas sobre o uso do L-PRF na terapêutica de osteonecrose medicamentosa dos maxilares: relato de caso. *Braz. J. Hea. Rev.* 2019 jul/aug.; 2(4): 3318-3327.
- 16- Chaves RAC, Órfão AMA, Júnior WB, Queiroz TP, Faloni AP. Bisfosfonatos e denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. *ReBraM.* 2018; 21(2): 66-80.
- 17- Felgueiras JC. Bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares [monografia na internet]. Universidade Fernando Pessoa, Porto; 2008[acesso em 21 de novembro de 2019]. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1001/2/12051.pdf>.
- 18- Chuengue EKV, Rodrigues G. Osteonecrose dos maxilares em pacientes tratados com bisfosfonatos: uma patologia secundária. *Rev. Saberes.* 2018 jul/set; 8(2).
- 19- Ribeiro RC, Vitorino NS, Freitas PHL, Souza RCN. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos orais: relato de caso. *Rev Odontol UNESP, Araraquara.* 2011 set./out.; 40(5): 264-267.
- 20- Brozoski MA, Traina AA, Deboni MCZ, Marques MM, Naclério-Homem MG. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev. Bras. Reumatol.* 2012; 52(2): 260-70.
- 21- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Osso exposto induzido por bisfosfonatos (osteonecrose/osteopetrose) das mandíbulas: fatores de risco, reconhecimento, prevenção e tratamento. *J Oral Maxillofac Surg* 2005 Nov;63(11):1567- 75.
- 22- Santos PSS, Oliveira MA, Felix VB. Osteonecrose maxilofacial induzida por bisfosfonatos em indivíduos com osteoporose. *Rev Bras Ortop.* 2011;46(5):495-99.

- 23- 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 May;67(5 Suppl):2-12.
- 24- Leite GB, Sergio Motta, Louro R, Vivacqua CFPP, Motta SHG. Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos após instalação de implantes dentários – relato de dois casos. 2015 nov.-dez. *ImplantNews*; 12(6): 771-778.
- 25- Godinho JPS. Bisfosfonatos e a Osteointegração. Porto. Dissertação [Mestrado em Medicina Dentária] — Universidade Fernando Pessoa; 2011.
- 26- Rodrigues G, Fabris V, Mallman F, Rech CA, Carvalho RV, Rurchel GH. Fibrinas ricas em plaquetas, uma alternativa para regeneração tecidual: revisão de literatura. *J Oral Invest.* 2015; 4(2): 57-62.
- 27- Amaral RG, Dietrich L, Gontijo GR, Gontijo JMP, Costa MDMA. Benefícios da utilização da fibrina rica em plaquetas na implantodontia. *Rev de Odontol Contemp.* 2018 mai; 2(1): 37-50.
- 28- Choukroun J, Adda F, Shoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en parodontologie: le PRF. *Implantodontie* 2001; 42: 55-62.
- 29- Sousa EO, Botelho ACL, Duarte BT, Sessim C, Silva DG, Silva-Boghossian CM. *Braz J Periodontol.* 2017 dez; 27(4): 91-98.
- 30- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Mar; 101(3): e37-44.
- 31- Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, et al. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2017 Jan; 44(1): 67-82.
- 32- Cardoso ML, Lopes SM. Fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF). Diminuindo a morbidade em procedimentos de reconstruções teciduais orais. Nova Friburgo. Monografia [Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia] — Universidade Federal de Fluminense; 2015.
- 33- Mourão CFAB, Valiense H, Mourão NBMF, Maia MDC. Obtenção da fibrina rica em plaquetas injetável (i-PRF) e sua polimerização com enxerto ósseo: nota técnica. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2015 nov/dez; 42(6): 421-423.
- 34- Costa DS, Resende LDO, Assis LJ, Barros LC. Enucleação de cisto periapical e preenchimento com biomaterial e L-PRF: relato de caso. *Cent Un Anápolis. Unievangélica.* 2018.
- 35- Rosa CB, Garcia RR, Prado LF. Fibrina rica em plaquetas e leucócitos(L-PRF) , opção de tratamento para fechamento de comunicação buco-sinusal em paciente oncológico: relato de caso. *An Jorn Odontol de Anápolis.* 2019 Jun; 171-174.
- 36- Mallmann F. Lago PEW, Della Bona A. Uso de fibrina rica em plaqueta (PRF) no tratamento de perfurações da membrana sinusal. *Full Dent. Sci.* 2013; 5(17):59-66.

- 37- Caetano AS, Bizelli VF, Moraes Júnior EF. Aumento vertical em região posterior de mandíbula com regeneração óssea guiada (ROG) associado ao uso do L-PRF: relato de caso. *Rev Odontol UNESP*. 2018; 47(N Especial):86.
- 38- O’Carrigan B, Wong MHF, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; Issue 10(4).
- 39- Izquierdo CM, Oliveira MG, Weber JBB. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura. *RFO*. 2011 set./dez.; 16(3): 347-352.
- 40- Dotto ML, Dotto AC. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos – revisão de literatura e relato de caso. *RFO*, 2011 maio/ago; 16(2): 229-233.
- 41- Moraes SLC, Afonso AMP, Santos AGS, Mattos RP, Oliveira MTF, Zanetta-Barbosa D, Duarte BG. Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. *Rev. bras. odontol.* 2013 jul/dez.; 70(2): 114-9.
- 42- Vilela-Carvalho LN, Tuany-Duarte N, Andrade-Figueiredo M, López-Ortega k. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: diagnóstico, tratamento e prevenção. *Rev. CES Odont* 2018; 31(2): 48-63.
- 43- Milani CM, Lobo M, Carrilho E, Souza JA, Machado MAN. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato: relato de caso. *Odonto* 2012; 20(39): 27-33.
- 44- Cortellini S, Castro AB, Temmerman A, Van Dessel J, Pinto N, Jacobs R, Quirynen M. Leucocyte- and platelet-rich fibrin block for bone augmentation procedure: A proof-of-concept study. *J Clin Periodontology*. 2018 may; 45(5): 624–634.
- 45- Stramandinoli-Zanicotti RT, Deliberador TM, Candido B, Hurczulack MV, Schussel JL, Torres-Pereira C et al. Implantes dentários em pacientes usuários de bifosfonatos: o risco de osteonecrose e perda dos implantes é real? Relato de três casos clínicos. *RSBO*. 2018 Jan-Jun;15(1):50-9.
- 46- Lacerda JCTL, Júnior ABCP, Macedo LM, Moreira LIR, Alves JFCS. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bisfosfonatos. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2017 jan./mar.; 17(1): 40-45. Disponível em: <http://www.revistacirurgiabmf.com/2017/01/Artigos/08ArtigocasoclinicoOsteonecrose.pdf> /1808-5210.
- 47- Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int. J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 44(5):568-85.
- 48- Poubel VLNP, Cruz DSM, Gil LF, Júnior NL, Claus JDP, Gil JN. Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.*, 2012 jan/mar; 12(1): 33-42.
- 49- Jeong SM, Lee CU, Son JS, Oh JH, Fang Y, Choi BH. Simultaneous sinus lift and implantation using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014 Sep;42(6):990-4.

50-. Dori F, Huszár T, Nikolidakis D, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intra-bony defects treated with a natural bone mineral and a collagen membrane. *Journal Periodontal*. 2007; 80(10): 1599-605.