

USO DE L-PRF COMO TRATAMENTO DE OSTEONECROSE ASSOCIADA A TERAPIAS COM BISFOSFONATOS: REVISÃO DE LITERATURA

Amanda Júlia de Moura Silva¹
Anabel Paola Dahmer Leichtweis¹
Mithellen Dayane de Oliveira Lira²

RESUMO

Introdução: A osteonecrose da mandíbula e maxila é uma região de necrose óssea que se forma quando é realizado a terapia com bisfosfonatos associado a fatores de risco. A fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF), é um agregado plaquetário autólogo que auxilia e promove uma melhor cicatrização de feridas, estimulando a reepitelização, a angiogênese e a produção de matriz extracelular, colaborando para formação de osso sadio após remoção do osso necrótico. **Objetivo:** Esse estudo analisa a real eficácia da intervenção cirúrgica com L-PRF no tratamento de pacientes que possuem osteonecrose da mandíbula e maxila ocasionada pelo uso de bisfosfonatos. **Materiais e métodos:** Os materiais e métodos envolveram a revisão de literatura de estudos relevantes que melhor discorriam sobre o assunto, com uma seleção criteriosa de artigos para análise. **Resultados:** Para alcançar os objetivos propostos, foi realizada uma revisão de literatura utilizando bases de dados confiáveis, sendo elas Pub Med, Google Acadêmico e BVS. Foram selecionados 13 estudos nos quais compõe os resultados deste trabalho, sendo 7 estudos de casos de controle, 5 revisões de literatura e 1 ensaio clínico randomizado. **Conclusão:** Conclui-se que o L-PRF é verdadeiramente eficaz no tratamento da osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos, podendo ser considerada uma alternativa a ser utilizada. Esse biomaterial apresenta propriedades que contribuem para uma melhor recomposição do osso, cicatrização do tecido e trazendo uma maior qualidade de vida ao paciente no pós-cirúrgico.

Palavras-chave: Bisfosfonatos, L-PRF, membrana, osteonecrose, tratamento.

¹ Graduandos (as) em Odontologia, Disciplina TCC II. Centro Universitário Unifacvest - Facvest

² Orientadora e professora do curso de Odontologia do Centro Universitário Unifacvest - Facvest

USE OF L-PRF AS A TREATMENT FOR OSTEONECROSIS ASSOCIATED WITH BIPHOSPHONATE THERAPIES: A LITERATURE REVIEW

Amanda Júlia de Moura Silva¹
Anabel Paola Dahmer Leichtweis¹
Mithellen Dayane de Oliveira Lira²

ABSTRACT

Introduction: Osteonecrosis of the jaw and maxilla is a region of bone necrosis that forms when bisphosphonate therapy is performed in association with risk factors. Platelet-rich fibrin and leukocyte-rich fibrin (L-PRF) is an autologous platelet aggregate that aids and promotes better wound healing, stimulating re-epithelialization, angiogenesis and production of extracellular matrix, contributing to the formation of healthy bone after removal of necrotic bone. **Objective:** This study analyzes the real efficacy of surgical intervention with L-PRF in the treatment of patients with osteonecrosis of the jaw and maxilla caused by the use of bisphosphonates. **Materials and methods:** The materials and methods involved a literature review of relevant studies that best discussed the subject, with a careful selection of articles for analysis. **Results:** To achieve the proposed objectives, a literature review was performed using reliable databases, namely PubMed, Google Scholar and BVS. Thirteen studies were selected to compose the results of this work, including 7 case-control studies, 5 literature reviews and 1 randomized clinical trial. **Conclusion:** It is concluded that L-PRF is truly effective in the treatment of osteonecrosis induced by the use of bisphosphonates, and can be considered an alternative to be used. This biomaterial has properties that may be contributing to better bone recomposition, tissue healing and bringing quality of life to the patient post-surgery.

Keywords: Bisphosphonates, L-PRF, membrane, osteonecrosis, treatment.

¹Graduating in Dentistry, Course TCC II. Unifacvest University Center – Facvest

² Advisor and professor of the Dentistry Course at Unifacvest University Center – Facvest

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	05
2. MATERIAIS E MÉTODO	07
2.1 Critérios de elegibilidade	07
2.1.1 Critérios de inclusão	07
2.1.2 Critérios de exclusão	07
3. REVISÃO DE LITERATURA	08
3.1 Bisfosfonatos	08
3.1.1 Composição	08
3.1.2 Mecanismos de ação	09
3.1.3 Complicações	09
3.2 Osteonecrose	09
3.2.1 Etiopatogenia	10
3.2.2 Sintomas	12
3.2.3 Classificações	12
3.2.4 Diagnóstico	13
3.3 L-PRF	16
3.3.1 Características	16
3.3.2 Protocolo de obtenção	17
3.3.3 Utilização	17
3.4 Uso de L-PRF no tratamento da osteonecrose	18
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS	24

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - exemplo de caso de osteonecrose em estágio 1 _____	13
Figura 2 - exemplo de caso de osteonecrose em estágio 2 _____	13
Figura 3 - exemplo de caso de osteonecrose em estágio 3 _____	13
Figura 4 - descrição de observação de radiografia panorâmica _____	15
Figura 5 - descrição de observação de radiografia intra-oral _____	15
Figura 6 - descrição de observação de tomografia computadorizada _____	15
Figura 7 - descrição de relato de caso de paciente com osteonecrose _____	18

1. INTRODUÇÃO

O uso de bisfosfonatos e anti reabsortivos vem sendo cada vez mais difundidos como opção para o tratamento de doenças como a osteoporose, doença de Paget e neoplasias malignas. Conforme estudo realizado em 2008, foram analisados 82 pacientes que utilizavam de bisfosfonatos como tratamento. Destes, 78 desenvolveram osteonecrose, onde 94,9% utilizaram medicação endovenosa para tratamento de doenças malignas, 3,8% como intervenção na osteoporose e 1,3% para doença de Paget. Dos analisados, 46,2% manifestaram osteonecrose espontaneamente, enquanto os outros 53,8% apresentaram osteonecrose após intervenção cirúrgica (MONTE, FURTADO, 2023).

Os bisfosfonatos são encontrados em dois grupos, os nitrogenados (alendronato, pamidronato, ácido zoledrônico) e não nitrogenados (etidronato). A atividade desta medicação acontece através da atuação antiangiogênica e antiosteoclástica. A dinâmica dos não nitrogenados acontece diretamente sobre os osteoclastos, inibindo sua ação e reduzindo a reabsorção do osso, de forma dose-dependente, pela apoptose dos osteoclastos e simultaneamente a formação dos osteoblastos. E respectivamente, a influência dos nitrogenados se dá sobre os osteoblastos e fibroblastos, responsáveis pela formação e regeneração óssea (SPEZZIA, 2019).

A prescrição e aplicação destes medicamentos é viabilizada com a finalidade de trazer melhor qualidade de vida aos pacientes que sofrem de condições ósseas. A associação destes fármacos de forma prolongada ou crônica, por via endovenosa, com procedimentos cirúrgicos odontológicos além de traumas, tem grande influência na formação da osteonecrose, mesmo esta, ainda tendo etiopatogenia inconsistente (IZQUIERDO, OLIVEIRA, WEBER, 2011).

Para Barbosa, Albuquerque, Amorim (2020) a osteonecrose, no início de sua formação pode se apresentar de forma indolor e sem aparência perceptível radiograficamente. Quando há maior disseminação, apresenta rugosidade nos tecidos moles que possuem contato com a região necrótica, podendo causar infecções suplementares. Em condições avançadas, possui potencial altamente doloroso, com áreas de parestesia.

Com o avanço terapêutico, há a possibilidades de intervenções mais eficazes. Dentre as principais características destacadas, o uso de L-PRF, concentrado de plasma rico em fibrina e leucócitos. Apresenta-se como material autólogo e é extraído através de punção sanguínea venosa e centrifugada para obtenção do plasma, possuindo grande potencial

regenerativo e cicatrizante, devido a sua composição, apresentando também, menor chances de rejeição (COSTA, 2023).

Deste modo, o presente trabalho objetiva a revisão de literatura a fim de esclarecer o desenvolvimento da osteonecrose, e tratamento proposto através do uso de L-PRF, proporcionando maior conhecimento e viabilizando o uso da técnica para os cirurgiões dentistas.

2. MATERIAIS E MÉTODO

O presente trabalho se trata de uma Revisão de Literatura, onde a busca considerou apenas artigos científicos publicados em periódicos e foram utilizadas as bases de dados correspondentes a: Google acadêmico, Scielo, Biblioteca virtual em Saúde, Pubmed. As palavras utilizadas na busca foram: “Bisfosfonatos”, “L-PRF”, “Membrana”, “Osteonecrose” e “Tratamento”.

Os critérios de escolha utilizados na seleção dos estudos incluídos na revisão de literatura foram: a relevância do assunto para o tema, a relação do uso de bisfosfonatos no desenvolvimento da osteonecrose, os impactos da osteonecrose na vida do paciente, o uso de L-PRF como opção de tratamento em casos de osteonecrose, as vantagens do uso do L-PRF.

2.1 Critérios de elegibilidade

2.1.1 Critérios de inclusão

Artigos publicados nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola completos;
Artigos originais, revisões de literatura, relatos de caso e ensaios clínicos.

2.1.2 Critérios de exclusão

Artigos pagos;
Artigos em outras línguas sem ser portuguesa, inglesa e espanhola;
Artigos que envolviam estudos em animais.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Bisfosfonatos (BFs)

Atualmente a presença e relevância dos medicamentos anti reabsortivos vem sendo cada vez mais evidente como opção de tratamento para doenças ósseas, visando a estabilização da perda óssea, devido a inibição osteoclástica fornecida, diminuição da propensão de fraturas de grandes ossos, sendo eficiente nas condições como osteogênese imperfeita, doença de Paget, e ainda, como auxílio em condições oncológicas, podendo ser por metástase óssea, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo, carcinomas de mama, próstata, pulmão e rim. O Alendronato de sódio e o ácido zoledrônico têm sido amplamente utilizados com predileção, tendo como vias disponíveis para utilização as vias oral e intravenosa (SANTOS *et al.*, 2020; SPEZZIA, 2019).

3.1.1 Composição

Segundo Monte, Furtado (2023); Santos *et al.*, (2021); Spezzia (2019); Teixeira, Moreira (2011); os BFs (bisfosfonatos) integram uma classe de substâncias química com um átomo de carbono na cadeia central ligado a um grupo hidroxila, permitindo ligação com o cálcio, exibem uma ligação P-C-P (fósforo-carbono-fósforo), responsável por exercer direta ligação com a hidroxiapatita, onde a cadeia R1, curta, é encarregada pelas propriedades químicas e farmacocinéticas, possibilitando que os fosfonatos se unam aos ossos e a hidroxila ligada ao carbono central realize melhor interação com a hidroxiapatita e ainda conferem alta afinidade ao tecido ósseo. Enquanto a cadeia R2, longa, é responsável por determinar o grau antirreabsortivo e o mecanismo de ação do fármaco. As duas cadeias exercem grande importância para a funcionalidade do medicamento. As drogas que possuem nitrogênio na cadeia lateral são mais fortes e a presença do carbono central possibilita uma maior resistência à destruição enzimática.

Os BFs podem ser encontrados como nitrogenados (alendronato, pamidronato, ácido zoledrônico, etc.) ou não nitrogenados (etidronato). Com relação a geração, possuem a primeira geração com os não nitrogenados (clodronato e etidronato). A segunda geração, dos nitrogenados engloba o pamidronato, alendronato e risedronato. E a terceira geração, a mais atual e utilizada principalmente em doenças com metástase, compreende o ácido zoledrônico (SPEZZIA, 2019). Os principais de escolha são o alendronato, utilizado por via oral, e com

predileção no tratamento da osteoporose. O pamidronato (90mg) e o zoledronato (4mg) são empregados através da via intravenosa e aplicados em protocolos distintos e não bem definidos (MONTE, FURTADO, 2023).

3.1.2 Mecanismos de ação

A classe dos BFs tem como mecanismos de ação as atividades antiangiogênica e antiosteoclástica, compreendem a inibição da reabsorção óssea através da inibição da ligação da citocina RANKL com o receptor RANK, gerando a decrescência da atividade remodeladora, através do bloqueio da diferenciação e ativação dos osteoclastos (presentes na matriz óssea, composta também por cálcio, fosfato e fibras colágenas) responsáveis pela remodelação, em locais com maior formação e reabsorção óssea, propiciando o aumento na mineralização da matriz. Ação antiangiogênica e apoptose osteoclástica. O fator dose-dependente é importante neste contexto por exercer atividade direta sobre a potencial funcionalidade e apoptose dos osteoclastos, concomitante a reabsorção óssea e ação osteoclástica formadora (SANTOS *et al.*, 2020; SANTOS *et al.*, 2021; SANTOS, OLIVEIRA, FELIX, 2011; SPEZZIA, 2019).

Os bisfosfonatos são químicos semelhantes ao pirofosfato, presente no organismo, que tem como função a inibição natural da reabsorção óssea. Contudo, a utilização deste elemento não se faz possível pela ligeira hidrólise enzimática (MONTE, FURTADO, 2023; SANTOS *et al.*, 2021).

3.1.3 Complicações

O uso de BFs tem tido um aumento significativo nos últimos anos e quando indicado corretamente, permite uma melhor qualidade de vida ao paciente. Contudo, a dose e tempo de tratamento com o uso desta medicação implicam no desenvolvimento de efeitos adversos e complicações, como úlceras, intolerância, falência renal, hipocalcemia, mialgia, inflamações oculares e com maior gravidade, a osteonecrose associada aos bisfosfonatos (OAB) (BEZERUSKA *et al.*, 2012; DORIGAN *et al.*, 2021).

3.2 Osteonecrose

A osteonecrose pode ser definida como uma região de manifestação óssea que sofre redução ou interrupção na vascularização, causadas pela presença de fator antiangiogênico,

ocasionando a necrose tecidual pela ausência de suprimento sanguíneo apropriado (RIBEIRO *et al.*, 2021; SANTOS *et al.*, 2020). A Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Bisfosfonatos, segundo Monte, Furtado (2023, p.6) “é considerada uma condição debilitante rara e grave”. Tem como característica a condição de exposição óssea sem cicatrização por mais de 8 semanas em pacientes com relato de uso anteriormente ou continuamente de agentes antiangiogênicos ou antirreabsortivos e que não tenham sido expostos a fatores de radiação nas regiões de cabeça e pescoço (MONTE, FURTADO, 2023).

No ano de 2003, 36 casos de exposição óssea dolorosa foram relatados. Que no ano de 2005 foram definidos como sendo osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos. Desde então, Marx 2003 atentou para o risco em potencial do desenvolvimento de uma epidemia (DORIGAN, *et al.*, 2021).

3.2.1 Etiopatogenia

A etiologia do desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares ainda não pode ser completamente definida. Alguns fatores e predileções podem ser evidenciados nos casos de desenvolvimento da condição citada, como a alteração na remodelação óssea, a ação antiangiogênica, que impede a formação de novos vasos sanguíneos e conseqüentemente, o transporte de novas células, traumas contínuos, imunidade suprimida, deficiência de vitamina D, presença de infecção e inflamação constantes, são condições associadas às causas estimulantes. Influindo de forma conjunta, algumas situações podem ser relatadas no aparecimento da condição em questão, como o uso de BF conjunto a outra medicação; classe, via de administração, tempo de uso; realização de procedimento odontológico invasivo. Contudo, a patogenia que levou a escolha do bisfosfonato não possui valor considerável no desenvolvimento da osteonecrose (SPEZZIA, 2019; VIOLA *et al.*, 2022).

Por outro lado, alguns fatores sistêmicos também estão interligados e colaboram com o desenvolvimento da osteonecrose induzida por bisfosfonatos, são eles: diabetes, insuficiência renal, anemia, tabagismo, alcoolismo, pacientes oncológicos, e coagulopatia. Os pacientes que apresentam ou possuem alguns desses fatores juntamente com o uso de bisfosfonatos, tendem a ter uma taxa maior de chance de promover essa osteonecrose (SPEZZIA, 2019).

O aparecimento da osteonecrose espontânea somente pelo uso de bisfosfonatos pode acontecer, mas a evidência deste fato é menos comum que o surgimento após a realização concomitante a procedimentos invasivos (SPEZZIA, 2019). Pacientes, se submetidos a

procedimentos cirúrgicos, têm uma probabilidade de 7 vezes mais desenvolver osteonecrose do que aqueles que fazem uso dos bisfosfonatos mas que não são submetidos a procedimentos cirúrgicos. Além disso, regiões com doenças inflamatórias ou infecciosas tendem a aumentar o risco de desenvolvimento da lesão (MOREIRA, 2017).

Ainda segundo Spezzia (2019); Viola, *et al.*, (2022) determinados fatores locais como a extração dentária, cirurgias que envolvam o tecido ósseo, sejam de origem periodontal ou periapical, para realização de enxertos ósseos ou instalação de implantes, trauma oriundo da má adaptação de próteses podem intensificar a formação da patologia. Isto porque nas condições de invasivas, quando gerada uma inflamação ou presença de infecção, é necessário que o organismo responda de forma a realizar a reparação e remodelação óssea, concomitante a veiculação do suprimento sanguíneo, onde em casos de usuários de BFs, estas condições não são possíveis, justamente pela ação medicamentosa. A vista disso, condições como traumas, hipovascularização, regeneração óssea e infecções, são capazes de gerar osteonecrose.

Conforme citado em Duque *et al.*, (2017) o potencial desenvolvimento de osteonecrose em pacientes que fazem o uso de bisfosfonatos via endovenosa é substancialmente maior do que em usuários da medicação por via oral. Santos, *et al.*, (2020) destaca ainda, que aplicações intravenosas mensais por um período maior que 3 anos gera uma probabilidade ainda maior neste potencial. E em Moreira (2017) encontra-se a afirmação da aplicação de forma endovenosa, tem uma chance de 0,8% a 12% de provocar a doença, enquanto feito o uso de forma oral, a probabilidade é menor ficando entre 0,09% a 0,04%.

De acordo com Bezeruska *et al.*, (2012) uma pesquisa realizada em 2006 através da análise dos prontuários de 14 pacientes, com o objetivo de analisar a formação da OAB, apontou que os usuários de BFs administrados via endovenosa corresponderam a 58%, por consumirem principalmente o ácido zoledrônico (BF por via endovenosa) e posteriormente o alendronato (BF de via oral) com 42%. A porcentagem deste último se explica pela prevalência da osteoporose nos casos de OAB e este ser o medicamento de escolha para o tratamento.

A osteonecrose dos maxilares é uma condição cabível de manifestação tanto nos ossos da mandíbula quanto da maxila. Todavia, a predileção e maior predominância encontra-se na mandíbula, com 65% dos casos, enquanto na maxila, apresenta-se com probabilidade de 26%. Já em ambas, a possibilidade é de 9% (SANTOS *et al.*, 2020).

3.2.2 Sintomas

Monte e Furtado (2023) afirmam que o osso em estado de necrose pode permanecer assintomático por longo período. Entretanto, devido a presença de inflamação em tecidos moles, a sintomatologia dolorosa também pode ser evidenciada.

Além da presença de dor e exposição de osso necrótico, é possível também identificar mobilidade dental sem ter nenhuma relação com algum tipo de doença periodontal, traumas dentais ou algum outro tipo de lesão, como edema, eritema, drenagem de secreção em boca, halitose, formação de sequestro ósseo, infecção no tecido mole, podendo estar presente também a osteomielite, fratura patológica e fistula sinusal (FILGUEIRA *et al.*, 2019; MONTE, FURTADO, 2023).

3.2.3 Classificações

No ano de 2004, Ruggiero, Mehrotra e Rosenberg estabeleceram uma classificação para a osteonecrose induzida por bisfosfonatos dividida em estágios, nas quais se baseiam em exposição e necrose óssea e também, relatos de dor. Os estágios são segmentados em: estágio 1, caracterizado pela ausência de dor mas com exposição de osso necrótico; estágio 2, apresenta exposição e necrose óssea com presença de dor e infecção; estágio 3, exibe um tecido ósseo necrótico exposto em pacientes com dor, infecção, fratura patológica, fistula extraoral e fistula sinusal (FILGUEIRA *et al.*, 2019).

Entretanto, no ano de 2014, a AAOMS atualizou os dados desta classificação. Com isso, adicionaram mais 2 estágios da osteonecrose induzida por bisfosfonatos, que são eles: estágio em risco, que possui ausência de osso necrótico aparente em pacientes que tenham feito terapia medicamento com bisfosfonatos orais ou intravenosos, sem qualquer sinal de dor; estágio 0, este não apresenta nenhum sinal clínico de osso necrótico, mas já apresenta achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e alguns sintomas (DORIGAN *et al.*, 2021).



Figura 1 - exemplo de caso de osteonecrose em estágio 1.

Fonte: Dorigan *et al.*, (2021).



Figura 2 - exemplo de caso de osteonecrose em estágio 2.

Fonte: Dorigan *et al.*, (2021).



Figura 3 - exemplo de caso de osteonecrose em estágio 3.

Fonte: Dorigan *et al.*, (2021).

3.2.4 Diagnóstico

Em detrimento das várias manifestações e implicações, o diagnóstico correto da osteonecrose deve ser priorizado. Em fases iniciais, a patologia pode ser facilmente confundida com outras condições clínicas e radiográficas como periodontite e disfunção temporomandibular, as quais ocasionam sinais e sintomas semelhantes (RIBEIRO *et al.*, 2021).

De acordo com Ribeiro *et al.*, (2021) durante a anamnese deve-se ponderar as informações fornecidas pelo paciente, que dizem respeito à condição de saúde dos anos anteriores, história patológica, tratamentos aos quais possa ter sido submetido, histórico da utilização de fármacos. Além de sintomas relatados pelo pacientes, que pode se enquadrar como assintomático, ou de outro modo, com presença de queixa dolorosa e indicação de infecção.

Pacientes que possuam histórico de utilização de medicações de efeito antirreabsortivo ou antiangiogênico, presença de exposição óssea ou fistula intra ou extraoral cabíveis de sondagem nos maxilares, a qual não teve cicatrização há mais de 8 semanas, sem antecedente de radioterapia ou aparição de qualquer metástase nos maxilares, é um possível acometido de osteonecrose (RIBEIRO *et al.*, 2021).

Monte e Furtado (2023) determinam que o exame clínico é o preferencial para o diagnóstico da osteonecrose, contudo, afirma que o exame radiográfico é essencial para diagnosticar a doença em estágios iniciais e determinar a extensão da lesão óssea. Radiografias intra-orais, panorâmicas e tomografias são mais utilizadas e são capazes de identificar a presença de rarefação óssea, lesões escleróticas, lucência, reação periosteal e formação de sequestro ósseo. Em circunstâncias iniciais, o osso apresenta-se sem anormalidades, todavia, em casos avançados, pode-se identificar a mistura de esclerose óssea e rarefação. A evidência de sequestro ósseo é mais comumente encontrada na região da mandíbula, revelando-se como ilhas radiopacas em regiões radiolúcidas.

Em casos onde o reconhecimento da condição não fica devidamente esclarecido, é vantajoso a investigação através de ressonância magnética ou medicina nuclear, que compreendem exames mais completos (MONTE, FURTADO, 2023).

As radiografias panorâmica (Figura 4) e intra-oral (Figura 5) são amplamente indicadas e utilizadas por possuírem boa qualidade das características determinantes que devem ser observadas para descrição da osteonecrose, além de possuírem baixo custo e fácil acesso. Em casos de maior complexidade na identificação da condição, a tomografia computadorizada (Figura 6) pode ser sugerida (MONTE, FURTADO, 2023).

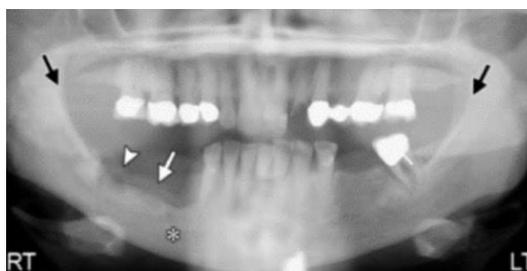


Figura 4 - Nesta radiografia panorâmica, observa-se a reabsorção óssea alveolar na região posterior direita, onde há a ausência de elementos (indicada pelas setas brancas). Além da discrepância na cortical óssea do lado direito em comparação ao lado esquerdo (indicada pelas setas pretas).

Fonte: Monte e Furtado (2023).



Figura 5 - Na radiografia intra-oral, há o perceptível espessamento da lâmina dura no segundo pré-molar superior.

Fonte: Monte e Furtado (2023).

A tomografia computadorizada do tipo cone-beam permite a visualização de forma tridimensional com feixe cônico, facilitando a observação com mais precisão e detalhes (MONTE; FURTADO 2023). Conforme descrevem Monte e Furtado (2023, p. 9) “permite a reprodução de imagens tridimensionais do osso esponjoso e cortical envolvidos e identifica regiões osteoescleróticas e osteolíticas, podendo também avaliar sequestro, reação do osso periosteal e a integridade das estruturas vitais adjacentes”.



Figura 6 - Tomografia computadorizada de mandíbula, apresentando região com sequestro ósseo.

Fonte: Monte e Furtado (2023).

3.3 L-PRF

O L-PRF compreende um biomaterial autólogo estável e resistente de segunda geração de agregados plaquetários, que entende uma matriz de fibrina em uma estrutura tetramolecular com um agrupamento de plaquetas, leucócitos, proteínas plasmáticas (citocinas e fatores de crescimento) e células tronco circulantes . Foi desenvolvido na França por Choukroun. No primeiro momento, foi utilizado com o intuito de proporcionar cicatrização de feridas em diabéticos ou em lesões provenientes de queimaduras. Atualmente, a utilização do L-PRF ganha cada vez mais ênfase tanto em meio médico, quanto odontológico, por sua fácil obtenção e características benéficas e eficientes (COSTA, GOMES, 2022; MARTINS, 2022; VIDAL, 2021).

3.3.1 Características

Conforme descrito em Costa e Gomes (2022); Vidal (2021), o L-PRF tem como atributos o propiciamento da hemostasia, manejo no processo inflamatório local e a aceleração da cicatrização pelo desenvolvimento da neovascularização e quase completa ausência de eventuais infecções, proporcionando ao paciente um melhor, mais rápido e seguro processo de pós-operatório, isto devido às particularidades dos componentes presentes.

Em 1974, Ross e colaboradores afirmaram que as plaquetas, quando isoladas do sangue, possuem grande presença de fatores de crescimento (FCs). Os FCs estão contidos nos grânulos alfa das plaquetas e incentivam a multiplicação celular, remodelação óssea e angiogênese. Desta forma, as plaquetas são as principais responsáveis no progresso da cicatrização, por sua coagulação e liberação de Fatores de crescimento. Assim como nas plaquetas, também é possível encontrar fatores de crescimento, como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) por exemplo, fatores de coagulação, citocinas, propriedades imunológicas e antibacterianas nos leucócitos. A matriz de fibrina é considerada uma estrutura sólida, não favorecendo a dissolução imediata após sua aplicação. Possui forma ativa da molécula plasmática fibrinogênio e é responsável por captar células estaminais, após a formação da inflamação, gerada pelos neutrófilos, macrófagos M1, linfócitos T (fase inicial) e macrófagos M2 (fase tardia) (COSTA, 2023; COSTA, GOMES, 2022; MARTINS, 2022; VIDAL, 2021; VIOLA *et al.*, 2022).

3.3.2 Protocolo de obtenção

Para obtenção do L-PRF, é necessário que o profissional realize a coleta de uma amostra sanguínea sem anticoagulante, podendo ser em um recipiente de vidro ou plástico com 9mL a 10mL. Esta etapa pode ser realizada no próprio consultório antes do procedimento cirúrgico (PINTO *et al.*, 2018; VIDAL, 2021).

De acordo com Barbosa, Albuquerque e Amorim (2020), depois da coleta da amostra de sangue, a mesma é colocada de imediato em uma centrífuga, podendo permanecer por 10 minutos a 3000 rpm ou por 12 minutos em 2700 rpm, assim vai acontecendo a coagulação deste material em camadas.

A ausência de anticoagulante permite uma ativação das plaquetas presentes no sangue coletado em contato com as paredes do tubo, o que gera a liberação da cascata de coagulação. Antes do fibrinogênio ser transformado em fibrina pela trombina circulante, ele fica concentrado na parte superior do tubo. Após, o coágulo de fibrina é obtido no meio do tubo, ficando entre os glóbulos vermelhos embaixo e o soro no topo (ALVES, JORGE, BORGES, 2022; VIDAL, 2021).

Em seguida, separa-se a L-PRF da porção de hemácias, sem a remoção total da porção vermelha para que essa porção leucocitária rica em leucócitos grandes seja integrada e assim podendo ser feita a condensação e modelação para aplicar no local de escolha do cirurgião-dentista. Logo após o preparo, o L-PRF é posicionado com bastante precisão no local e estabilizado com sutura reabsorvível (ALVES, JORGE, BORGES, 2022).

3.3.3 Utilização

Conforme apresentado em Vidal (2021), o L-PRF tem tido grande aumento indicativo em determinadas condições. Pode ser utilizada na implantodontia, exodontia, em casos que necessitem de enxerto de tecido mole ou tecido ósseo, no fechamento de comunicações oroantrais, ou ainda, no tratamento de condições osteonecróticas e osteorradiationecróticas.

Devido as suas boas capacidades de regeneração óssea, tecidual, neovascularização, estimulação de fatores quimiotáticos e matriz densa, ótima fixação e armazenamento de células, que são liberadas conforme há a sua absorção, o L-PRF é considerado boa escolha no tratamento de condições que levam a necrose óssea (VIDAL, 2021).

3.4 Uso do L-PRF no tratamento da osteonecrose

Sahin *et al.*, (2022) publicou um estudo realizado com 21 pacientes portadores de osteonecrose causada por uso de medicamentos antirreabsortivos, incluindo o ácido zoledrônico 4mg por mais de 3 anos, medicação pertencente ao grupo dos bisfosfonatos. Foram analisados dados demográficos, histórico de doenças, histórico farmacêutico, intervenção com o uso de bisfosfonatos (tipo de medicação, via de administração, tempo de uso, doença indicativa), tabagismo, diabetes. Os exames de escolha para um primeiro momento foram a radiografia panorâmica e a tomografia computadorizada de feixe cônico, para obtenção da extensão da lesão e melhor definição. O primeiro passo dado foi a interrupção da medicação bisfosfonato, para depois prescrever amoxicilina/ácido clavulânico 1000mg, metronidazol 500mg e digluconato de clorexidina 0,12% durante 1 semana de pré cirúrgico e 2 semanas de pós cirúrgico. Os procedimentos tiveram o uso do anestésico local cloridrato de articaína 4% com epinefrina 1:200.000.

Conforme descrito em Sahin *et al.*, (2022), a apresentação clínica com imagens (Figura 7) do caso de uma paciente do sexo feminino de 59 anos com câncer de mama metastático (estágio 2) e a presença de osteonecrose por medicamento na região mandibular.

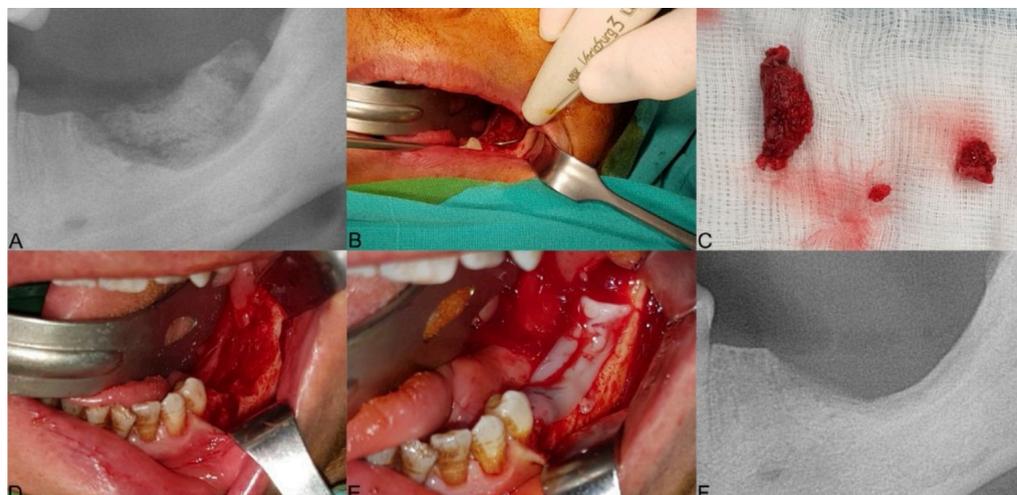


Figura 7 - (A) radiografia panorâmica evidencia região de sequestro ósseo no lado posterior esquerdo da mandíbula; (B) remoção do osso necrótico através da abordagem piezocirúrgica com uso de piezoelétrico ultrassônico; (C) remoção completa do osso necrótico; (D) a determinação das linhas de debridamento foram dadas pelo sangramento gerado pelo osso saudável; (E) a inserção da fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF) é feita na região onde há a necrose óssea em decorrência da osteonecrose, com a finalidade de favorecer a cicatrização dos tecidos duro e mole; (F) radiografia panorâmica realizada após 3 meses do procedimento cirúrgico.

Fonte: Sahin *et al.*, (2022).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O objetivo geral deste trabalho foi investigar a eficiência do uso de L-PRF no tratamento da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos. A instrumentalização da revisão de literatura se deu a partir da busca sobre as bases do PubMed, Google acadêmico, BVS e Scielo. Foram selecionados 12 artigos nos quais compõem resultados deste trabalho, sendo 5 revisões de literatura, 3 ensaios clínicos randomizados, 3 estudos transversais e 1 estudo de caso controle (conforme quadro 1 do apêndice). Os estudos apontaram na sua maioria que o uso de L-PRF no tratamento da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos é viável e traz benefícios, contudo, alguns autores pontuam sobre a necessidade de mais estudos clínicos para realmente validar esta nova terapia. Embora pacientes com osteonecrose causada pelo uso de bisfosfonatos tenham sua qualidade de vida impactada pela circunstância que a condição se apresenta, a utilização da membrana autóloga de fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) como opção de tratamento pode fornecer a este paciente um bom prognóstico.

Alrmali *et al.*, (2023) afirmaram, através do estudo randomizado que a utilização de agregados plaquetários autólogos, neste caso PRF trazem resultados positivos quanto a resposta dolorosa pós operatória e ótima cicatrização dos tecidos moles, e não apresentou recorrência de exposição óssea em nenhum caso dos pacientes com casos de MRONJ.

Em contrapartida, Blatt *et al.*, (2022) realizaram um estudo no qual teve como objetivo avaliar o concentrado de plaquetas autólogo (PRF) como possível aditivo na terapia cirúrgica para otimizar a vascularização e, subsequentemente, as taxas de resolução no tratamento da osteonecrose. Um estudo multicêntrico, prospectivo e não intervencionista foi conduzido, e todos os pacientes com MRONJ estágio I-III, submetidos à terapia antirreabsortiva para uma indicação oncológica, foram incluídos. A necrose foi tratada cirurgicamente sem e com a adição de um concentrado de plaquetas autólogo. Após 5, 14 e 42 dias de pós-operatório, foram avaliados a cicatrização da ferida, bem como o rebaixamento, a percepção da dor e a qualidade de vida relacionada à saúde bucal. Entre os 52 pacientes incluídos, o uso de PRF como um aditivo na terapia cirúrgica não demonstrou uma vantagem significativa para a cicatrização de feridas, redução da dor ou qualidade de vida.

No entanto, Guidice *et al.*, (2021) evidenciaram, após acompanhamento de caso clínico, que a aplicação da membrana de PRF, neste caso, após procedimento cirúrgico para

remoção do osso necrótico, propiciou ao paciente um melhor pós cirúrgico, com diminuição da sintomatologia dolorosa, exsudação e fístula, presentes antes da intervenção. Assim como o reparo do tecido gengival e epitelização, parâmetros que mantiveram-se bons mesmo após 4 meses. Desta forma, os autores concluíram que o uso de PRF mostrou-se eficaz no rápido controle da dor, infecção, cicatrização e formação de novos tecidos gengival e ósseo, fornecendo qualidade de vida ao paciente.

Zelinka *et al.*, (2020) analisaram a taxa de sucesso do tratamento cirúrgico de remoção de osso necrótico e utilização do L-PRF em pacientes que possuíam osteonecrose. Obteve-se bons resultados através deste meio de tratamento, contudo, observou-se que em casos em que foi possível a remoção completa do osso necrótico, a porcentagem de sucesso foi ainda mais satisfatória. Desta forma, os autores concluíram que o uso de PRF no tratamento da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos, principalmente nos estágios iniciais, apresentou características eficientes e seguras.

Mendes *et al.*, (2022) apontaram a eficiência do L-PRF na redução da contaminação, dor e edema pós-operatório, estimulando a formação e cicatrização de novos vasos e tecidos moles e duros. Desta forma, o artigo conclui que os benefícios do uso deste meio de tratamento, fazem-se presentes, principalmente quando o estadiamento da condição de osteonecrose encontra-se no estágio 2.

Mohandas *et al.*, (2024) comparam os resultados dos estudos realizados sobre o L-PRF no tratamento de casos de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos. Os autores observaram que o teste realizado em 17 pacientes, através da combinação de desbridamento cirúrgico, utilização de L-PRF juntamente com a terapia medicamentosa com antibióticos, a cicatrização completa da ferida aconteceu em 70% dos casos sem complicações. Desta forma, concluíram que o tratamento cirúrgico para a remoção do osso necrótico, associado ao uso da membrana de L-PRF apresentou bons resultados.

Ozalp *et al.*, (2021) apresentaram um estudo com 13 pacientes portadores de osteonecrose induzida por bisfosfonatos, onde 9 encontravam-se em estágio III e 4 em estágio II. Após procedimentos de curetagem, ressecção, osteotomia periférica para remoção de osso necrótico e aplicação do L-PRF, foi realizado um acompanhamento médio de 18 a 20 meses. Todos os pacientes com ressecção marginal e 6 dos 9 que se submeteram a SPO apresentaram cura completa, enquanto o restante de SPO e curetagem apresentaram cura incompleta.

Cano-Durán *et al.*, (2017) os autores apresentaram o L-PRF como opção eficaz para tratar a osteonecrose, contudo, uma maior taxa de eficiência pode ser observada quando aplicado juntamente a proteína morfogenética-2. Sobretudo, a existência de infecção ou o estágio em que o paciente encontra-se, podem influenciar no sucesso do tratamento. Desta forma, os autores acreditam que exista efetividade no uso de L-PRF como tratamento da osteonecrose, mas reiteram a necessidade de mais estudos clínicos para validar esta terapia.

Mijiritsky *et al.*, (2022) procuraram proporcionar mais informações sobre vantagens e desvantagens da aplicação de concentrados plaquetários autólogos no reparo de tecidos moles e duros. Os autores concluíram que devido a capacidade de desenvolvimento de fatores de crescimento, aumento da vascularização, o PRF e L-PRF são eficazes, melhorando a cicatrização pós-operatória. Entretanto, afirmam a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados para completa afirmação.

Parise *et al.*, (2022) através de um ensaio clínico, onde houveram resultados acima de 50% de eficácia em situações dos grupos de controle, prevenção e tratamento. E definiram o uso de L-PRF como uma opção segura, de baixo custo e eficaz principalmente nos grupos de prevenção e tratamento. No entanto, definem que mais estudos são necessários para afirmar que o L-PRF pode diminuir a incidência de osteonecrose após procedimentos cirúrgicos, como forma de prevenção.

Rusilas, Balciunaite, Zilinkas (2020) avaliaram a efetividade dos concentrados de plaquetas autólogas no tratamento da osteonecrose. Resultados promissores foram observados, após ser levado em consideração o estágio da condição, idade do paciente, terapia medicamentosa. Ainda assim, destacou-se a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados para avaliar a real eficácia do L-PRF no tratamento da osteonecrose de maxila e mandíbula.

Tenore *et al.*, (2020) compararam retrospectivamente 3 protocolos distintos de tratamento para a cura de osteonecrose induzida por bisfosfonatos. O primeiro foi o tratamento com antibioticoterapia, cirurgia, L-PRF e fotobiomodulação, o segundo foi realizado com antibioticoterapia e cirurgia e o último foi antibioticoterapia e fotobiomodulação. Foram usados 34 pacientes para o estudo, e várias variáveis clínicas e protocolos de tratamento foram analisados para determinar sua correlação com o resultado da cura em três e seis meses de acompanhamento. Os resultados mostraram que a combinação de

terapia com antibióticos, cirurgia, L-PRF e fotobiomodulação pode contribuir efetivamente para o tratamento do MRONJ.

Os estudos apresentados contribuem coletivamente para a compreensão do desenvolvimento da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos e enfatizam as vantagens e desvantagens da utilização de L-PRF como opção de tratamento para esta condição. Enfatizam os benefícios dos concentrados plaquetários autólogos na reparação dos tecidos moles e duros, tal como, na diminuição da dor e edema pós-cirúrgicos. Mesmo ainda sendo importante o desenvolvimento de mais estudos para conclusões ainda mais concretas sobre sua efetividade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo como prioridade o auxílio no restabelecimento da saúde bucal e geral dos pacientes, é necessário que o cirurgião dentista compreenda e evidencie as condições de saúde relatadas pelo paciente. Para que a melhor opção de intervenção e estabelecimento do tratamento em pacientes acometidos pela condição de necrose óssea ocasionada pelo uso de medicamentos como os bisfosfonatos, é importante que o cirurgião dentista compreenda a causa, sintomatologia e desenvolvimento da osteonecrose. Assim, o tratamento pode ser proposto de modo a trazer mais benefícios e qualidade de vida ao paciente. Desta forma, o L-PRF apresenta-se como uma alternativa válida e eficaz no tratamento da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos, permitindo um melhor e mais confortável pós-operatório e cicatrização dos tecidos nestas condições.

REFERÊNCIAS

- ALRMALI, A., et al.; **Prevention and management of drug-induced osteonecrosis of the jaws using platelet-rich fibrin: A clinical feasibility study.** Clinical and Experimental Dental Research, 9, 791–798. 2023.
- ALVES, B. A.; JORGE, B. L.; BORGES, L. A.; **L-PRF: Aplicação clínica na odontologia.** Centro Universitário Icesp, 2022.
- BARBOSA, I. M. G., ALBUQUERQUE, G. G., AMORIM, J. S., **L-PRF como tratamento de pacientes com osteonecrose: revisão de literatura.** Faculdades Cathedral, 2020.
- BEZERUSKA, C., et al.; **Osteonecroses maxilomandibulares relacionadas à utilização de bisfosfonatos.** Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac., Camaragibe v.12, n.1, p. 109-114, jan./mar. 2012.
- BLATT, S., et al., **Non-Interventional Prospective Observational Study of Platelet Rich Fibrin as a Therapy Adjunctive in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw.** J. Clin. Med. 2022.
- CÁNON-DURAN, J. A., et al., **The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ).** J Clin Exp Dent. 2017.
- COSTA, D. A.; **O uso da L-PRF na odontologia: uma revisão de literatura.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul, faculdade de odontologia, 2023.
- COSTA, M. O.; GOMES, A. V. S. F.; **Aplicação da fibrina rica em plaquetas e leucócitos na Odontologia.** Research, Society and Development, v. 11, n. 7, e36811730069, 2022.
- DORIGAN, M. C., et al.; **A osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos: uma revisão de literatura.** Research, Society and Development, v. 10, n. 16, e92101623466, 2021.
- DUQUE, M. G. B., et al.; **Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonatos tratada com plasma rico em fibrina leucocitária: relato de caso.** RFO, Passo Fundo, v. 22, n. 3, p. 368-373, set./dez. 2017.
- FILGUEIRA, S. L., et al.; **Manifestações clínicas da osteonecrose por medicamentos.** Revista científica multidisciplinar das faculdades São José- Ciência Atual, v12, n1, 2019.
- GIUDICE A, et al.; **Usefulness of advanced-platelet rich fibrin (A-PRF) and injectable-platelet rich fibrin (i-PRF) in the management of a massive medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A 5-years follow-up case report.** Indian J Dent Res 2020;5:813-8.

IZQUIERDO, A. D., OLIVEIRA, M. G, WEBER, J. B. B; **Terapêutica com bisfosfonatos: implicações nos pacientes odontológico-revisão da literatura**; RFO, Passo Fundo, v. 16, n. 3, p. 347-352, set./dez. 2011.

MARTINS, G. T., **As aplicações no L-PRF na cirurgia oral** Instituto Universitário Egas Moniz, 2022.

MENDES, V. de O.; TARGINO, F. S. S.; DE MACEDO, I. L.; DOS SANTOS, V. M. G. **Osteonecrose dos maxilares associado ao uso de Bisfosfonatos – revisão de literatura**. Brazilian Journal of Health Review, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 23458–23476, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n5-406.

MIJIRITSKY, E., et al.; **Autologous Platelet Concentrates (APCs) for Hard Tissue Regeneration in Oral Implantology, Sinus Floor Elevation, Peri-Implantitis, Socket Preservation, and Medication- Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Literature Review**. Biology 2022, 11, 1254.

MOHANDAS, R., et al.; **Efectividad de la fibrina rica en leucocitos y plaquetas en el tratamiento de osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos: Una revisión sistemática**. J Oral Res.2024; 13(1): 170-182, 2024.

MONTE, F. M. M., FURTADO, M. A. M.;**Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: uma revisão narrativa da literatura**. Research, Society and Development, v. 12, n. 4, e20812441166, 2023.

MOREIRA, R.; **Tratado de cirurgia bucomaxilofacial**. v1, editora Napoleão livros, 2017.

ÖZALP, O., et al., **Promising results of surgical management of advanced medication related osteonecrosis of the jaws using adjunctive leukocyte and platelet rich fibrin**. BMC Oral Health. 2021.

PARISE, G.K., et al.; **Efficacy of fibrin-rich platelets and leukocytes (L-PRF) in tissue repair in surgical oral procedures in patients using zoledronic acid—case—control study**. Oral Maxillofac Surg 27, 507–512 (2023).

PINTO, N. R., et al.; **Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study.**) Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study, Platelets, 29:5, 468-475, 2018.

RIBEIRO, B. A. L. M.; OLIVEIRA, D. B. de; SILVA, M. G.; SARAIVA, W. F.; JÚNIOR, P. M. S. R.; CASANOVAS, R. C. **Antirreabsortivos ósseos em pacientes odontológicos: noções de conduta para o cirurgião-dentista: uma revisão integrativa/ Bone antiresorptive drugs in dental patients: notions of conduct for dentists: an integrative review**. Brazilian Journal of Health Review, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 8744–8762, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n2-387.

RUSILAS, H., BALCIUNAITE, A., ZILINSKAS **Autologous platelet concentrates in treatment of medication related osteonecrosis of the jaw.** Stomatologija. Baltic Dental and Maxillofacial Journal, 21: 22-7, 2020

SAHIN, O., et al., **Abordagem combinada para o tratamento de estágios avançados de osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos.** Combined approach to treatment of advanced stages of medication-related osteonecrosis of the jaw patients. Braz J Otorhinolaryngol, 2022.

SANTOS, G. C., et al. **A química por trás dos medicamentos distribuídos pelo programa farmácia popular no Brasil: rotas sintéticas, relação estrutura-atividade e perspectivas futuras.** Quim. Nova, Vol. 44, No. 10, 1280-1299, 2021.

SANTOS, P. S. S., OLIVEIRA, M. A., FELIX, V. B.; **Osteonecrose maxilofacial induzida por bisfosfonatos em indivíduos com osteoporose.** Trabalho realizado na Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – São Paulo, SP, Brasil, 2011.

SANTOS, W. B., et al.; **Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso.** REAS/EJCH | V. 12 | e 2398, 2020.

SPEZZIA, S.; **Implicações odontológicas do emprego dos bisfosfonatos: osteonecrose no complexo ósseo maxilo-mandibular.** Revista ciências e odontologia, 2019.

TEIXEIRA, N. N. S., MOREIRA, G.; **Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia - revisão de literatura.** Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço, v.40, n 4, p. 214-217, outubro / novembro / dezembro, 2011.

TENORE, G., et al., **Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) Using Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) and Photobiomodulation: A Retrospective Study.** J. Clin. Med. 2020.

VIDAL, L. L., **Tratamento de osteonecrose dos maxilares associando ozonioterapia e fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF): revisão da literatura e relato de caso.** Trabalho de conclusão de curso apresentado ao departamento de odontologia da faculdade de ciências da saúde da Universidade de Brasília, 2021.

VIOLA, V. P., et al.; **Uso de fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) como tratamento adjuvante da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (OMAM): série de casos.** Departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia Oral, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo – Bauru – SP – Brasil, 2022.

ZELINKA, J., et al., **The use of platelet-rich fibrin in the surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: 40 patients prospective study.** Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2021.

