

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

L-PRF AS THE TREATMENT OF PATIENTS WITH OSTEONECROSIS: CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Alana Milena Honorato Silva*
Thayanara Silva Melo**

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (ONMRM) é caracterizada pela presença de osso necrótico exposto, sem história de radioterapia na área. Essa condição tem sido associada a dois grupos de medicamentos: antirreabsortivos e antiangiogênicos, utilizados frequentemente nos tratamentos de neoplasias malignas e osteoporoses. O objetivo do seguinte trabalho é conduzir uma revisão de literatura abordando os tipos de medicamentos antirreabsortivos, descrevendo os protocolos de tratamento e conduta, descrever sobre a membrana de L-PRF e relatar um caso clínico sobre membrana de L-PRF no tratamento de pacientes com ONMRM. Foi realizada uma revisão integrativa de literatura, a partir das bases de dados eletrônicas Medline via Pubmed, Scielo e LILACS. Foram incluídas publicações em língua portuguesa, espanhol e inglês que abordaram conceitos relevantes ao tema. Paciente do sexo feminino, 73 anos, portadora de prótese total mucoimplantada superior e desdentada parcial inferior, procurou atendimento para avaliação de uma lesão localizada na crista do rebordo alveolar na região em que estariam os dentes 34 e 35 com relato de sintomatologia dolorosa, odor fétido, sangramento provocado, constante infecção e evolução de 6 meses. O tratamento cirúrgico proposto foi conservador e sobre o leito ósseo foram colocadas membranas confeccionadas com plasma rico em fibrina leucocitária L-PRF, obtidas a partir de amostra de sangue coletada da própria paciente. Ressalta-se, portanto, que como relata no caso e em estudos que a remoção completa juntamente com a membrana de L-PRF se faz bastante eficaz no recobrimento da área afetada e na eliminação da dor.

Palavras-chave: Osteonecrose. Fibrina Rica em Plaquetas. Bisfosfonatos.

ABSTRACT

Drug-associated osteonecrosis of the jaws (OMRM) is characterized by the presence of exposed necrotic bone without a history of radiotherapy in the area. This condition has been associated with two groups of drugs: anti-resorptive and anti-angiogenic, frequently used in the treatment of malignant neoplasms and osteoporosis. The aim of the following work is to conduct a literature review addressing the types of antiresorptive drugs, describing the treatment and management protocols, describe

*Graduanda em Odontologia; UNIFACOL; alanamilena1999@hotmail.com

**Docente do núcleo de saúde; UNIFACOL; thayanara.melo@unifacol.com.br

about the L-PRF membrane and report a clinical case about the L-PRF membrane in the treatment of patients with OMMR. An integrative literature review was carried out using Medline electronic databases via Pubmed, Scielo and LILACS. Publications in Portuguese, Spanish and English that addressed concepts relevant to the topic were included. A 73-year-old female patient, with an upper mucoimplanted total denture and lower partial edentulousness, sought care to assess a lesion located on the crest of the alveolar ridge in the region where teeth 34 and 35 would be, with a report of painful symptoms, foul odor, provoked bleeding, constant infection and evolution of 6 months. The proposed surgical treatment was conservative and membranes made with plasma rich in leukocyte fibrin L-PRF, obtained from a blood sample collected from the patient, were placed on the bone bed. It is noteworthy, therefore, that, as reported in the case and in studies, complete removal together with the L-PRF membrane is quite effective in covering the affected area and in eliminating pain.

Keywords: Osteonecrosis. Fibrin Rich in Platelets. Bisphosphonates.

1 INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (ONMRM) é caracterizada pela presença de osso necrótico exposto, presente por um período mínimo de 8 semanas, sem história de radioterapia na área. Essa condição tem sido associada a dois grupos de medicamentos: antirreabsortivos e antiangiogênicos, utilizados frequentemente nos tratamentos de neoplasias malignas e osteoporoses (AKASHI *et al.*, 2017; FERNÁNDEZ *et al.*, 2018; MIGLIORATI, BRENNAN & PETERSON, 2019).

A ONMRM foi mencionada pela primeira vez na literatura médica e odontológica no ano de 2003 por Marx (MIGLIORATI, BRENNAN & PETERSON, 2019; GRISAR *et al.*, 2016). A partir do momento em que ela foi descoberta, os desenvolvimentos clínicos e pesquisas que estavam em andamento reivindicaram modificações no diagnóstico e no seu tratamento. Inicialmente a ONMRM foi associada aos bisfosfonatos. Contudo, nos estudos recentes vários outros medicamentos foram agregados ao desenvolvimento dessa complicação oral (MIGLIORATI, BRENNAN & PETERSON, 2019).

A ONMRM acomete pacientes idosos, e as extrações dentárias está associada ao principal fator desencadeante da doença. Podem ser assintomáticas por longos períodos. Porém é normal que essas lesões se tornem sintomáticas com a

inflamação dos tecidos circundantes. Os pacientes que apresentam essas lesões podem apresentar dor, edema da mucosa, eritema, mobilidade dentária, má oclusão, ulceração e pode apresentar sintomas de sensibilidade na área afetada entre outros (GRISAR *et al.*, 2016).

O tratamento conservador, como administração de antibióticos, enxaguatórios bucais e mínimo desbridamento das lesões, foram recomendadas pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons e American Society for Bone and Mineral Research. Entretanto, a intervenção cirúrgica é uma atitude a ser questionada nos dias de hoje, pois nem sempre é eficaz se tornando um método invasivo que, em alguns casos pode agravar a um quadro necrótico, devido aos traumas na área que foi tratada. Com isso, surgiram novas alternativas terapêuticas, como o uso de teriparatida, terapia a laser, uso de oxigênio hipervárico, ozonioterapia e a técnica mais nova com concentrado de plaquetas (Cano-Durán *et al.*, 2017).

O objetivo desse trabalho é conduzir uma revisão de literatura abordando os tipos de medicamentos antirreabsortivos, descrevendo os protocolos de tratamento e conduta, descrever sobre a membrana de L-PRF e relatar um caso clínico sobre membrana de L-PRF no tratamento de pacientes com osteonecrose.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O seguinte trabalho consiste em uma revisão de literatura e um caso clínico sobre L-PRF como tratamento de pacientes com osteonecrose. Foi realizada uma revisão integrativa de literatura, a partir das bases de dados eletrônicas Medline via Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe (LILACS). As seguintes palavras-chaves utilizadas: “Osteonecrose”, “Fibrina Rica em Plaquetas” e “Bisfosfonatos”. Foram incluídas publicações em língua portuguesa, espanhol e inglês que abordaram 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. Foi utilizado como critérios de exclusão: artigos com acesso restrito ou privado, aqueles que pelo título ou resumos demonstraram não ser úteis para esta pesquisa e ainda aqueles que apresentaram limitações no tema de escolha.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Fisiologia óssea

Segundo Junqueira e Carneiro (2017) o tecido ósseo é um tipo de tecido conjuntivo especializado que é desenvolvido por diversas células e uma matriz extracelular calcificado, chamada matriz óssea. As células do tecido ósseo são constituídas por: osteócitos, osteoblastos e osteoclastos.

O metabolismo ósseo é definido por duas atividades simultâneas e opostas, que são a de deposição (atividade osteoblástica) e de reabsorção óssea (atividade osteoclásticas). Enquanto na deposição óssea, os osteoblastos vão sintetizar uma matriz que pode sofrer mineralização primária após um longo processo de mineralização secundária (SANTOS, OLIVEIRA & FELIX, 2011; RIBEIRO *et al.*, 2018).

A dinâmica da natureza do osso mostra-se em sua adaptação estrutural às doenças locais, forças mecânicas e a influência hormonal sistêmica. Entretanto, a renovação direta do osso é um resultado entre a atividade osteoblástica e osteoclástica (MALLYA & TETRADIS, 2018). Contudo, a osteonecrose é determinada como tecido ósseo não vital que resulta do rompimento do suprimento sanguíneo intraósseo. Assim, leva a danos tróficos do osso e à morte dos osteócitos e coincidentemente, da degeneração e destruição consecutivas da matriz óssea (BAST *et al.*, 2013).

3.2 Medicamentos antirreabsortivos

Os medicamentos antirreabsortivos, são usadas em doenças com aumento da reabsorção óssea, como tumores sólidos com metástases ósseas, doença de Paget, osteoporose, mieloma múltiplo ou hipercalcemia maligna (FONCEA *et al.*, 2020). Esses fármacos têm como função de promover a redução da reabsorção óssea, assim diminuindo a atividade dos osteoclastos. As principais drogas que se

destacam são os: bisfosfonatos (BPs) e os denosumabes (DMABs) (CHAVES, QUEIROZ & FALONI, 2018).

3.2.1 Bisfosfonatos

Desde 1960 os BFs vem sendo bastantes utilizados (BROZOSKI *et al.*, 2012). São fármacos análogos sintéticos presentes no organismo humano (RIBEIRO, *et al.*, 2018; CHAVES, QUEIROZ & FALONI, 2018). Vão atuar por meio de mecanismos de ação referente das atividades anti-osteoclástica e anti-angiogênicas (BROZOSKI *et al.*, 2012). Quando se trata da inibição da atividade osteoclástica associada as propriedades anti-angiogênicas, ocorre a diminuição da renovação e hipermineralização óssea (FIGUEIREDO, MEDEIROS & ORTEGA, 2021).

O uso dos BFs podem ser elas por via oral ou via intravenosa. Entretanto, os pacientes que sofrem de osteoporose usam principalmente a administração por vira oral. Em relação a via intravenosa, elas são bastantes utilizadas em pacientes que sofrem de metástases ósseas de tumor sólido (EGUIA, BAGAN, & CARDONA, 2020).

Quadro 1. Bisfosfonatos: indicações e via de administração.

Bisfosfonatos	Indicações	Via de administração
Alendronato	Osteoporose	Via oral
Risedronato	Osteoporose	Via oral
Ibandronato	Osteoporose	Via oral
Etidronato	Doença de Paget	Via oral
Pamidronato	Metástase óssea, mieloma múltiplo e hipercalemia maligna	Via intravenosa
Zoledronato	Metástase óssea, hipercalemia maligna, mieloma múltiplo	Via intravenosa

(Fonte: CHAVES *et al.*, 2018).

3.2.2 Denosumabes

O DMABs é um tipo de anticorpo monoclonal, que é associado ao ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL). Os DMABs apresentam um mecanismo de ação diferente dos BFs, que por si não vão apresentar toxicidade nos tecidos moles. Porém, eles estão relacionados também com a osteonecrose (ALLEGRA *et al.*, 2019). O bloqueio seletivo do ligante RANK dificulta a atividade e vai reduzir a sobrevivência da parte dos osteoclastos, ocasionando na redução da reabsorção óssea e no crescimento da densidade óssea (EGUIA, BAGAN & CARDONA, 2020).

Quadro 2. Os denosumabes, suas indicações e via de administração.

Denosumabes	Indicações	Via de administração
Prolia	Osteoporose	Via intravenosa
Xgeva	Hipercalemia maligna, metástases ósseas, mieloma múltiplo	Via intravenosa

(Fonte: CHAVES *et al.*, 2018).

3.3 Patogênese

De acordo com Martins *et al.*, (2009) a patogênese da ONMRM não se encontra totalmente clara, porém aparenta estar relacionada com algumas mudanças vasculares e da estrutura óssea provocadas pelos medicamentos antirreabsortivos. As teorias recomendadas envolvem a finalidade dos bisfosfonatos na supressão da remodelação óssea, infecção, inflamação, inibição da angiogênese e os resultados dos efeitos citotóxicos do bisfosfonatos em variados tipos de células (REID & CORNISH, 2012).

As ações do BFs em células epiteliais revelam que esses tipos de medicamentos vão interferir em relação a proliferação do epitélio de revestimento, com isso, apontando que os efeitos que os medicamentos apresentam sobre o tecido

epitelial pode ser induzido pela alteração do tecido e assim fazer parte da fisiopatologia da osteonecrose relacionadas aos bisfosfonatos (MARTINS *et al.*, 2009)

3.4 Fatores de riscos

Os fatores de risco da osteonecrose podem ser relacionados com: medicamentos, fatores sistêmicos como sexo e idade, fatores genéticos e fatores locais. Para os pacientes com osteonecrose, a realização da cirurgia dentoalveolar torna-se um fator de risco bastante comum, sendo a remoção dentária um fator predisponente comum, variando de 52% a 61%. Além disto, as infecções dentárias e doenças periodontais também são relacionadas como fatores de risco para o desenvolvimento da Osteonecrose (SANTOS, OLIVEIRA & FELIX, 2011).

É importante citar que o uso contínuo de corticosteroide que também é um fator de risco e ele ser associado ao uso do Bisfosfonato com mais de três anos, tende a apresentar um risco bem maior de desenvolvimento da osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos (ONBFs) e pode levar a perda de implantes por motivo de ter um índice de falha em prolongado prazo (SANTOS, OLIVEIRA & FELIX, 2011).

Os fatores de risco em relação aos medicamentos introduzem o que cada bisfosfonato inclui, como exemplo, o zoledronato é bem mais forte que o pamidronato. Com isso, quando é administrado o medicamento endovenoso pode ser dita que é um risco maior do que em relação ao uso administrado de forma oral (MARTINS *et al.*, 2009).

Quadro 3. Os estágios da ONMRM, apresentação clínica, condutas e tratamentos.

Estágio	Apresentação clínica	Conduta e tratamento
Em risco	Correm o risco de desenvolver a ONRM devido ao uso de medicamentos antirreabsortivo e antiangiogênico.	<ul style="list-style-type: none"> • Informar aos pacientes que tem probabilidade de desenvolver osteonecrose; • Orientação da higiene bucal;
Estágio 0	Sem exposição óssea.	<ul style="list-style-type: none"> • Orientação da higiene bucal;

		<ul style="list-style-type: none"> • Informar os riscos para o paciente; • Uso de antibióticos e analgésicos;
Estágio 1	Identifica-se pela exposição óssea, são assintomáticos e não apresentam indício de infecção.	<ul style="list-style-type: none"> • Orientação da higiene bucal; • Uso de enxaguantes bucais de ação antibacteriana. • Ter acompanhamento clínico trimestral; Uso de analgésicos
Estágio 2	Identifica-se pela exposição óssea, são especificamente sintomáticos e apresentam sinais de infecções.	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de enxaguantes bucais de ação bacteriana; • Analgésicos e antibióticos;
Estágio 3	Identifica-se pela exposição óssea, sintomática e com infecções. Decorre de fraturas patológicas, fístulas com comunicação nasal, fístula extrabucal e a osteólise no dorso do seio da maxila e na borda inferior da mandíbula.	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de enxaguantes bucais de ação bacteriana; • Analgésicos e antibióticos; • Desbridamento e ressecção cirurgica;

(Fonte: SANTOS *et al.*, 2011; BROZOSKI *et al.*, 2012; FONCEA *et al.*,2020;).

3.5 Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF)

Em meio a muitas alternativas para o tratamento da ONMRM, o concentrado de Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF) torna-se capaz de ser um dos tratamentos de escolha. É um material autólogo que possui a finalidade de acelerar e beneficiar a remodelação e a cicatrização fisiológica de tecidos duros e moles. É classificado como um concentrado plaquetário de segunda geração elaborada por Choukroun e outras equipes no ano de 2000, tendo em conta a coleta do mesmo sem

ser necessário qualquer produto anticoagulante ou químico, apenas o uso do sangue venoso centrifugado nos tubos de vidros secos (SOYDAN & UCKAN, 2014; BARBOSA, ALBUQUERQUE & AMORIM, 2020).

O L-PRF compõe por uma quantidade significativa de leucócitos, plaquetas e fibras. Procede secretando três tipos de citocinas pró-inflamatórias que apresentam como interleucina-1 beta, interleucina-6 e sobre o fator de necrose tumoral (FNT), além desses são secretados uma citocina anti-inflamatória (interleucemia-4) e um promotor de chave da angiogênese que é o fator de crescimento endotelial vascular (SOYDAN & UCKAN, 2014).

Segundo Karimi e Rockwell (2019) a utilização do L-PRF com esses tipos de tratamentos vai favorecer os métodos regenerativos incentivado pela solução natural do corpo às lesões. Com isso, ele vai liberar fatores de crescimento em um determinado tempo, sendo de 7 dias para a grande parte dos fatores de crescimento e 15 dias para outros tipos de fatores.

A quantidades de citocina plaquetária no L-PRF, estabelece uma circunstância significativa na concepção desse tipo de biomaterial, pois é importante mencionar que essas moléculas se mostram como mediadores da inflamação e do benefício terapêutica (DOHAN *et al.*, 2006).

3.6 Prevenção

A prevenção deve ser bastante criteriosa incluindo avaliação clínica oral do paciente antes de ser submetido a tratamentos com BFs, tendo acompanhamento odontológico periódico para eliminar prováveis fatores traumáticos e orientando sobre possíveis ricos de desenvolver Osteonecrose (COSTA *et al.*, 2019).

4 RELATO DE CASO

Mulher, leucoderma, 73 anos, portadora de prótese total mucoimplantada superior e desdentada parcial inferior, procurou atendimento com para avaliação de

lesão localizada na crista do rebordo alveolar na região em que estariam os dentes 34 e 35 com relato de sintomatologia dolorosa, odor fétido, sangramento provocado, constante infecção e evolução de 6 meses. Na anamnese, a paciente relatou uso de doses orais diárias de 10 mg de Alendronato de sódio, durante um período de 10 anos, para tratamento preventivo de osteoporose. Relata que a lesão teve início aproximadamente seis meses após exodontia dos dentes 34,35,36 e 37 (Figura 1 e 2). O exame de imagem tomográfico evidenciou lesão hipodensa, bem definida, delimitada por um fino halo hiperdenso, com expansão óssea, compatível com área de sequestro ósseo (Figura 3).

O tratamento cirúrgico proposto foi conservador, tendo indicação de ser realizado em regime ambulatorial, sob efeito de anestesia local com Cloridrato de Articaina 4% (DFL Indústria e Comércio S.A., Rio de Janeiro, Brasil) e sem uso de sedação. A anestesia local foi realizada por meio de bloqueio troncular dos nervos alveolar inferior e lingual. Em seguida, o tecido hiperplásico foi removido, na sequência foi removida a área de sequestro ósseo, por meio de curetagem e as adjacências da área com osteonecrose foram sauserizadas, por meio de instrumento rotatório com broca multilaminada 30.000 rpm e sob irrigação constante, até que as margens ósseas apresentassem sinal clínico de osso sadio (Figura 4). Sobre o leito ósseo foram colocadas membranas confeccionadas com plasma rico em fibrina leucocitária L-PRF, obtidas a partir de amostra de sangue coletada da própria paciente previamente à cirurgia, em seis tubos de 10 ml sem uso de anticoagulante.

As amostras foram centrifugadas imediatamente após a coleta, a 3.000 rpm por 12 minutos, conforme protocolo de ChouKroun. A sutura foi realizada sem tensão tecidual e em primeira intenção com pontos simples. A paciente recebeu orientações pós-operatória e foi prescrito o uso de: Amoxicilina (875 mg) associada à Clavulanato de potássio (125 mg), a cada 12 horas, por 14 dias, e analgésicos, com uso de 10 mg de Cetorolaco de trometamina, via sublingual, a cada 6 horas por 3 dias, e 4mg de Dexametasona, a cada 12 horas por 5 dias.

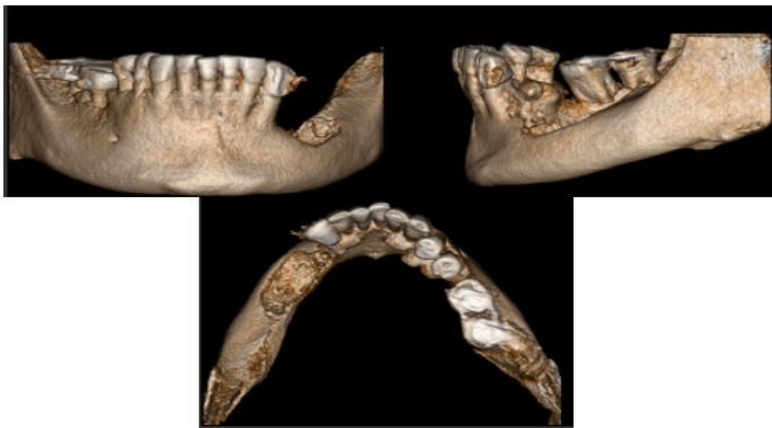
A avaliação pós-operatória de 30 dias evidenciou presença de mucosa normal recobrando a área operada, o que se manteve da mesma forma no controle clínico e tomográfico de 10 meses pós-operatório, caracterizando o sucesso da terapia empregada (Figura 5).

Fig 1. Aspecto clínico inicial da lesão.



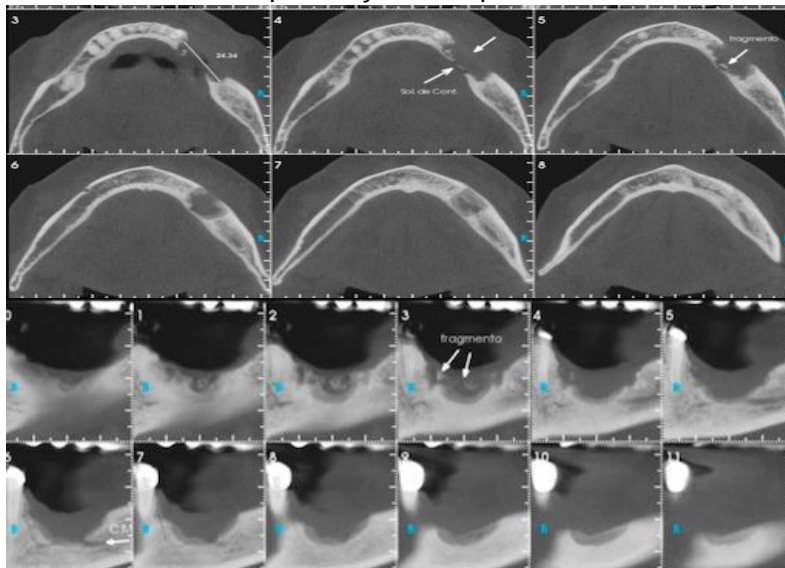
Fonte: Autor

Figura 2. Reconstrução 3D



Fonte: Autor

Figura 3. Tomografia Cone -Beam evidenciando nos cortes axial e sagital, áreas com ausência de trabéculas ósseas e presença de sequestro ósseo.



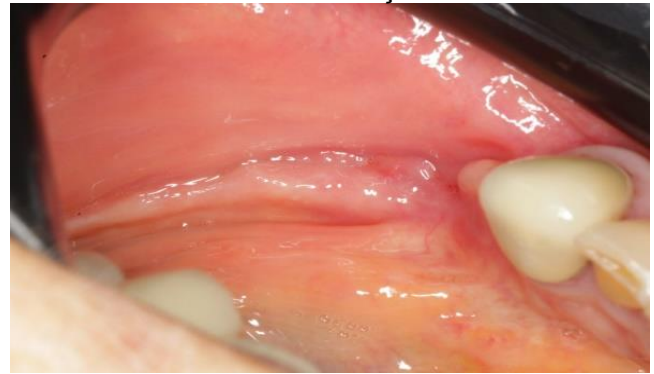
Fonte: Autor

Figurara 4. Remoção de tecido



Fonte: Autor

Figurara 5. Aspecto clínico após 30 dias da intervenção.



Fonte: Autor

5 DISCUSSÃO

No presente caso apresentado, o L-PRF apresentou bons resultados no tratamento da ONMRM. Segundo Duque *et al.* (2017) o sucesso desse tratamento do uso da membrana de L-PRF vai ser determinado pela razão desse tipo de material estimular a reparação do tecido ósseo e acelerar a cicatrização dos tecidos duros e moles. Os concentrados plaquetários desse tipo de biomaterial apresenta uma forma potencial regenerativa e separadas da parte do sangue periférico (KERHWALD *et al.*, '2021).

De acordo com os estudos de Kim *et al.* (2014) após o tratamento dos pacientes com a membrana de L-PRF 77% dos pacientes mostraram resposta completa, já 18% dos pacientes as respostas foram mais tardias e 6% não tiveram resposta. Já os 11 casos apresentados por Mourão *et al.* (2020) o L-PRF foi bastante eficiente para a eliminação da dor e do fechamento do tecido mole.

A ONMRM apresenta como uma desordem potencialmente grave, visto que é capaz de afetar a qualidade de vida desses indivíduos. A literatura descreve diferentes tratamentos para a osteonecrose dos maxilares, por isso é importante que faça uma conduta multidisciplinar com uma análise precisa das condições e possibilidades de vida dos pacientes (TENORE *et al.*, 2020).

De acordo com Martins *et al.* (2009) na maioria dos casos que foram relatados com ONMRM são em pacientes que fazem o uso de BFs endovenosos nos tratamentos oncológicos, isso ocorre pelo motivo de que o efeito relativo dos BFs

aplicados são maiores. No caso da paciente do presente trabalho, existia histórico do uso do medicamento Alendronato de sódio de 10mg por um período de 10 anos com o objetivo preventivo da osteoporose. Por esse motivo, tendo em vista que quando o paciente faz o uso dos BFs orais por um logo prazo de tempo eles podem apresentar um risco maior de desenvolver a ONMRM.

Foncea *et al.* (2020) afirma que em geral, os pacientes idosos são mais afetados, apresentando taxas que podem variar de 0,94% a 10% em diversos tipos de população com variados métodos medicamentosos.

Grisar *et al.* (2016) aponta que a ONMRM é capaz de manter assintomáticas por um tempo prolongado, porém quando os sinais e sintomas clínicos manifestam-se podem apresentar dor, eritema, mobilidade dentária, edema, trismo, disfagia e parestesia. A paciente do caso relatado apresentava sintomatologia dolorosa na região de mandíbula dos elementos 34 e 35, sangramento provocado e odor fético.

Em casos do estágio avançados da ONMRM a terapia a ser feita é a intervenção cirúrgica, onde apresenta como um tratamento mais invasivo que pode levar a uma deficiência na continuidade do tecido ósseo (VIANA *et al.*, 2019). Segundo Gonen & Asan (2017) as condutas recentes não indicam a intervenção cirúrgica agressiva, pois as consequências são inesperadas e são capazes de causar o avanço da doença. O caso do seguinte trabalho optou por uma conduta conservadora e a junção de um tratamento adjuvante que é o concentrado plaquetário.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ressalta-se, portanto, que não existe um tratamento padrão-ouro exclusivo para os casos de ONMRM. Entretanto, a primeira escolha a ser feita é de um tratamento que seja conservador. Como relata no caso e em estudos que a remoção completa juntamente com a membrana de L-PRF se faz bastante eficaz no recobrimento da área afetada e na eliminação da dor. Por isso, a L-PRF é usado nos dias de hoje em razão da sua facilidade no preparo, na aplicação e por ser um método com baixo custo.

REFERÊNCIAS

ALLEGRA, A; INNAO, V; PULVIRENTI, N; MUSOLINO, C. Antiresorptive agents and anti-angiogenesis drugs in the development of osteonecrosis of the jaw. **The Tohoku journal of experimental medicine**, v. 248, n. 1, p. 27-29, 2019.

AKASHI, M; WANIFUCHI, S; IWATA, E; TAKEDA, D; KUSUMOTO, J; FURUDOI, S; KOMOR, T. Differences between osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw. **Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature**, 2017.

BARBOSA, I. M. G; ALBUQUERQUE, G. G; AMORIM, J. S. L-PRF como tratamento de pacientes com osteonecrose. **Revista Cathedral**, v. 2, n. 1, 2020.

BAST, F; GROß, A; HECHT, L; SCHROM, T. Etiology and treatment of osteonecrosis of the mandible. **Contemporary Oncology**, v. 17, n. 3, p. 281, 2013.

BROZOSKI, M.A; TRAINA, A.P; DEBONI, M.C.Z; MARQUES, M.M; NACLÉRIO-HOMEM, M.G; Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev Bras Reumatol**; 52(2):260-270, 2012.

CANO-DURÁN, J.A; PEÑA-CARDELLES, J.F; ORTEGA-CONCEPCIÓN, D; PAREDES-RODRIGUES, V.M; GARCÍA-RIART, M; LÓPEZ-QUILE, J; The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). **Journal of clinical and experimental dentistry**, v. 9, n. 8, p. e1051, 2017.

CHAVES, R.A.C; QUEIROZ, T.P; FALONI, A.P.S; Bifosfonatos e Denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. **RebraM**, v. 21, n. 2, p. 66-80, 2018.

COSTA, L. L. R., MENDES, T. M., SANTOS, L. S., & MENDES, P. H. C. Análise do conhecimento e da conduta médica acerca da prevenção da osteonecrose dos maxilares pelo uso de bisfosfonatos. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, 17(1), 2019.

DOHAN, D. M; CHOUKROUN, J., DISS, A; DOHAN, S. L; DOHAN, A. J; MOUHYI, J; GOGLY, B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, 101(3), e45-e50, 2006.

DUQUE, M. G. B; RIBEIRO, A. S; BURZLAFF, J. B; SILVEIRA, V. S; TONIETTO, L; CALCAGNOTTO, T. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonatos tratada com plasma rico em fibrina leucocitária: relato de caso. **Revista da Faculdade de Odontologia-UPF**, 22(3), 2017.

EGUIA, A; BAGAN, L; CARDONA, F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, v. 25, n. 1, p. e71, 2020.

FERNÁNDEZ, E; PADILLA, P; REYES, C; LISBOA, D. Osteonecrosis mandibular relacionada con medicamentos: conceptos teóricos y prácticos actuales para el odontólogo general. **Odontología Vital** 29:19-32, 2018.

FIGUEIREDO, M. A; MEDEIROS, F. B; ORTEGA, K. L; Osteonecrosis of the jaw in a patient under treatment of osteoporosis with oral bisphosphonate. **Autopsy and Case Reports**, v. 11, 2021.

FONCEA, C; BISCHHOFFSHAUSEN, K.V; TEUBER, C; RAMÍREZ, H; GOÑI, I; SÁNCHEZ, C; RETAMAL, I.N; VARGAS, A. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo. **Revista médica de Chile**, v. 148, n. 7, p. 983-991, 2020.

GÖNEN, Z. B; YILMAZ ASAN, C. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw using platelet-rich fibrina. **Cranio®**, 35(5), 332-336, 2017.

GRISAR, M; SCHOL, M; SCHOENAERS, J; DORMAAR, T; COROPCIUC, R; POORTEN, V.V; POLITIS, C. Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 45, n. 12, p. 1592-1599, 2016.

JUNQUEIRA, L.C; CARNEIRO, J; Histologia básica. **13ª edição**. Rio de Janeiro, 2017.

KARIMI, K; ROCKWELL, H. The benefits of platelet-rich fibrin. **Facial Plastic Surgery Clinics**, v. 27, n. 3, p. 331-340, 2019.

KERHWALD, R; PETRONILHO, V. G; DE CASTRO, H. S; LIMA, F. F; GOTTARDO, V. D; QUEIROZ, P. M. Uso de fibrina rica em plaqueta em enxerto ósseo e implantes dentários. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e56510112210-e56510112210, 2021.

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. **British journal of oral and maxillofacial surgery**, 52(9), 854-859, 2014.

MALLYA, S. M; TETRADIS, S. Imaging of radiation-and medication-related osteonecrosis. **Radiologic Clinics of North America**, 56(1), 77, 2018.

MARTINS, M. A. T; GIGLIO, A. D; MARTINS, M. D; PAVESI, V; LASCALA, C. A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. **Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia**, v. 31, n. 1, p. 41-46, 2009.

MIGLIORATI, C.A; BRENNAN, M.T; PETERSON, D.E. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. **JNCI Monographs**, v. 2019, n. 53, p. Igz009, 2019.

MOURÃO, C. F. D. A. B; CALASANS-MAIA, M. D; DEL FABBRO, M; VIEIRA, F. L. D; DE MELLO MACHADO, R. C; CAPELLA, R; ALVES, G. G. The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series. **Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery**, 121(1), 84-89, 2020.

REID, I. R; CORNISH, J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 8, n. 2, p. 90-96, 2012.

RIBEIRO, G. H; CHRUN, E. S; DUTRA, K. L; DANIEL, F. I; GRANDO, L. J; Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, 84(1), 102-108, 2018.

SANTOS, P.S.D.S; OLIVEIRA, M.A; FELIX, V. B. Osteonecrose maxilofacial induzida por bisfosfonatos em indivíduos com osteoporose. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 46, n. 5, p. 495-499, 2011.

SOYDAN, S. S; UCKAN, S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 2, p. 322-326, 2014.

TENORE, G; ZIMBALATTI, A; ROCCHETTI, F; GRANIERO, F; GAGLIOTI, D; MOHSEN, A; ROMEO, U. Management of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) using leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) and photobiomodulation: a retrospective study. **Journal of Clinical Medicine**, 9(11), 3505, 2020.

VIANA, M. V. G; DE CARVALHO, M. M. M; FIALHO, P. V; CARDOSO, L. C; LASSO, D. M. M; MOREIRA, C. V. A; PADILHA, W. S. M. Considerações clínicas sobre o uso do L-PRF na terapêutica de osteonecrose medicamentosa dos maxilares: relato de caso. **Brazilian Journal of Health Review**, 2(4), 3318-3327, 2019.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me conduzido até aqui. Ele que tanto me abençoou até hoje e sem ele eu não seria nada.

Agradeço aos meus pais, Amaro Horácio e Marivânia Honorato que não mediram esforços para me ver feliz e realizada. Eles que fizeram tanto por mim e que se não fosse eles eu jamais conseguiria chegar até aqui. Gratidão eterna por ter ganhado vocês como meus pais, eu amo vocês demais. Devo tudo a vocês!

Agradeço a minha irmã, Aline Honorato que está ao meu lado a 22 anos sempre me apoiando e que sempre confiou em mim. Te amo!

Agradeço ao meu namorado, Luiz Adalberto por ter me dado total apoio e que nesses 3 anos juntos fez de tudo por mim. Obrigado por ter caminhado junto comigo nessa conquista, te amo.

Agradeço a minha orientadora, Prof Thayanara Melo por aceitar meu convite e confiar em mim. Obrigada por suas críticas construtivas que foram fundamentais para o andamento desse trabalho. Eternamente grata por todo apoio.

Agradeço a todos os professores que compartilharam seus conhecimentos durante toda graduação. Devo toda a minha gratidão a vocês.

Agradeço aos meus colegas de turma por todos os momentos vividos juntos durante esses 5 anos.

Agradeço a todos meus amigos e familiares que me apoiaram até hoje.