

UNIVERSIDADE SAGRADO CORAÇÃO

CICERA AMANDA ALVES ADRIANO

**USO DE FATORES DE CRESCIMENTO NO
TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OSTEONECROSE
MEDICAMENTOSA – REVISÃO DE LITERATURA**

BAURU
2016

CICERA AMANDA

**USO DE FATORES DE CRESCIMENTO NO
TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OSTEONECROSE
MEDICAMENTOSA – REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de Cirurgião-dentista, sob orientação da Profa. Dra. Camila Lopes Cardoso.

BAURU
2016

Adriano, Cicera Amanda Alves

A243u

Uso de fatores de crescimento no tratamento cirúrgico da osteonecrose medicamentosa – revisão de literatura /Cícera Amanda Alves Adriano. -- 2016.

19f.

Orientadora: Profa. Dra. Camila Lopes Cardoso.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade do Sagrado Coração – Bauru – SP.

1. Osteonecrose medicamentosa. 2. Fatores de crescimento. 3. Plasma rico em plaquetas. 4. Tratamento cirúrgico. I. Cardoso, Camila Lopes. II. Título.

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ata de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia de Cicera Amanda Alves Adriano.

Ao dia cinco de dezembro de dois mil e dezesseis, reuniu-se a banca examinadora do trabalho apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia de Cicera Amanda Alves Adriano intitulado: "**Uso de fatores de crescimento no tratamento cirúrgico da osteonecrose medicamentosa. Revisão de literatura**". Compuseram a banca examinadora os professores Dra. Camila Lopes Cardoso, Dra. Andréia Aparecida da Silva e Maria Flávia Milagre Rodrigues. Após a exposição oral, a candidata foi arguida pelos componentes da banca que se reuniram, e decidiram, aprovada, com a nota 10,0 a monografia. Para constar, fica redigida a presente Ata, que aprovada por todos os presentes, segue assinada pelo Orientador e pelos demais membros da banca.



Dra. Camila Lopes Cardoso (Orientadora)



Dra. Andréia Aparecida da Silva (Avaliador 1)



Maria Flávia Milagre Rodrigues (Avaliador 2)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus pela vida, por ter me dado força e saúde, pela sabedoria, por todas as minhas conquistas pessoais e profissionais, e por ter colocado em meu caminho pessoas tão especiais.

Aos meus pais por todos os esforços para garantir meus estudos e pelos ensinamentos de vida, aos meus irmãos Ângela e Sergio pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

A minha orientadora Prof^a. Dra. Camila Lopes Cardoso, pelo suporte, paciência, pelas suas correções, incentivos, por compartilhar de conhecimentos e material bibliográfico, pelo carinho e confiança em mim dispensados, dando-me total atenção, em todos os momentos em que necessitei.

A todos os amigos, minha segunda família, pelas palavras amigas nas horas difíceis, pelo auxílio nos trabalhos e dificuldades e principalmente por estarem comigo nesta caminhada tornando-a mais fácil e agradável.

A todos os professores por me proporcionar o conhecimento, educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a mim, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender.

Agradeço também aos meus Chefes Gesiane e Armando pela compreensão e apoio desde o início da graduação.

A esta universidade, seu corpo docente, direção, administração, em especial ao coordenador do curso, prof^o Fernando, pela disponibilidade, apoio e atenção sempre que precisei.

A todos que direto ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

RESUMO

A osteonecrose medicamentosa dos maxilares (OMM) é uma complicação bucal bastante discutida na última década e, o seu tratamento, ainda é um desafio. Diante de muitos casos de insucessos no seu tratamento, fatores de crescimento têm sido utilizados no intuito de melhorar o prognóstico dos casos de OMM. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre o uso de fatores de crescimento no tratamento cirúrgico das osteonecroses de origem medicamentosa (Bisfosfonatos e Denosumab). Os termos utilizados na pesquisa foram: “bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw” ou “medication-related osteonecrosis of the jaw”; “Denosumab”; associado aos termos: “surgical approach”; “surgical treatment”; “surgical management”; “platelet-rich plasma” e “leucocyte-rich” e “platelet-rich fibrin”. As fontes utilizadas para a pesquisa foram as bases de dados: Medline (Pubmed), Bireme, Lilacs, Scielo, no período de 2003-2016. Os artigos foram avaliados inicialmente pelo abstract. O critério de inclusão da seleção do artigo foi o artigo reportar estudo ou caso clínico de tratamento cirúrgico associado ao uso de fatores de crescimento nos casos de osteonecrose medicamentosa associada ao uso de Bisfosfonato e Denosumab. Foram incluídos na revisão de literatura somente 12 trabalhos, sendo apenas um artigo relacionado ao Denosumab. Através desta análise da literatura sobre os fatores de crescimento na terapêutica das OMM, a literatura apresenta uma alta taxa de sucesso quando os fatores de crescimento são utilizados na terapêutica cirúrgica. O plasma rico em plaquetas é a terapia adjuvante relacionada a fatores de crescimento mais frequentemente reportada na literatura e o tratamento da osteonecrose relacionada ao uso de Denosumab é pouco relatado na literatura, necessitando de novos estudos.

Palavras-chave: Osteonecrose medicamentosa. Tratamento cirúrgico. Plasma rico em plaquetas. Fatores de crescimento.

ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a fairly common oral complication in the last decade and its treatment is still a challenge. Faced with many cases of failure in its treatment, growth factors have been used in order to improve the prognosis of cases of MRONJ. The objective of this study was to review the literature on the use of growth factors in the surgical treatment of MRONJ (Bisphosphonates and Denosumab). The terms used in the research were: "bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw" or "medication-related osteonecrosis of the jaw"; "Denosumab"; associated with the terms: "surgical approach"; "Surgical treatment"; "Surgical management"; "Platelet-rich plasma" and "leucocyte-rich" and "platelet-rich fibrin". The sources used for the research were the databases: Medline (Pubmed), Bireme, Lilacs, Scielo, in the period of 2003-2016. The articles were initially evaluated by the abstract. The inclusion criterion of the article selection was the article report study or clinical case of surgical treatment associated to the use of growth factors in the cases of MRONJ with the use of Bisphosphonate and Denosumab. Only 12 papers were included in the literature review, being only one article related to Denosumab. Through this analysis of the literature on growth factors in MRONJ therapy, the literature presents a high success rate when growth factors are used in surgical therapy. Platelet-rich plasma is the most frequently reported adjuvant growth factor therapy in the literature and the treatment of MRONJ by Denosumab is poorly reported in the literature, requiring further studies.

Keywords: Medication-related osteonecrosis of the jaws. Surgical treatment. Platelet-rich plasma. Growth factors.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	07
2	OBJETIVO.....	10
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	11
4	RESULTADOS.....	12
5	DISCUSSÃO.....	14
6	CONCLUSÃO.....	17
	REFERÊNCIAS.....	18

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A osteonecrose medicamentosa, é uma complicação bucal descrita por Marx em 2003,¹ e era associada a apenas um grupo de medicamentos: os bisfosfonatos. Recentemente, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), realizou um encontro para atualização científica desta complicação, qual foi publicado por Ruggiero et al em 2014,² onde foi sugerido substituir o nome para Osteonecrose Medicamentosa, pois existem outros fármacos antireabsortivos e antiangiogênicos que causam também tal complicação.²

Os bisfosfonatos são drogas antireabsortivas utilizadas por via oral mais comumente para osteoporose e osteopenia e, menos frequentemente, nos casos da doença de Paget, e da osteogênese imperfeita. São administrados por via intravenosa em pacientes com câncer avançado, para controle de metástases ósseas, melhorando a qualidade de vida dos mesmos.¹⁻⁶

Recentemente, (2010) a FDA (Food and Drug Administration) aprovou uma nova classe de drogas chamada de Anticorpos Monoclonais. O Denosumab que é um agente antireabsortivo, existe como um anticorpo completamente humanizado contra RANKL e inibe a função dos osteoclastos e reabsorção óssea associada. É utilizada para o tratamento de osteoporose em mulheres pós-menopausa com alto risco de fraturas ósseas e para reduzir a fragilidade óssea ou sua perda em pacientes com câncer, porém, apesar desta droga ter um potencial semelhante aos bisfosfonatos, para desenvolver osteonecrose dos maxilares, o denosumab, inibidores de RANKL, não se ligam ao osso e os seus efeitos na remodelação óssea diminuem dentro de seis meses desde a interrupção do tratamento.²

Algumas condições clínicas podem ser confundidas com a osteonecrose medicamentosa dos maxilares, portanto os critérios de diagnóstico são: História atual ou pregressa de tratamento com medicamentos antireabsortivo ou antiangiogênico; Osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intra-oral ou extra-oral na região maxilofacial, que tem persistido por mais de 8 semanas; Ausência de história de radioterapia ou de metástases nos ossos maxilares.²

Frente aos aspectos clínicos a Osteonecrose, pode ser classificada em estádios. Atualmente, no estadiamento clínico com risco, são aqueles pacientes que foram tratados com bisfosfonatos orais ou intravenosos; no estágio 0 (zero) não há evidência clínica de osso necrótico, porém o paciente possui achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomatologia; no estágio 1 (um) há exposição de osso necrótico ou fístulas, no entanto não é relatado sintomas e nem evidência de infecção; no estágio 2 (dois) o paciente apresenta necrose óssea com exposição ou fístulas associadas com a infecção, evidenciando eritema e dor na região de osso exposto, com ou sem drenagem purulenta; no estágio 3 (três) a necrose óssea ou fístula se fazem presentes e estão associadas com dor e infecção e há presença de um ou mais sinais clínicos como: exposição e necrose óssea estendendo-se além da região do osso resultando em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação bucosinusal ou oronasal e osteólise.²

A estratégia de tratamento a ser abordada depende do estadiamento da osteonecrose medicamentosa, onde pacientes que fazem uso de bisfosfonato devem ser orientados quanto ao risco; aqueles que estão no estágio 0 devem ser prescritos antibióticos e analgésicos; pacientes no estadiamento 1 devem ser acompanhados clinicamente a cada 3 meses e verificar necessidade da continuação do uso da terapia com bisfosfonatos, além de prescrição enxaguatórios bucais antibacterianos; no estadiamento 2 o tratamento é sintomático com antibióticos e enxaguatórios bucais, controle da dor, debridamento cirúrgico para aliviar a irritação dos tecidos moles e controle da infecção; no estágio 3 o tratamento é parecido com o estadiamento anterior, porém, além do debridamento cirúrgico pode ser realizado ressecção como tratamento paliativo a longo prazo da infecção e da dor.²

Mas estas estratégias de tratamento sugeridas para OM, ainda não definem uma abordagem terapêutica consistente. Existe uma tendência de se tratar conservadoramente no momento inicial do seu diagnóstico.^{2,7-9} No entanto, a maioria dos casos são de maior envolvimento ósseo e sintomáticos, associados a infecções importantes, onde a abordagem cirúrgica tem sido amplamente recomendada para a manipulação destes casos, devido aos riscos de bacteremia e septicemia em pacientes imunocomprometidos bem como, a perda da qualidade de vida.^{2,7-9}

Diante disso, alternativas de tratamento estão sendo utilizadas com o objetivo de melhorar os índices de resolução dos casos de OM. Dentre essas terapias, o tratamento através de ressecção óssea combinada com fatores de crescimento têm apresentado resultados satisfatórios e promissores na cura desta complicação.^{7,9-11} O plasma rico em plaquetas (PRP) e o plasma rico em fibrina e leucócitos (LPRF) são fontes autólogas de fatores de crescimento, obtida através de um processo de centrifugação que produz uma concentração muito elevada de plaquetas humanas contendo vários fatores de crescimento os quais promovem o início da cicatrização nas feridas.¹⁰⁻¹⁷

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre o uso de fatores de crescimento no tratamento cirúrgico das osteonecroses de origem medicamentosa (Bisfosfonatos e Denosumab).

3 MATERIAL E MÉTODOS

A revisão de literatura foi realizada através da busca de trabalhos científicos que relataram o uso de fatores de crescimento no tratamento cirúrgico da osteonecrose medicamentosa associada aos Bisfosfonatos e Denosumab. Os termos utilizados na pesquisa foram: “bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw” ou “medication-related osteonecrosis of the jaw”; “Denosumab”; associado aos termos: “surgical approach”; “surgical treatment”; “surgical management”; “platelet-rich plasma” e “leucocyte-rich” e “platelet-rich fibrin”. As fontes utilizadas para a pesquisa foram as bases de dados: Medline (Pubmed), Bireme, Lilacs, Scielo, no período de 2003-2016. Os artigos foram avaliados inicialmente pelo abstract. O critério de inclusão da seleção do artigo foi o artigo reportar estudo ou caso clínico de tratamento cirúrgico associado ao uso de fatores de crescimento nos casos de osteonecrose medicamentosa associada ao uso de Bisfosfonato e Denosumab.

4 RESULTADOS

Os artigos científicos selecionados, segundo os critérios de inclusão, foram tabelados e as informações consideradas relevantes foram anotadas de acordo com os itens: **autor, ano, número de pacientes, estadiamento clínico, tipo de medicamento, tratamento cirúrgico, sucesso clínico, tempo de controle (meses)**. Foram incluídos na revisão de literatura somente 12 trabalhos, apresentados na tabela 1.

O critério de sucesso dos casos avaliados foi relacionado ao recobrimento da mucosa bucal.

Tabela 1. Número de pacientes, estadiamento clínico da osteonecrose, tipo de medicamento, resultados do tratamento cirúrgico e tempo de acompanhamento.

Autor, ano	Número de casos	Estadio	Medicamento	Tratamento Cirúrgico	Sucesso (%)	Controle (meses)
Maluf et al, 2016 ¹⁸	2	2	Denosumab	Ressecção óssea com e sem PRF	0	4-6
Del Fabbro et al, 2015 ¹⁹	177	1,2,3		Debridamento / Ressecção óssea com ou sem PRP e PRGF	91,6	3-78
Duarte et al, 2014 ²⁰	13	2	Alendronato Pamidronato Zolendronato	Ressecção óssea e PRP	53	NI
Longo et al, 2014 ²¹	49	1, 2, 3	Alendronato Pamidronato Zolendronato	Ressecção óssea com ou sem PRP	Com PRP 53% Sem PRP 94%	6 – 94
Martins et al, 2012 ²²	22	1, 2, 3	Alendronato Zolendronato	Ressecção óssea / PRP / Laserterapia	73	1 e 6
Curi et al, 2011 ⁹	25	1, 2, 3	Pamidronato Zolendronato	Ressecção óssea / PRP	80	36
Lee et al, 2011 ²³	13	0-3	Alendronato Zolendronato	Ressecção óssea / PRP / HBO	100	12-18
Cella et al, 2011 ²⁴	1	3	Alendronato Pamidronato	Ressecção óssea / Laserterapia / PRP	100	30
Antonin	1	NI	Alendronato Pamidronato Zolendro	Ressecção	100	12

i et al, 2010²⁵			nato	óssea e PRP e HBO		
Adornato et al, 2007²⁶	12	NI	PamidronatoZolendronato	Ressecção óssea / PRP	83,33	NI
Lee et al, 2007²⁷	2	NI	Alendronato	Ressecção óssea / PRP / HBO	100	> 9
Curi et al, 2007⁸	3	2, 3	Zolendronato	Ressecção óssea / PRP	100	6 - 8

*NI - não informado.

5 DISCUSSÃO

Ao longo dos anos, as osteonecroses dos maxilares demonstraram bastante preocupação ao cirurgião-dentista, diante da difícil resolução clínica desta complicação. Tanto as osteorradionecroses como as osteonecroses medicamentosas são abordadas de uma forma geral através de cirurgia de ressecção do osso afetado, sob antibioticoterapia e oxigenação hiperbárica na maioria dos casos. Nem sempre o tratamento cirúrgico resulta em sucesso clínico, pois depende da extensão, tipo de medicamento sistêmico utilizado, dose de radiação, tempo de tratamento, resposta individual, técnica cirúrgica e osso afetado. A mandíbula, osso mais afetado pelas osteonecroses, geralmente é mais resistente ao tratamento, diante de sua condição menos vascularizada e qualidade óssea mais compacta, a qual não favorece tanto ao reparo ósseo.

Na última década, a osteonecrose medicamentosa associada ao uso de bisfosfonatos (OMMBF) foi muito discutida na literatura. Revisões sistemáticas foram realizadas no intuito de avaliar qual melhor forma de abordagem frente à OMMBF e os estudos concluem que ainda não existe um protocolo definido de tratamento.^{2,21}

Diante da difícil resolução das OMMBF, terapias complementares tem sido descritas associadas à cirurgia, como uso de laserterapia e fatores de crescimento.^{8-10,19} A utilização de fatores de crescimento no intuito de melhorar a capacidade de reparo tecidual sempre foi considerada como uma terapêutica adjuvante em ortopedia.

O plasma rico em plaquetas (PRP) é um concentrado autólogo de plaquetas, que possibilita mais fatores de crescimento no processo de reparação tecidual, em especial na angiogênese.^{11,13,14,26} Estes fatores de crescimento recrutam células mesenquimais para o local da injúria e estimulam a proliferação celular. Na sequência, ocorre a diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos no local do tecido injuriado, resultando em matriz óssea. Nos tecidos moles, ocorre uma cicatrização acelerada devido a neovascularização.²⁶ O uso de PRP tem sido sugerido por muitos autores para melhorar a cicatrização, graças à ação de múltiplos fatores de crescimento que aumentam a vascularização do tecido, fator fundamental nas osteonecroses.^{11,13,14,26}

A utilização de plasma rico em plaquetas aliada ao tratamento cirúrgico das osteonecroses dos maxilares, na tentativa de melhorar o prognóstico, foi descrita pela primeira vez em 2007.⁸ Autores relataram 3 casos clínicos de OMMBF, tratados através de ressecção óssea marginal, associada ao PRP, com resolução completa de todos os casos, considerada pelo recobrimento total da mucosa sobre o osso afetado e ausência de sinais e sintomas clínicos.⁸

Em 2011, autores reportaram 80% de sucesso clínico, em 25 pacientes com OMMBF onde o PRP foi aplicado topicamente sobre toda cavidade óssea como terapia adjuvante.⁹ Os pacientes foram examinados semanalmente no pós-operatório, durante o primeiro mês, para avaliar a cicatrização da mucosa, deiscência da ferida, infecção, e dor. Avaliação clínica se deu até a cicatrização completa da mucosa. Os pacientes foram revisados em 2, 3, 6, 9 e 12 meses após a cirurgia e, em seguida, anualmente. Os autores concluíram que a ressecção óssea cirúrgica combinada com PRP é eficaz na maioria dos pacientes que apresentam OMMBF com estadios avançados.⁹ Na sequência, outros relatos foram descritos também com sucesso clínico.¹⁸⁻²⁷

No presente estudo, foram investigados resultados de trabalhos que apresentassem tratamento cirúrgico de osteonecroses medicamentosas, incluindo os Bisfosfonatos e o Denosumab, aliado ao uso de fatores de crescimento. Foram incluídos 12 trabalhos, os quais apresentaram informações relacionadas ao sucesso do tratamento.^{8,9,18-27}

Na avaliação dos trabalhos de osteonecrose medicamentosa, apenas um trabalho descreveu o tratamento de osteonecrose associada ao uso de Denosumab.¹⁸ Este medicamento tem sido utilizado desde 2010 com a mesma intenção dos Bisfosfonatos, que é a inibição de reabsorção óssea.² Entretanto, o mecanismo de ação de ambos os medicamentos são completamente diferentes. Os Bisfosfonatos atuam diretamente nos osteoclastos e permanecem no osso durante anos. Já o Denosumab, atua no sistema RANK/RANKL/OPG, sendo sua forma de inibição através da sinalização para inibir a osteoclastogênese. Diferentemente dos Bisfosfonatos, o Denosumab não permanece no tecido ósseo por muito tempo, portanto espera-se que haja menos casos de osteonecrose dos maxilares em pacientes que usam esse medicamento. Além disso, o prognóstico do tratamento da

osteonecrose associada ao Denosumab parece ser melhor, mas ainda não há evidências científicas que afirmam essa hipótese. Apesar dessa hipótese, foi descrito um trabalho apresentando insucesso na terapia da osteonecrose associada ao Denosumab quando utilizado plasma rico em fibrina e leucócitos (LPRF).¹⁸ Vale ressaltar que diante dos benefícios do Denosumab sobre o Bisfosfonato, existe uma tendência de desuso deste último medicamento.

Quando avaliamos os trabalhos aqui revisados, foi obtido mais de 80% de sucesso clínico na maioria dos trabalhos utilizando terapias complementares através do PRP com ou sem outras associações, sendo 5 trabalhos com sucesso total,^{8,23,24,25,27} e apenas um trabalho,¹⁸ já discutido acima, sem sucesso clínico. Os trabalhos que utilizaram PRP associado à sessões de oxigenação hiperbárica revelaram 100% de sucesso.^{23,25,27} Em outro estudo, quando a laserterapia foi realizada após a cirurgia combinada com PRP, houve melhor resultado clínico quando comparado aos grupos que utilizaram terapia farmacológica e terapia farmacológica e cirúrgica. A laserterapia foi realizada com um laser de diodo contínuo usando o modo pontual e contato, 6 J/cm². As aplicações foram realizadas no osso exposto e tecidos moles adjacentes.²²

Revisão sistemática, publicada em 2015, incluiu 18 estudos, os quais foram citados em nossa tabela de resultados.¹⁹ O estudo revelou que o PRP pode produzir um benefício significativo na redução da OMMBF e reduzir a recorrência de osteonecrose. A cura clínica foi observada em 91,6% dos 143 pacientes tratados. Entretanto, os autores sugerem cautela na interpretação dos resultados, devido ao baixo nível de evidência dos estudos incluídos e devido às amostras serem pequenas. Além disso, existem muitas limitações devido a heterogeneidade dos estudos com relação ao tipo de bisfosfonatos, indicação clínica, duração do tratamento, fatores desencadeantes, tipo de pesquisa, tempo de acompanhamento, detalhes do preparo do PRP e avaliação do sucesso do tratamento.¹⁹

6 CONCLUSÃO

Através desta análise da literatura sobre os fatores de crescimento na terapêutica das osteonecroses medicamentosas, podemos afirmar:

- O tratamento das osteonecroses muitas vezes é desafiador e, a literatura apresenta uma alta taxa de sucesso quando os fatores de crescimento são utilizados na terapêutica cirúrgica.
- O plasma rico em plaquetas é a terapia adjuvante relacionada a fatores de crescimento mais frequentemente reportada na literatura.
- O tratamento da osteonecrose relacionada ao uso de Denosumab é pouco relatado na literatura, necessitando de novos estudos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1115.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct;72(10):1938-56.
3. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone.* 2011; 49(1):2-19.
4. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1032-45.
5. Dominguez LJ, Di Bella G, Belvedere M, Barbagallo M. Physiology of the aging bone and mechanisms of action of bisphosphonates. *Biogerontology.* 2011;12(5):397-8.
6. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1117:209-57.
7. Bagán J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12:E336.
8. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Araújo SR, Feher O, dos Santos MO, Zardetto C. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: Report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(2):349-55.
9. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, Cardoso CL, dos Santos MO. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(9):2465-72.

10. Mont MA, Jones LC, Einhorn TA, Hungerford DS, Reddi AH. Osteonecrosis of the femoral head. Potential treatment with growth and differentiation factors. *Clin Orthop* 1998;355(suppl):S314.
11. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998; 85:638.
12. Dugrillon A, Eichler H, Kern S, Klüter H. Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002;31:615.
13. Schmitz JP, Hollinger JO. The biology of platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001;59:1119.
14. Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:489.
15. Freymiller EG. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62:1046.
16. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (plasma gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:229.
17. Plachokova AS, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: A systematic review. *Clin Oral Implants*. 2008;19:539.
18. Maluf G, Pinho MC, Cunha SRB, Santos PSS, Fregnani ER. Surgery combined with LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw: Case Report. *Brazilian Dental Journal*. 2016;27(3):353-358.
19. Del Fabbro M, Gallesio G, Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *European Journal of Cancer* 2015;51:62-7.
20. Duarte LFSM, dos Reis HB, Tucci R, Dib LL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: analysis of a case series at a dental school. *Spec Care Dentist* 34(2): 77-83, 2014.

21. Longo F, Guida A, Aversa C, Pavone E, Di Costanzo G, Ramaglia L, Ionna F. Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: personal experience and review of the literature. *Int J Dent*. 2014.
22. Martins MA, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tenis CA, Marques MM. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol*. 2012 Jan;48(1):79-84.
23. Lee CY, Pien FD, Suzuki JB. Identification and treatment of bisphosphonate-associated actinomycotic osteonecrosis of the jaws. *Implant Dent*. 2011 Oct;20(5):331-6.
24. Cella L, Oppici A, Arbasi M, Moretto M, Piepoli M, Vallisa D, et al. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head Face Med*. 2011.
25. Antonini F, Pereira CCS, Parente EV, Azambuja FG. Management of Osteonecrosis of the Jaws in Patients With History of Bisphosphonates Therapy . *The J of Craniofacial Surgery* 2010;21(6):1962-1966.
26. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc*. 2007;138:971.
27. Lee CY, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of 2 cases. *J Oral Implantol*. 2007;33:371.