

Uso de Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) como adjuvante na prevenção e tratamento da osteonecrose medicamentosa dos maxilares.

Jennifer Da Fonseca

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 1 de setembro de 2022

Jennifer Da Fonseca

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Uso de Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) como adjuvante na prevenção e tratamento da osteonecrose medicamentosa dos maxilares.

Trabalho realizado sob a Orientação de Professor Doutor Luís Monteiro

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Agradecimentos

Quero agradecer aos meus pais, Jacinta e Fausto, por me terem apoiado desde o início, por terem confiado em mim e dado carta branca para tudo quando decidi lançar-me nesta aventura, e por me terem ensinado a lutar sem nunca desistir. Sem vocês, nada disto seria possível, foram muitos sacrifícios. Serão sempre os meus pilares em cada etapa da minha vida, obrigado do fundo do coração, aliás, um obrigado não chega, espero alegrar-vos o coração com esta vitória que também é vossa. Amo-vos imenso.

Ao meu irmão Fabio, *aka* minha “Cokinha”, por me ensinares a dar valor as coisas simples e a dedicar-se ao que realmente gostamos na vida. Obrigado por seres o irmão que és. Estarei sempre aqui para ti e para seguir o teu próprio percurso ao teu lado, és o meu orgulho.

À minha avó Amélia, por me ter ensinado que sem trabalho não temos nada, a ser uma mulher independente com garra e a ser como ela, um coração mais aberto para o mundo. Obrigada por tudo, sem esquecer as nossas merendas às sextas-feiras à tarde em tua casa em que me alegraste sempre o coração com a tua linda energia. Amo-te muito minha avózinha.

Ao meu amor, companheiro de vida e também melhor amigo, Cédric, pelo apoio incondicional, por acreditares sempre em mim, por me fazeres a mulher mais feliz, por me demonstrares todos os dias o teu amor e carinho e por seres a extensão do meu braço direito. És outro pilar na minha vida. Um obrigado para ti também não chega. Amo-te meu bem.

À minha tia Adélia e ao meu tio Fernando que me acolheram como uma filha. Não posso esquecer o Diogo, o raio de sol da casa e o Tiago, com quem partilhei muitos dos meus problemas da vida de estudante, obrigado aos dois pela vossa disponibilidade sempre que precisei.

À Jessica, Joana, Manon e Cindy, minhas melhores amigas de sempre e irmãs de coração, obrigada por torcerem sempre por mim e me apoiar, por me terem vindo visitar várias vezes

aos longos destes 5 anos e por fim, por me ensinarem o que é a verdadeira amizade.

Aos meus amigos de Vila nova de Paiva da “Operação stop”, obrigado por me terem acolhido e terem feito de mim um dos vossos membros. Que a nossa amizade perdure por muitos anos. Um beijo muito especial à minha Kika, um doce de pessoa, que teve sempre as palavras certas e que esteve sempre presente para mim.

Aos meus colegas de curso, Elodie “Mme Pas de chance”, Carolina “Gavé”, Chloé “Loustek” e Ryan “M.Musclor” obrigado por tudo, este percurso não teria sido o mesmo sem vocês, mais que colegas tornaram-se meus amigos. Quero mencionar também o Laurent e o Théo que tornaram o meu 5º ano muito mais leve com a sua boa disposição.

Quero dar uns agradecimentos especiais a ti, Elodie. Como te agradecer amiga? Mais que uma binómia e colega, foste a minha parceira de todas as horas. Partilhamos tudo, das tristezas às vitórias. A Elodie é aquela pessoa que vira meio mundo para os seus. Nunca mudes miúda, és um sol. Podia escrever um livro sobre as nossas aventuras, um obrigado do fundo do coração. Serás, sem duvida, uma excelente profissional. O nosso lema vai continuar presente para o nosso futuro, *“Ça va le faire, on ne lâche rien!”*.

Ao Professor Joaquim Moreira por me ter acolhido na sua faculdade e dado a oportunidade de ser médica dentista quando decidi me reorientar.

Ao meu lindo país, Portugal, por me ter dado a possibilidade de estudar e tirar este curso, por encher o meu coração e por me ter mostrado nestes últimos 5 anos que de facto somos um “nobre povo, nação valente e imortal”. Muito obrigada.

Resumo

A Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM) é uma patologia causada pelo uso de medicamentos antirreabsortivos e/ou antiangiogénicos como os bifosfonatos e o Denosumab, utilizados tanto para o tratamento da osteoporose ou de outras patologias osteoesqueléticas, e para o tratamento de doenças oncológicas. A OMAM pode se manifestar em doentes que tenham sido sujeitos a terapêutica de uma destas classes farmacoterapêuticas e que cumpra os critérios de diagnóstico estabelecidos pela AAOMS (*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*).

O diagnóstico é maioritariamente clínico, sendo no entanto, vantajoso, o apoio de exames complementares de diagnóstico. A sua etiologia permanece consensual e os mecanismos envolvidos ainda são desconhecidos apesar de alguns fatores de riscos já terem sido evidenciados cientificamente. É essencial investir na prevenção e no tratamento desta patologia. Novas terapias adjuvantes têm sido relatadas na última década acerca do tratamento da OMAM, sendo uma delas o uso de PRF.

O objetivo desta revisão é avaliar a eficácia do PRF na prevenção e no tratamento da OMAM, e suas eventuais complicações, na população à risco, quando submetida à atos cirúrgicos orais. A pesquisa bibliográfica deste trabalho foi realizada através da base de dados PubMed, que resultou numa seleção de 14 artigos. O PRF é um material que permite a melhor cicatrização dos tecidos, reduzindo o risco de contaminação e de dor pós-operatória. Esta terapia apresenta alguns resultados promissores, porém mais estudos controlados randomizados são necessários para efetivar esta técnica.

Palavras-chaves: "PRF", "platelet-rich fibrin", "osteonecrosis" e "MRONJ".

Abstract

Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) is a pathology caused by the use of anti-resorptive and/or antiangiogenic drugs such as bisphosphonates and denosumab, used both for the treatment of osteoporosis or other osteo-skeletal pathologies, and the treatment of oncological diseases. The MRONJ can manifest in patients who have been treated with one of these pharmacotherapeutic classes and who meet the diagnostic criteria established by the AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons).

The diagnosis is mostly clinical, however, it is advantageous to have the support of exams diagnostic supplements. Its etiology remains consensual and the mechanisms involved are still unknown despite the fact that some risk factors have already been scientifically evidenced. It is essential to invest in the prevention and treatment of this pathology. New adjuvant therapies have been reported in the last decade regarding the treatment of MRONJ, one of them being the use of PRF.

The objective of this review is to evaluate the effectiveness of PRF in the prevention and treatment of AOMAM, and its possible complications, in the population at risk, when submitted to oral surgical procedures. The bibliographic research of this work was carried out through the PubMed database, which resulted in a selection of 14 articles. PRF is a material that allows for better tissue healing, reducing the risk of contamination and postoperative pain. This therapy has some promising results, but more randomized controlled trials are needed to implement this technique.

Keywords: "PRF", "platelet-rich fibrin", "osteonecrosis" and "MRONJ".

ÍNDICE GERAL

Declaração de Integridade	i
Agradecimentos	iii
Resumo.....	vi
Abstract	vii
ÍNDICE GERAL.....	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	x
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	4
3.1 Protocolo de registo.....	4
3.2 Formulação da Questão de Pesquisa	4
3.3 Estratégia de pesquisa	4
3.4 Seleção dos estudos.....	4
3.5 Recolha e extração de dados.....	5
4. RESULTADOS	6
5. DISCUSSÃO	27
5.1 Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Medicamentos.....	27
5.1.1 Fisiopatologia.....	27
5.1.2 Fatores de risco associados.....	28
5.2 PRF.....	29
5.2.1 PRF e ação dos fatores de crescimento	29
5.2.2 Protocolo de preparação do PRF	30
5.3 Uso de PRF na prevenção da OMAM.....	31
5.3.1 Desenho e tipo de estudo.....	31
5.3.2 Características dos participantes.....	32
5.3.3 Fármacos utilizados	32
5.3.4 Cirurgia realizada e tipo de PRF utilizado	33
5.3.5 Resultados Finais	33
5.4 Uso de PRF no tratamento da OMAM	35
5.4.1 Desenho e tipo de estudo.....	36
5.4.2 Características dos participantes.....	36
5.4.3 Fármacos utilizados	37
5.4.4 Tipo e estadiamento da OMAM.....	37
5.4.5 Cirurgia realizada e tipo de PRF usado	38
5.4.6 Resultados Finais	38
5.5 Limitações.....	41
6. CONCLUSÃO	42
7. BIBLIOGRAFIA	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA	7
Figura 2. Protocolo de preparação do PRF	30

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Dados retirados dos estudos analisados nesta dissertação	8
--	---

ANEXO

Anexo 1. Estadiamento e estratégias de tratamento da OMAM segundo Adaptado do position paper da AAOMS 2014.(20).....	45
--	----

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AAOMS: *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

APC: *autologous platelet concentrates*

A-PRF: *advanced platelet rich fibrin*

BFs: bifosfonatos

BRONJ: *Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws*

CHX: clorexidina

CTX: telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I, marcador bioquímico de remodelação óssea

FGFb: *Basic fibroblast growth factor*

IV: intravenosa, via de administração fármaco

L-PRF: *leucocyte- rich platelet rich fibrin*

MRONJ: *Medication-Related Osteonecrosis of Jaws*

OMAM: osteonecrose dos maxilares relacionada à medicação

PBM: *photobiomodulation*

PDGF: *Platelet-derived growth factor*, fatores de crescimento derivado de plaquetas

PRF: *platelet-rich fibrin*, plaquetas rica em fibrina

PRP: *platelet rich plasma*

SC: subcutânea, via de administração fármaco

VAS: *Visual Analogue Scale*, Escala Visual Analógica

VEGF: *Vascular endothelial growth factor*

1. INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares associada à medicação (OMAM) é uma destruição óssea progressiva na região maxilofacial causada por alguns fármacos.(1,2) É diagnosticada pela observação de osso exposto na mandíbula e/ ou na maxila, sem resolução por mais de 8 semanas em pacientes tratados com um agente antirreabsortivo e/ou antiangiogénico que não receberam radioterapia nos maxilares.(3,4) Embora descrita pela primeira vez em 2003 por Marx, a sua fisiopatologia encontra-se hoje pouco esclarecida. (1,2,4) Desde então, vários casos de osteonecrose dos maxilares foram relatados relacionados com este tipo de classe farmacêutica, tais como os bifosfonatos, e outros medicamentos como o denosumab, bevacizumab, cabozantinib e sunitinib, entre outros.(5)

Embora as terapias antirreabsortivas e antiangiogénica melhorem a expectativa de vida especialmente de pacientes com cancro, a OMAM pode afetar a qualidade de vida dos pacientes devido à dor, desconforto, ansiedade, depressão, comprometimento da fala, deglutição e alimentação, avaliações e tratamentos. (3,5)

Existem várias hipóteses que podem explicar a manifestação da osteonecrose: inflamação, infeção, remodelação óssea alterada, inibição da angiogénese, supressão da imunidade ou supressão da reabsorção óssea. Paralelamente à essas hipóteses, sabe-se que vários fatores de risco podem estar também envolvidos no desenvolvimento da osteonecrose medicamentosa.(3) A prevenção e o controlo dos fatores de risco são fundamentais para evitar a osteonecrose dos maxilares. A OMAM pode se desenvolver espontaneamente ou pode ser induzida por procedimentos odontológicos invasivos.(3,6)

Várias estratégias terapêuticas têm sido recomendadas, nomeadamente pela AAOMS, com base na gravidade da OMAM e o seu estadiamento (cf ANEXO 1), variando de abordagens cirúrgicas estritamente conservadoras às invasivas, sendo que, a escolha entre tratamento conservador ou invasivo deve ser estabelecida caso a caso. Essas abordagens conservadoras incluem a manutenção de uma boa higiene oral, consultas periódicas ao dentista, bochechos antissépticos e antibioterapia. Esta estratégia pode estabilizar ou melhorar minimamente a condição da OMAM.(3) Por outro lado, a abordagem cirúrgica inclui a remoção do osso necrótico com subseqüentes margens ósseas normais. O desafio e a limitação do tratamento cirúrgico são de determinar as margens exatas da osteonecrose que por trauma na área tratada, pode agravar o quadro necrótico.(3,5,7)

A resolução completa da lesão de OMAM é difícil de alcançar deste modo, estudos recentes se concentraram em terapias adjuvantes, como oxigênio hiperbárico, proteínas morfogenéticas ósseas, hormônio da paratireoide, fotobiomodulação (PBM) e concentrados de plaquetas autólogas (APCs) com o objetivo de melhorar a cicatrização e reduzir a recorrência em pacientes com MRONJ. (1,2)

Historicamente, vários concentrados de plaquetas autólogas têm sido usados para promover a cicatrização.(8) Recentemente, APCs como o PRP, fatores de crescimento ricos em plaquetas (PRGF) e fibrina rica em plaquetas (PRF) foram relatados como eficazes na aceleração da cicatrização tecidual e regeneração óssea após procedimentos de cirurgia oral.(1,8)

As membranas PRF, devido à sua alta densidade de fibras de fibrina, são muito resistentes a stresses mecânicos frequentes na cavidade oral e podem resistir à degeneração proteolítica por mais tempo. Embora a literatura relate inúmeros exemplos da aplicação de PRF para fins preventivos e terapêuticos em defeitos de tecido ósseo mucoso, e nomeadamente na OMAM, seu uso é recente e estudos baseados em evidências são necessários para fundamentar sua aplicação.(1,2,8)

2. OBJETIVOS

O objetivo desta revisão sistemática consiste numa avaliação de estudos clínicos, com o intuito de identificar a atuação eficaz ou não do PRF na prevenção e no tratamento da osteonecrose medicamentosa dos maxilares, e suas eventuais complicações.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Protocolo de registo

O protocolo de revisão utilizado neste trabalho seguiu a metodologia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes*).

3.2 Formulação da Questão de Pesquisa

Foi seguida uma estratégia PICO para produzir uma questão: participantes (P): pacientes com risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares medicamentosa ou que desenvolveram OMAM após uma cirurgia oral; intervenção (I): uso de PRF, associado ou não à outras técnicas; comparação (C): uso de outras técnicas de prevenção ou de tratamento da osteonecrose sem PRF; *outcomes/resultados* (O): avaliação pós-operatória da regeneração dos tecidos moles/duros, exposição óssea, dor e infeção.

A pergunta PICO foi: “O PRF previne o desenvolvimento da OMAM após cirurgia em pacientes de risco e trata a OMAM potenciando a regeneração dos tecidos moles/duros osteonecrosados a exposição óssea, a dor e a infeção, em pacientes com OMAM, em comparação com outros tratamentos sem PRF como adjuvante?”

3.3 Estratégia de pesquisa

A pesquisa bibliográfica deste trabalho foi realizada na base de dados PubMed através do uso da seguinte chave de pesquisa com operadores booleanos:

(PRF OR platelet-rich fibrin) AND (osteonecrosis OR MRONJ)

Foram encontrados **62** artigos através da utilização da chave de pesquisa; Dos artigos encontrados, alguns foram selecionados considerados possivelmente relevantes através da leitura de título e resumo.

3.4 Seleção dos estudos

Todos os artigos foram exportados para um arquivo Excel (Microsoft® Office). Avaliou-se independentemente os títulos e resumos de todos os estudos identificados.

Os critérios de exclusão aplicados aos estudos selecionados foram os seguintes:

- publicados antes de 2012.
- revisão ou meta-análise e atas de reunião académica;
- publicados noutra língua do que em inglês, português e francês;
- realizados em animais e in vitro
- artigos que não obedeciam aparentemente a temática do trabalho

Foram selecionados **29** artigos para leitura completa, após avaliação qualitativa, foram excluídos os artigos com relatos de casos com amostras inferiores à 10 pacientes, e deste modo foram selecionados **14** artigos para a realização desta dissertação.

3.5 Recolha e extração de dados

O processo de recolha de dados passou pela exportação dos mesmos para uma folha de Excel, organizados de acordo com: o tipo de estudo realizado, as características dos participantes e seus dados demográficos, o tipo de medicação tomada pelos participantes, objetivos, técnicas e tratamentos realizados no estudo, duração do *follow-up* pós tratamento, e análise de resultados finais.

4. RESULTADOS

Após a pesquisa na base de dados PubMed, foram identificados um total de 62 artigos. Foi excluído 1 artigo anterior a 2012. Dos 61 artigos restantes, foi aplicada a triagem através da leitura do título e do resumo. Após esta triagem foram excluídos 16 artigos. Aos 45 artigos remanescentes foram aplicados os critérios de exclusão, ficando assim, 29 artigos elegíveis para leitura completa. A seleção final consiste em 14 artigos que foram considerados relevantes para a elaboração desta dissertação.

Os 14 artigos selecionados incluem relatos de casos, estudos caso controlo, estudo prospetivo e estudos retrospectivos.

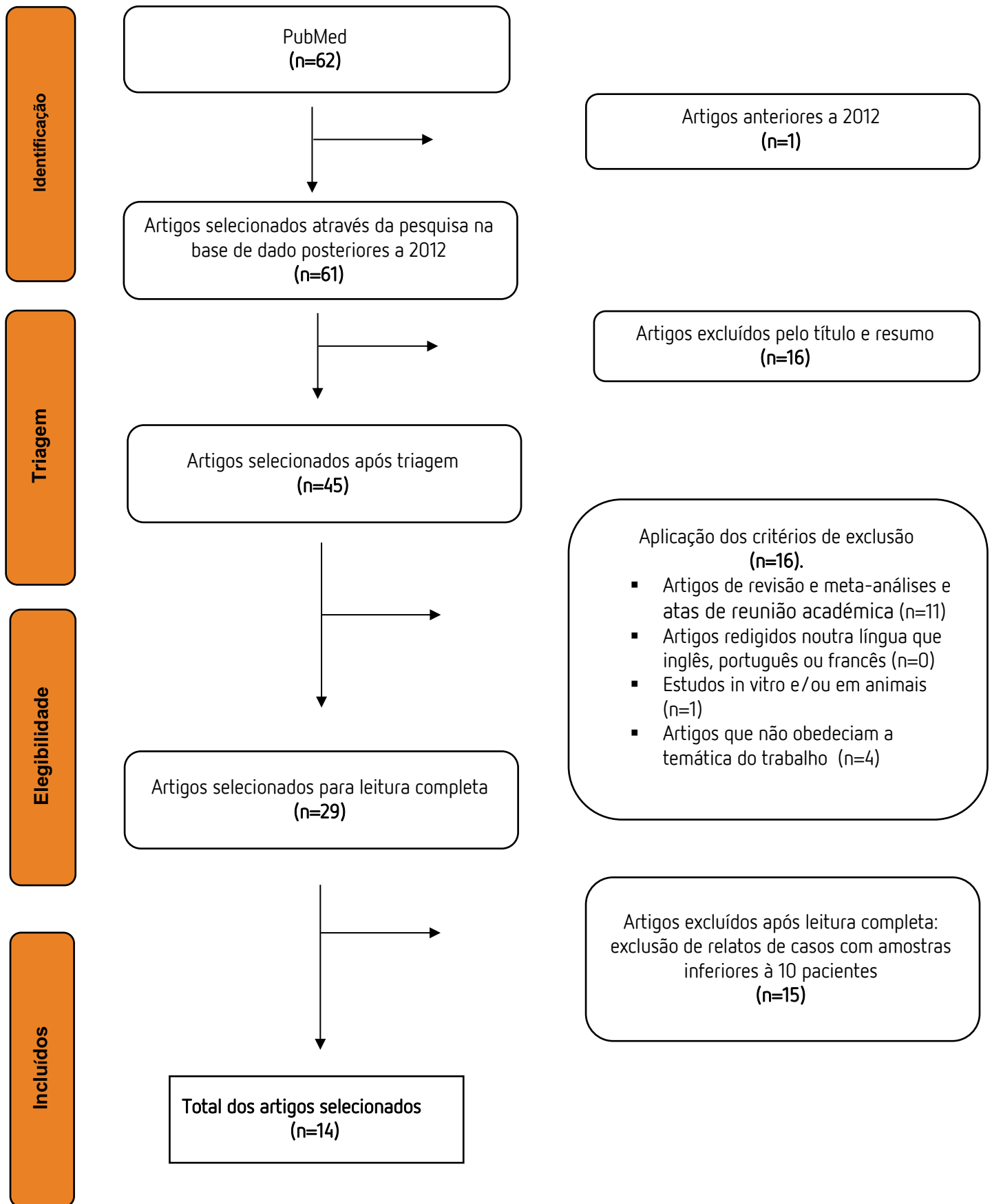


Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA

Tabela 1. Dados retirados dos estudos analisados nesta dissertação

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadio da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Kim <i>et al.</i> (2014)(9)	Estudo prospectivo	Avaliar a viabilidade do uso de fibrinólise em leucócitos e rica em plaquetas (L-PRF) para o tratamento da osteonecrose da mandíbula relacionada aos bifosfonatos (BRONJ) em um único estudo de grupo.	34 pacientes de sexo feminino de idade média de 71 anos.	Bifosfonatos: Alendronato (n=19), Risedronato (n=8), Pamidronato (n=4) e Zoledronato (n=3), por uma duração média de 78 meses (intervalo de 21-92 meses)	Osteonecrose medicamentosa relacionada com bifosfonatos. Estadio segundo AAOMS de 2007: Grau 1 (n=7) Grau 2 (n=21) Grau 3 (n=6)	Após o diagnóstico de OMAM, todos os pacientes descontinuaram o uso de bifosfonatos. Pré-operatório: Antibioterapia intravenosa duas vezes por dia, analgésicos, e bochecho com clorexidina 0,12%. Intraoperatório: Anestesia, ressecção de todo tecido infetado e necrótico. Irrigação intensiva com antibiótico e aplicação L-PRF. Pós-operatório: Bochecho antibacteriano até cicatrização e antibióticos.	4 meses	Num total de 34 pacientes, após o tratamento com L-PRF, 26 (77%) apresentaram resolução completa, 6 (18%) apresentaram resolução tardia e 2 (6%) não apresentaram resolução. Nos dois casos sem resolução, as lesões foram semelhantes mesmo após intervenção com L-PRF, dor e osso necrótico exposto persistiram até o seguimento de 4 meses com supuração. Não houve reações alérgicas ou imunes ao L-PRF. Houve associação significativa entre a resposta ao tratamento e o estadio da OMAM mas não foram detetadas outras associações significativas; pior o estadio de OMAM, pior a resposta ao tratamento. A avaliação da resposta global ao tratamento com L-PRF, juntamente com sua associação com várias características da OMAM, incluindo o local da lesão, o estadio da BRONJ, sCTX < 150 pg/ml no momento do diagnóstico e a presença de actinomicose, mostrou que apenas o estadio da OMAM diferiu significativamente. É difícil generalizar os resultados diretamente com a resposta ao tratamento com L-PRF, mas estes últimos indicam que as abordagens conservadoras com L-PRF foram menos eficazes na doença mais avançada, e uma intervenção ativa pode ser necessária para evitar que a doença piore.

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadio da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Dincă et al. (2014)(10)	Estudo de casos	Avaliar o efeito dessa terapia na OMAM recorrente e descrever as características clínicas e histopatológicas/imunohistoquímicas do tratamento com PRF.	10 pacientes 6 de sexo feminino e 4 masculino, com idade média de 59 anos. 100% dos pacientes tratados com bifosfonatos por motivos oncológicos. Foram excluídos: pacientes com doenças imunológicas, diabetes <i>mellitus</i> , baixa concentração sanguínea de trombócitos, quimioterapia ou radioterapia.	Bifosfonatos via IV: Zoledronato (n=7) e Ibandronato (n=3) Descontinuação dos Bifosfonatos após diagnóstico de OMAM	Osteonecrose medicamentosa relacionada com bisfosfonatos. Estadio segundo a classificação de Marx : Grau 2 (n=10)	Pré-operatório: antibioterapia intravenosa, analgésicos, bochecho clorexidina 0,12%. Intraoperatório: anestesia local e sedação consciente. Remoção superficial do sequestro ósseo/curetagem superficial e terapia com A-PRF. Pós-operatório: antibioterapia clindamicina oral 0,9 g /dia em doses fracionadas, por 10 dias. As suturas foram removidas 10 dias após a cirurgia.	1 mês	Não foram observadas complicações pós-operatórias. Os 10 pacientes foram tratados com sucesso, houve melhoria e cicatrização da mucosa após tratamento com PRF. Esses pacientes continuaram com as consultas de acompanhamento sem evidência de exposição óssea após 1mês. A coloração HE foi usada para exame histológico com microscópio ótico. Histologicamente, os resultados mostraram em todos os casos fragmentos ósseos lamelares necróticos com células inflamatórias agudas e crônicas de colônias bacterianas, nos tecidos afetados de pacientes com OMAM. Para além disso, também foi observado histologicamente, que os coágulos de A-PRF aplicados nos pacientes, consistiam numa matriz de fibrina incorporando numerosas plaquetas. . As plaquetas, CD61-positivas, distribuíram-se difusamente no coágulo de PRF.

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadios da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Nørholt et al (2016)(4)	Estudo prospectivo	Avaliar o resultado do tratamento cirúrgico da osteonecrose da mandíbula	15 pacientes 11 de sexo feminino e 4 masculino, com idade entre os 68,5 anos.	<p>Bifosfonatos: Alendronato (n=5, Pamidronato (n=1) e Zoledronato (n=4), Ibandronato (n=1).</p> <p>Denosumab (n=4)</p> <p>Duração da toma: Intervalo de 15 à 240 meses consoante cada doente.</p> <p>8 pacientes apresentavam doença maligna e foram tratados com medicamentos antireabsortivos em altas doses; 7 pacientes com osteoporose foram tratados com medicamentos antireabsortivos de baixa dose. Em certos casos a medicação foi parada noutros não.</p>	<p>Osteonecrose medicamentosa relacionada com bisfosfonatos e Denosumab.</p> <p>Estádio segundo AAOMS de 2014: Estadio 2 –(n=9) Estadio 3- (n=2)</p>	<p>Pré-operatório: Antibiótico um dia antes : Penicilina com Metronidazol ou Clindamicina se alergia a Penicilina</p> <p>Intraoperatório: anestesia local (n = 7) ou anestesia geral (n = 8), remoção osso necrótico com um dispositivo piezoelétrico ou com brocas rotativas e aplicação de L-PRF e de enxertos de tecido adiposo da bochecha em 5 pacientes com lesões extensas.</p> <p>Pós-operatório: Antibioterapia Foi prescrita dieta pastosa e bochecho oral com clorexidina 0,12% por 2 semanas.</p>	7 a 20 meses	<p>Os pacientes tratados com fármacos antireabsortivos em altas e baixas doses foram comparáveis quanto à idade, sexo, tempo de seguimento, localização anatômica da lesão e tipo de cirurgia.</p> <p>O resultado do tratamento cirúrgico foi bem sucedido em 14 dos 15 pacientes (93%). Um paciente teve recorrência do osso exposto. Esse paciente tinha sido tratado com medicamentos antireabsortivos em altas doses e com envolvimento bilateral da mandíbula. No último acompanhamento, o osso estava exposto, mas sem sinais de infeção. Este paciente oncológico acabou por morrer durante o estudo.</p> <p>No estudo 5 pacientes receberam tecido adiposo da bochecha para além das membranas de L-PRF para o recobrimento ósseo enquanto que 10 foram tratados apenas com as membranas PRF; 9 deles apresentaram cicatrização completa.</p> <p>Os pacientes neste estudo foram incluídos consecutivamente independentemente do grau de OMAM. Todas as lesões de grau 2 foram tratadas com sucesso, enquanto apenas uma das duas lesões de grau 3 foi curada. Portanto, nenhuma conclusão pode ser tirada sobre o benefício do uso do PRF na lesões de grau 3.</p> <p>Este estudo sugere que o uso de membranas PRF no tratamento cirúrgico da OMAM de grau 2 pode ser um fator contribuinte para o sucesso do resultado.</p>

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadios da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Asaka <i>et al</i> (2017)(8)	Estudo experimental com grupo controlo (retrospectivo) e grupo de estudo PRF (prospetivo)	Avaliar a eficácia do PRF como acelerador da cicatrização de feridas em pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos orais e que necessitam de exodontias, no intuito de prevenir o aparecimento de OMAM em pacientes à risco.	<p>102 pacientes: 9 de sexo masculino 93 de sexo feminino, com idade média de 69anos.</p> <p>Grupo Estudo PRF (n=29) Grupo Controlo (n=73)</p> <p>Patologias sistêmicas presentes dentro da amostra: -Diabetes <i>mellitus</i>: grupo PRF (n=0), grupo controlo (n=2) -Osteoporose: grupo PRF (n=20), grupo controlo (n=48), -Osteoporose induzida por glicocorticoides: grupo PRF (n=9), grupo controlo (n=25), dentro dos quais por:</p>	<p>Bifosfonatos: Alendronato (n=53), Risedronato (n=49), Minodronato (n=12), Etidronato (n=5).</p> <p>Duração da toma: -Grupo PRF: 13 à 120 meses - Grupo controlo: 12 à 102 meses.</p> <p>Outros fármacos: -Esteroides: grupo PRF (n=9), grupo controlo (n=15) -Esteroides com imunossupressor: grupo PRF (n=3), grupo controlo (n=7) - Esteroides com diabetes: grupo PRF (n=1), grupo controlo (n=2)</p> <p>Imunossupressores: grupo PRF (n=1), grupo controlo (n=0)</p>	<p>Osteonecrose medicamentosa relacionada com bifosfonatos.</p> <p>Pacientes sem OMAM mas com risco de desenvolver.</p>	<p>Pré-operatório: Nos registos históricos do grupo controlo 28 dos 73 pacientes foram tratados profilaticamente com vários antibióticos, como amoxicilina, cefcapene ou clindamicina por vários dias.</p> <p>Intraoperatório: anestesia local, extração dentária, aplicação de L-PRF e sutura no grupo de estudo,, e curetagem e sutura no grupo controlo.</p>	<p>3 meses</p> <p>(A resposta de cada paciente ao tratamento foi registrada 1, 2, 4, 8, e 12 semanas de pós-operatório)</p>	<p>No grupo de estudo, não foram observadas complicações intraoperatórias e reações alérgicas ou imunes ao PRF. Infecções pós-operatórias e o aparecimento de OMAM, caracterizadas por osso necrótico exposto ou fístulas, também estavam ausentes no momento do acompanhamento de todos os pacientes. Todos os alvéolos foram preenchidos com tecido de granulação em 2 semanas e completamente epitelizados em 4 semanas.</p> <p>No grupo controlo, 9 pacientes apresentaram recuperação tardia com exposição óssea nos alvéolos 4 semanas após a extração. A maioria das recuperações tardias foi observada em casos de extração de molares ou osteoporose induzida por glicocorticoides e em pacientes com outros fatores de risco (não havia diabéticos no estudo). Esses alvéolos de extração mostraram fechamento da ferida sem exposição de osso em 8 semanas, e não houve evidência do desenvolvimento de OMAM.</p> <p>A prevalência de recuperação tardia foi significativamente maior no grupo controlo do que no grupo PRF. O teste exato de Fisher mostrou que quatro fatores, sexo, patologia sistêmica, outros fatores de risco e PRF, foram significativamente correlacionados com a recuperação tardia. A análise de regressão logística univariada identificou os mesmos quatro fatores como fatores de risco significativos para recuperação tardia.</p>

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadio da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
<i>Asaka et al</i> (2017)(8)			-Artrite Reumatoide: grupo PRF (n=4), grupo controlo (n=15), - Lúpus Eritematoso sistémico: grupo PRF (n=2), grupo controlo (n=4), -Outras doença autoimunes: grupo PRF (n=3), grupo controlo (n=6).	76 pacientes descontinuaram os BFs por um período mínimo de 3meses antes da cirurgia (ou seja 75% dos pacientes, grupo PRF n=25 e grupo controlo n=51) 100% dos pacientes receberam terapia antirreabsortiva para osteoporose				O PRF pode reduzir o risco de recuperação tardia no dente pacientes extraídos submetidos à terapia com bifosfonatos orais. Para além disso, o PRF mostrou ser útil na prevenção da OMAM em pacientes que recebem BFs orais.

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadios da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Giudice <i>et al</i> (2018)(11)	Estudo piloto, Prospetivo randomizado, ensaio clínico simples cego e monocêntrico. - Grupo de estudo; grupo PRF e grupo controlo; grupo Sem-PRF	Avaliar a eficácia da fibrina rica em plaquetas (PRF) após cirurgia óssea em comparação com ao tratamento cirúrgico tradicional da OMAM	47 pacientes Grupo estudo (grupo PRF) (n=24) dos quais 10 mulheres e 14 homens com idade média de 75,5 ± 5,6 anos. Grupo controlo (grupo sem PRF) (n=23) dos quais 14 mulheres e 9 homens com idade média 73,9 ± 7,4 anos.	Bifosfonatos: Alendronato, Zoledronato e Ibandronato. Denosumab Doentes com osteoporose tratados com um antirreabsortivo de baixa dose (bifosfonatos orais, denosumab 60 mg/6 meses) (n=12): 5 no grupo PRF e 7 no grupo sem PRF. Doentes oncológicos tratados com um antirreabsortivo de alta dose terapêutica (bifosfonatos IV, denosumab 120 mg/4 semanas) (n=35): 19 no grupo PRF e 16 no grupo sem PRF)	Osteonecrose medicamentosa relacionada com bisfosfonatos e Denosumab. Estadio segundo AAOMS de 2014: Estadio 2: (n=27): 14 no grupo PRF e 13 no grupo não PRF Estadio 3: (n=20): 10 no grupo PRF e 10 no grupo sem-PRF	<u>Pré-operatório:</u> Antibióterapia : Penicilina com Metronidazol ou Clindamicina. Higienização profissional e bochechos com clorexidina 0,2% uma semana antes da cirurgia. <u>Intraoperatório:</u> remoção osso necrótico, curetagem, aplicação de A-PRF no grupo de estudo e sem A-PRF no grupo controlo. Amostras ósseas foram analisadas histopatologicamente. <u>Pós-operatório:</u> Antibióterapia Acompanhamentos clínicos em T1, T2 e T3. Pacientes que apresentam exposição óssea em exames de acompanhamento foram submetidos a uma reintervenção cirúrgica de acordo com seu grupo (PRF ou não PRF)	após 1 mês (T1), 6 meses (T2) e 1 ano (T3).	Variáveis estudadas: integridade da mucosa, ausência de infeção, presença de fistula, reintervenção necessária à cicatrização e avaliação da dor (avaliação com score VAS) A análise da integridade da mucosa, ausência de infeção e avaliação da dor diferença significativa entre os 2 grupos a favor do PRF apenas em T1, enquanto nenhuma diferença foi determinada em T2 e T3. A população do estudo apresentou 61 lesões de OMAM 33 no grupo PRF e 28 no grupo grupo não-PRF. A análise histopatológica confirmou a presença de osso necrótico em todas as amostras. <u>Integridade da mucosa:</u> a análise estatística mostrou diferença entre os 2 grupos (PRF e sem-PRF) apenas em T1: -T1: grupo PRF a cicatrização geral e a integridade da mucosa foram alcançadas em 87,5% e 60,9% no grupo controlo sem-PRF. -T2: foram observados resultados semelhantes comparando os 2 grupos: no grupo PRF 95,8% tiveram uma cobertura completa da mucosa e 82,6 no grupo sem-PRF. Em T2 foram analisadas clinicamente recaídas: 1 no grupo PRF e 2 no grupo sem-PRF. -T3: 95,8% no grupo PRF e 91,3 % no grupo sem-PRF. <u>Reintervenções:</u> a análise estatística dos dois grupos apresentou diferença significativa a favor do grupo PRF.

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadios da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Giudice <i>et al</i> (2018)(11)								<p><u>Ausência de infecção:</u> a análise estatística mostrou diferença entre os 2 grupos (PRF e sem-PRF) apenas em T1.</p> <p>-T1: no grupo PRF 87,5% dos pacientes não apresentaram nenhum sinal de infecção comparado a 60,9% dos pacientes no grupo sem-PRF.</p> <p>-T2 e T3 mostrou resultados semelhantes: 95,8% dos pacientes do grupo PRF não apresentava sinais de infecção comparado a 95,7% dos pacientes no grupo sem-PRF.</p> <p><u>Sinais de fistula:</u></p> <p>-T1: não foram observados sinais de fístulas no grupo PRF ou sem-PRF.</p> <p>-T2 foi registada lesão recidivante com fístula no grupo PRF, enquanto no grupo sem-PRF grupo um paciente apresentou a presença de uma fístula embora tenha havido uma reintervenção no T1. Ambos os pacientes receberam uma terapia de alta dose.</p> <p>-T3: a avaliação clínica não evidenciou presença de fístula em nenhum dos grupos.</p> <p><u>Avaliação da dor:</u> A comparação entre o escore VAS nos 2 grupos mostrou uma diferença significativa somente em T1 em favor do grupo PRF.</p> <p><u>Dosagem medicamentosa:</u> Em T1, pacientes tratados com medicamentos em altas doses apresentaram melhoria significativa nas condições clínicas (integridade da mucosa, ausência de infecção) e qualidade de vida (dor) em comparação com o grupo sem-PRF. No T2 e T3 não houve diferenças entre os 2 grupos. Pacientes que receberam terapia de baixa dose não apresentaram melhoria com o uso de PRF comparado ao grupo sem-PRF.</p>

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadios da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Valente <i>et al</i> (2019)(12)	Estudo retrospectivo	Analisar os fatores concomitantes no tratamento e a variabilidade do tratamento com PRF em relação ao sucesso terapêutico.	<p>15 pacientes: 9 mulheres e 6 homens com idade média de 64 anos.</p> <p>Comorbidades: Doenças cardiovasculares: (n=14) Diabetes tipo II (n=4) Hipercolesterolemia (n=6) Artrite (n=1)</p>	<p>Bifosfonatos: Alendronato (n=3), Zoledronato (n=5) e Ibandronato. (n=3).</p> <p>Denosumab (n=4)</p> <p>8 pacientes por osteoporose e 7 por tratamento de cancro.</p> <p>Duração da toma: Intervalo de 2 à 6 anos consoante cada doente.</p>	<p>Osteonecrose medicamentosa relacionada com bisfosfonatos e Denosumab.</p> <p>Estadio segundo AAOMS de 2014: Estadio 0 (n=1) Estadio 1 (n=4) Estadio 2 (n=9) Estadio 3 (n=1)</p>	<p>13 casos receberam desbridamento ósseo e L-PRF. Um caso recebeu uma abordagem mais radical tratamento com sequestrectomia envolvendo parte do osso saudável em torno do sequestro. Todos os casos receberam antibióticos (Penicilina, ciprofloxacina ou Clindamicina). O único caso do estadio 0 apresentando apenas dor recebeu antibióticos como único tratamento.</p> <p>11 dos 14 pacientes operados com exposição óssea tiveram mais de 1 tratamento cirúrgico.</p>	6 meses a 74 meses (6anos) com média de 42,2 meses (3,5anos)	<p>O desencadeamento da patologia foi considerado espontâneo em 6 casos, causada por extração dentária em 5 casos, de uma prótese inadequada em 3 casos e de falha de implante em 1 caso.</p> <p>Durante o período de acompanhamento, 4 casos não alcançaram a resolução da doença com recorrência da exposição óssea, para um taxa de sucesso do nosso tratamento baseado em PRF de 73,3%.</p> <p>Os casos de recaída foram de 57, 64, 67 e 71 anos e eram 2 mulheres e 2 homens, 2 deles tomavam zoledronato IV, 1 ibandronato IV e 1 denosumab. Três destes pacientes tomavam medicamentos antirreabsortivos no contexto de cancros, 1 estava tomando zoledronato para osteoporose grave. Em 3 dos 4 casos reincidentes, o início da OMAM foi considerada espontânea, enquanto num paciente, tratado com denosumab, o gatilho foi uma extração dentária. Todos os pacientes com recorrência tinham tinham doenças cardiovasculares concomitantes, dos quais 3 deles, com hipertensão.</p>

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadios da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
<p>Fernando de Almeida Barros Mourão <i>et al</i> (2020)(13)</p>	<p>Estudo de casos</p>	<p>O objetivo desta série de casos é descrever o resultado do tratamento cirúrgico da OMAM com o adjuvante de fibrina rica em plaquetas (PRF).</p>	<p>11 pacientes com idade média de 67,7 anos, 9 mulheres e 2 homens.</p> <p>Fatores de risco: hipertensão controlada (n=7), diabetes (n=3).</p>	<p>Bifosfonatos: Alendronato.</p> <p>A duração média da terapia medicamentosa antes da OMAM foi de 57,6 ±14,7 meses.</p> <p>Não foram relatados tratamentos concomitantes com corticosteroides.</p>	<p>Osteonecrose medicamentosa relacionada com Alendronato.</p> <p>Estadio segundo AAOMS de 2014: Estadio 2 (n=11)</p>	<p><u>Pré operatório:</u> - Todos os pacientes interromperam o uso de medicação antirreabsortiva três meses antes do procedimento cirúrgico. - Amoxicilina/ácido clavulânico, um dia antes</p> <p><u>Intraoperatório:</u> Remoção do osso necrótico com brocas rotativas. Qualquer aresta afiada foi removida. A extensão da ressecção foi baseada nos achados da tomografia computadorizada pré-operatória e na aparência intraoperatória da vitalidade óssea (sangramento) na superfície ressecada. Aplicação de L-PRF e sutura.</p> <p><u>Pós operatório:</u> Mesma antibioterapia por 9 dias, dieta pastosa e CHX 0,2% tópica.</p>	<p>O seguimento o médio foi de 23,5 ± 8,7 meses (intervalo 12-36 meses)</p>	<p>A avaliação clínica mostrou uma excelente cicatrização dos tecidos moles após seguimento, sem exposição óssea e sinais de infecções. Em todos os casos, o fechamento completo dos tecidos moles foi obtido por 2 semanas. A dor local desapareceu na primeira semana pós-cirúrgica em todos os pacientes e não foi mais relatado ao longo do estudo. Não ocorreram complicações durante todo o período de acompanhamento.</p>

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadios da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Tenore <i>et al</i> (2020)(5)	Estudo retrospectivo - Um grupo de estudo (G1) e dois grupos de controlo (G2 e G3).	Comparar retrospectivamente o efeito de três diferentes protocolos de tratamento sobre o resultado da cicatrização em pacientes com OMAM estabelecida.	34 pacientes com idade média de 58,09 anos: -G1 (n=13; 6 homens e 7 mulheres: tratados com antibioterapia, cirurgia, L-PRF e fotobiomodulação. -G2 (n=8) 8 mulheres: tratados com antibioterapia e cirurgia. -G3(n=13) 3 homens e 10 mulheres: tratados com antibioterapia e fotobiomodulação.	Bifosfonatos: Alendronato, Zoledronato e Ibandronato. Denosumab. -doentes tratados por osteoporose: G1(n=3), G2(n=1), G3 (n=2) - doentes tratados por doença oncológica: G1 (n=10), G2 (n=7), G3 (n=11)	Osteonecrose medicamentosa relacionada com bifosfonatos e Denosumab. Estadio segundo AAOMS de 2014: Estadio 1 (n=11) Estadio 2 (n=23)	G1: - <u>Pré operatório</u> : PBM em duas sessões 5 dia antes e antibioterapia (amoxicilina/ácido clavulânico, metronidazol) - <u>Intraoperatório</u> : Sequestrectomia de necrose óssea ou superficial desbridamento/curetagem ou corticotomia/remoção cirúrgica de alvéolos e/ou osso cortical e posicionamento de membranas L-PRF. - <u>Pós operatório</u> : Mesmo Antibiótico e antisséptico por sete dias. Continuação da PBM intraoral dois vezes por semana (total de oito PBM sessões) G2: - <u>Pré operatório</u> : Antibioterapia (amoxicilina/ácido clavulânico, metronidazol)	Aos 3 e 6 meses	Os resultados mostraram que a combinação de antibioterapia, cirurgia, L-PRF e fotobiomodulação pode contribuir efetivamente para a gestão da OMAM. Aos três meses de seguimento, foi observada cicatrização completa em 27 pacientes (79,4%), houve melhoria clínica em 5 pacientes (14,7%) e recidiva em 2 pacientes (5,9%). Aos seis meses de seguimento, a cicatrização completa foi registada em 22 pacientes (64,7%), houve melhoria clínica em 7 pacientes (20,6%) e recorrência em 5 pacientes (14,7%). Houve uma associação significativa entre o resultado da cicatrização e o tipo de protocolo de tratamento nos três e seis meses de seguimento Todos os pacientes do grupo de estudo (G1) apresentaram cicatrização completa para ambos os seguimentos considerados. Todos os pacientes do grupo G2 apresentaram cicatrização completa aos 3 meses enquanto aos 6 meses, apenas 4 (50%) apresentaram cicatrização completa, 1 paciente (12,5%) mostrou melhoria clínica e 3 pacientes (37,5%), recidiva.

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadios da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Tenore <i>et al</i> (2020)(5)			Comorbidades: Diabetes : -G1 (n=1) 7,7% -G2 (n=1) 12,5% -G3 (n=2) 15,4% Corticoesteroides: -G1 (n=4) 30,8% -G2 (n=0) -G3 (n=7) 53,8% Quimioterapia: -G1 (n=10) 76,9% -G2 (n=7) 87,5% -G3 (n=11) 84,6% Hábitos tabágicos: -G1 (n=6) 46,2% -G2 (n=0) -G3 (n=1) 7,7%			G2: <u>-Intraoperatório:</u> Sequestrectomia de necrose óssea ou superficial desbridamento/curetagem ou corticotomia/remoção cirúrgica de alvéolos e/ou osso cortical. <u>-Pós operatório:</u> Mesmo Antibiótico e antisséptico por sete dias. G3: <u>-Pré operatório:</u> antibioterapia (amoxicilina/ácido clavulânico, metronidazol) <u>-Intraoperatório:</u> Oito sessões de PBM intraoral (duas sessões por semana durante quatro semanas). <u>-Pós operatório:</u> Mesma antibioterapia e antisséptico por sete dias.		. Aos 3 meses, no grupo G3, 6 pacientes (46,2%) apresentaram cicatrização completa, 5 com melhoria clínica (38,5%) e 2 recidiva (15,4%). Aos 6 meses, 5 pacientes (38,5%) apresentaram cicatrização completa, 6 melhoria clínica (46,2%) e 2 recidiva (15,4%). Não houve associação significativa entre o resultado do tratamento e as seguintes características: localização da OMAM, estadios da OMAM duração do tratamento medicamentoso, sexo, diabetes, corticoterapia, tabagismo, doença e história de quimioterapia nos três e seis meses de seguimento.

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadios da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Szentpeteri <i>et al</i> (2020)(14)	Estudo retrospectivo. Grupo de estudo (Gr1) e grupo controle (Gr2).	Comparar o prognóstico da terapia cirúrgica suplementada com PRF com o prognóstico da terapia cirúrgica tradicional em termos de cura, melhoria do estadios da OMAM e recidiva.	101 pacientes: -Gr1 (n=73; com idade média de 63,97 anos, 16 homens e 57 mulheres. 12 pacientes tratados com BFs por osteoporose 61 por doenças oncológicas. -Gr2 (n=28) com idade média de 68,42anos; 17 mulheres e 11 homens. Comorbidades: Quimioterapia: -Gr1 (n=55) -Gr2 (n=20)	Bifosfonatos: -Gr1: via IV(n=51), via oral (n=21), sem informação (n=1) -Gr2: via IV(n=20), via oral (n=5), sem informação (n=3). A administração de bifosfonatos não foi suspensa durante a terapia nem período de acompanhamento. 15 pacientes tratados com BFs por osteoporose e 86 por doenças oncológicas.	Osteonecrose medicamentosa relacionada com bifosfonatos Estadio segundo AAOMS de 2014: -Gr1: Estadio 2 (n=56) Estadio 3(n=17) -Gr2: Estadio 2 (n=21) Estadio 3(n=7)	Gr1: <u>-Pré operatório:</u> Antibioterapia: amoxicilina ácido clavulânico , ou clindamicina, 3 dias antes. <u>-Intraoperatório:</u> Remoção cirúrgica de osso necrótico. <u>-Pós operatório:</u> Antibioterapia: amoxicilina ácido clavulânico , ou clindamicina, 10 dias. Gr2: <u>Pré operatório:</u> Antibioterapia: amoxicilina ácido clavulânico , ou clindamicina. <u>-Intraoperatório:</u> Remoção cirúrgica de osso necrótico. Aplicação de membranas de A-PRF. <u>-Pós operatório:</u> Antibioterapia: amoxicilina ácido clavulânico , ou clindamicina, 10 dias.	1 ano (1 semana, 2 semanas, 1 mês, 3 meses, 6 meses e 1 ano)	Em ambos os grupos, não houve diferenças estatisticamente detetáveis nos parâmetros registados como: a idade média, sexo, doença primária de base, localização das partes necróticas, estadios da doença e a via de administração dos BFs. Ambos os grupos eram homogêneos nesses parâmetros. Os resultados foram avaliados com base na recuperação, melhoria do estadios e taxas de recaída. Durante o período de acompanhamento: <u>Recuperação:</u> -Gr1: recuperação em 38 casos (58,46%) e em 30 casos (41,54%) foi encontrado distúrbio na cicatrização de feridas. -Gr2, a cicatrização da ferida de primeira ou segunda intenção foi observada em 23 casos (82,14%). Houve 5 casos (17,85%) com cicatrização insuficiente. → A diferença nos resultados de cicatrização entre Gr1 e Gr2 foi significativa. <u>Melhoria do estadiamento:</u> - Gr1: melhoria do estadios em 54 casos (77,14%) -Gr2: melhoria do estadios no período de seguimento foi observada em 100% dos casos. → Em termos de melhoria do estadiamento, os resultados do Gr2 são significativamente melhores do que os resultados do Gr1.

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadio da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Szentpeteri <i>et al</i> (2020)(14)								<p><u>Recaída:</u></p> <p>- Gr1: 38 pacientes em que a cicatrização da ferida parecia estar correta no seguimento de 4 semanas, 25 pacientes (65,78%) recidivaram. Em 10 pacientes (34,22%), não foram encontrados sinais de recidiva.</p> <p>-Gr2.: houve recidiva em 5 casos (21,73%) e, em 18 casos (78,26%), não houve sinais de necrose recorrente.</p> <p>→ A recorrência observada foi significativamente menor no Gr2 do que no Gr1.</p> <p>Os resultados do Gr2 foram significativamente melhores do que os resultados do Gr1 em termos de recuperação, melhoria do estadio e taxa de recaída .</p>

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadios da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Poxleitner <i>et al</i> (2020)(15)	Estudo caso controlo. Grupo A (GrA): grupo controlo Grupo B (GrB): grupo de estudo	O objetivo deste estudo foi comparar diretamente o fechamento primário do alvéolo de extração com um retalho mucoperiosteal à aplicação de PRF sem fechamento primário subsequente para a prevenção da OMAM em pacientes sob terapia antirreabsortiva para osteoporose.	77 pacientes -GrA: (n=39); 39 mulheres com idade média de 77anos -GrB(n=38) 37 mulheres e 1 homem com idade média de 78anos. <u>Comorbidades:</u> -GrA: nenhuma: (n=35), diabetes Mellitus (n=1), uso de esteroides (n=3). -GrB: nenhuma (n=27), diabetes mellitus (n=3), diabetes mellitus e fumador (n=1), diabetes mellitus e uso de esteroides (n=1), fumador (n=2), uso de esteroides (n=4).	Bifosfonatos: Alendronato(n=28), Zoledronato (n=7), Ibandronato(n=9), Pamidronato (n=1) e Risedronato (n=8). Denosumab (n=24) Duração média da toma da terapia antirreabsortiva: GrA: 4anos (intervalo 1-7anos) GrB: 3anos (intervalo 1-10 anos) A terapia antirreabsortiva foi administrada para o tratamento de osteoporose (100% dos doentes com osteoporose) e por uma duração média de 4 anos no grupo A (intervalo 1-7 anos) e 3 anos no grupo B (intervalo 1-10 anos).	Osteonecrose medicamentosa relacionada com bisfosfonatos e Denosumab. Pacientes sem OMAM mas com risco de desenvolver.	GrA: <u>-Pré operatório:</u> Antibióterapia IV (penicilina ou clindamicina) 1 dia antes <u>-Intraoperatório:</u> Extração dentária. Fechamento primário com um retalho mucoperiosteal, sutura contínua. <u>-Pós operatório:</u> Antibióterapia IV (penicilina ou clindamicina) 1 dia após cirurgia, dieta leve, bochechos diários com solução de clorexidina e não usar dentaduras até a cicatrização completa da mucosa GrB: <u>Pré operatório:</u> Antibióterapia IV (penicilina ou clindamicina) 1 dia antes <u>-Intraoperatório:</u> Extração dentária Aplicação de A-PRF, sutura cruzada. <u>-Pós operatório:</u> Antibióterapia IV (penicilina ou clindamicina) 1 dia após cirurgia, dieta leve, bochechos diários com solução de clorexidina e não usar dentaduras até a cicatrização completa da mucosa.	3 meses	Nenhuma complicação intraoperatória ocorreu em nenhum dos grupos. Tais complicações (cicatrização tardia da ferida, inflamação no local da extração, hematoma/hemorragia pós-operatória, osso exposto/sequestro) foram observadas no pós operatório, em sete pacientes, sendo seis complicações no grupo A e uma complicação no grupo B. Cinco não precisaram de intervenções adicionais mas duas, ambas no grupo A, realizou-se intervenções adicionais para a resolução completa dos sintomas dos dois pacientes. Não houve correlação entre a ocorrência de complicações e o local da extração, o número de dentes extraídos ou o tipo de dentes extraídos. Além disso, não houve correlação entre as comorbidades registradas e a ocorrência de complicações. Análises univariadas e multivariadas foram realizadas para investigar fatores de risco para complicações pós-operatórias. Na análise univariada e multivariada, a idade, o agente antirreabsortivo, a duração da terapia antirreabsortiva, o número de dentes extraídos, o local da extração e as comorbidades registadas não foram identificados como fatores de risco independentes. Em relação ao resultado geral, todos os pacientes (grupo A e B) tiveram fechamento completo da mucosa sem quaisquer sinais de OMAM no local da extração no exame final de acompanhamento 3meses após a cirurgia.

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadios da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Miranda <i>et al</i> (2021)(16)	Estudo retrospectivo com grupo de estudo e grupo controlo.	O objetivo deste estudo retrospectivo é avaliar se membranas PRF inseridas no alvéolo pós-extração pode prevenir o aparecimento de OMAM.	37 pacientes: -Grupo controlo: (n=26); 25 mulheres e 1 homem, com idade média de 70,69 anos. -Grupo estudo PRF: (n=11); 11 mulheres com idade média de 74,81 anos. -Fatores de risco: Patologia sistémica: Diabetes <i>Mellitus</i> ; grupo controlo 15,38% (n=4), grupo estudo 33,33% (n=1). Fumadores: grupo controlo 19,23% (n=5), grupo estudo 66,67% (n=2).	Bifosfonatos administrados por via oral no grupo controlo (84,59%) e no grupo estudo (90,91%), e por via IV (7,69%) no grupo controlo: Alendronato, Risedronato e Ibandronato. Denosumab por via SC, 7,69% do grupo controlo e 9,09% do grupo estudo. Terapia antirreabsortiva administrada por mais de 12 meses. -Doentes tratados por osteoporose: grupo controlo (n=14) 53,85% e grupo estudo (n=5) 46,15% - Doentes tratados por doença oncológica: grupo controlo (n=12) 45,45% e grupo estudo (n=6) 54,55%.	Osteonecrose medicamentosa relacionada com bifosfonatos e Denosumab. Pacientes sem OMAM mas com risco de desenvolver.	Grupo controlo: <u>-Pré operatório:</u> Profilaxia antimicrobiana (amoxicilina+ ácido clavulânico, metronidazol ou azitromicina) <u>-Intraoperatório:</u> Extração dentária Curetagem e sutura <u>-Pós operatório:</u> Mesma antibioterapia que no pré operatório. Foi dito aos paciente para não usar prótese removíveis durante 9 meses Grupo de estudo PRF: <u>-Pré operatório:</u> Profilaxia antimicrobiana (amoxicilina+ ácido clavulânico, metronidazol ou azitromicina) <u>-Intraoperatório:</u> Extração dentária Curetagem, aplicação de L-PRF e sutura. <u>-Pós operatório:</u> Mesma antibioterapia que no pré operatório. Foi dito aos paciente para não usar prótese removíveis durante 9 meses.	6 meses (monitorização após 1, 2, 3 e 6 meses)	No grupo controlo, 5 pacientes desenvolveram OMAM (19,23%), enquanto no grupo estudo nenhum caso de OMAM foi relatado. Não foram encontradas diferenças significativas em relação às manifestações de OMAM entre os grupos. No grupo controlo, os pacientes que desenvolveram OMAM tiveram um CTX com menos de 100 pg/mL (5 pacientes de alto risco) e todas as extrações com essa complicação foram na mandíbula (3 na mandíbula anterior, 2 na mandíbula posterior); 2 dos pacientes com MRONJ eram tratados por doença osteometabólica e 3 por razões oncológicas. O tempo médio de manifestação da OMAM desde a extração foi de 3,6 meses. Todas as OMAM que ocorreram durante o estudo, foram diagnosticadas de estadio 2 segundo a classificação AAOMS de 2014.. Dois dos pacientes com OMAM tinham um fator de risco adicional (um tabagismo e o outro , diabetes <i>mellitus</i>) e sendo que três pacientes eram tratados com BFs orais e dois com BFs por via IV.

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadios da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Özalp <i>et al</i> (2021)(17)	Estudo retrospectivo	Este estudo tem como objetivo avaliar retrospectivamente o papel adjuvante do L-PRF em pacientes com OMAM tratados cirurgicamente.	13 pacientes com idade média de 72,4 anos: 6 mulheres e 6 homens.	Bifosfonatos: Alendronato (per os) (n=1), Zoledronato (IV) (n=12) e Ibandronato (per os) (n=1). Denosumab (IV) (n=1). -doentes tratados por osteoporose: (n=3) - doentes tratados por doença oncológica (n=10).	Osteonecrose medicamentosa relacionada com bifosfonatos e Denosumab. Estadio segundo AAOMS de 2014: Estadio 2 (n=4) Estadio 3 (n=9)	<u>Intervenção de fase aguda:</u> Os pacientes com sintomas agudos receberam prescrição de antibióticos amoxicilina/clavulonato ou clindamicina e bochecho antibacteriano (CHX 0,12%). as lesões necróticas foram irrigadas com soro fisiológico estéril e rifamicina até o desaparecimento da fase aguda. Houve suspensão dos Bfs e/ou Denosumab iniciada a partir do diagnóstico de OMAM e pelo menos seis meses antes de qualquer intervenção cirúrgica. <u>Procedimento cirúrgico:</u> Ressecção marginal (n=3) ou sequestrectomia com osteotomia periférica (SPO) (n=9) ou curetagem (n=1), cada um destes procedimentos foram seguidos de aplicação de L-PRF. <u>Pós operatório:</u> Mesma antibioterapia acima referida, por uma semana.	1 ano (monitorização semanalmente por um mês e trimestralmente por um ano)	O sucesso do tratamento foi determinado de acordo com os resultados clínicos e radiográficos, pacientes com fechamento de mucosa e sem sinais de infecção, osso exposto, fistula ou marcadores radiológicos de progressão da doença, aos 12 meses de seguimento, foram considerados "completamente curados". Todos os pacientes com ressecção marginal e seis pacientes com SPO apresentaram cicatrização completa, enquanto três pacientes com SPO e o paciente com curetagem, apresentaram cicatrização incompleta. Estes últimos foram reoperados; apenas um (paciente com SPO) dos quatro, cicatrizou completamente após a segunda intervenção, os outros mantiveram lesões parcialmente cicatrizadas.

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadios da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Zelinka <i>et al</i> (2021)(7)	Estudo prospetivo	O objetivo deste estudo foi avaliar a taxa de sucesso do tratamento cirúrgico com aplicação local adjuvante de fibrina rica em plaquetas.	40 pacientes com idade média de 69 anos: 60% mulheres (n=24), 40% Homens (n=16). -15% doentes tratados por osteoporose (n=6). - 85% doentes tratados por doença oncológica (n=34). -Tabagismo (n=2), Diabetes <i>mellitus</i> (n=12) e tabagismo com diabetes <i>mellitus</i> (n=2)	25% Bifosfonatos (n=10), 32,5% Denosumab (n=13), e 42,5% BFs com Denosumab (n=17). Outras medicações realizadas: 27, 5% fizeram quimioterapia no perioperatório (n=11), 22,5% quimioterapia e corticosteroides (n=9), e 5% corticosteroides (n=2).	Osteonecrose medicamentosa relacionada com bifosfonatos e Denosumab. Estadios segundo AAOMS de 2014: Estadio 0 n=1 (2,5%) Estadio 1 (n=3) (7,5%) Estadio 2 (n=21) (52,5%) Estadio 3 (n=15) (37,5%)	- <u>Pré operatório</u> : Antibióterapia com amoxicilina e ácido clavulânico ou clindamicina - <u>Intraoperatório</u> : Remoção do osso necrótico e aplicação de L-PRF e sutura. - <u>Pós operatório</u> : Antibióterapia IV por uma semana e orais por outra	1 ano (monotorização 2 semanas, 1, 2, 3 e 6 meses, e 1ano após cirurgia)	O resultado do tratamento cirúrgico foi bem sucedido em 34 dos 40 pacientes (85%), em 12 meses de seguimento. Se avaliarmos apenas os casos em que foi possível a remoção de todo o osso necrótico, a taxa de sucesso aumentou para 94%. Uma associação significativa entre o tamanho do osso necrótico e a resposta ao tratamento foi encontrada. Em quatro casos nem todo osso necrótico foi ressecado devido ao mau estado geral de saúde do paciente ou onde a ressecção de todo osso necrótico levaria a defeito de continuidade mandibular na região do mento e necessidade de traqueostomia. Não foi encontrado efeito significativo de localização, estadiamento, diagnóstico, tipo de fármaco antirreabsortivo ou outros fatores de risco no resultado do tratamento. Os testes estatísticos foram limitados devido ao grupo relativamente pequeno em observação. O único fator estatisticamente significativo correlacionado com a resposta terapêutica foi o tamanho da superfície óssea necrótica. O tamanho inicial da OMAM era significativamente maior nos pacientes em que a cicatrização foi incompleta. O tamanho do osso necrótico foi associado à resposta terapêutica.

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadio da OMAM	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Parise <i>et al</i> (2022)(18)	Estudo caso controlo.	O objetivo deste estudo foi avaliar o uso de L-PRF na prevenção e tratamento da necrose óssea.	20 pacientes com idade média de 61,9 anos: 3 grupos divididos aleatoriamente: -Grupo 1 (controlo) : (n=7; 5 mulheres e 2 homens. -Grupo 2 (prevenção): (n=8) 5 mulheres e 3 homens: pacientes sem diagnóstico de OMAM mas com necessidade de extração dentária -Grupo 3 (tratamento): (n=5) 2 mulheres e 3 homens: pacientes com diagnóstico de OMAM em qualquer estadio.	Bifosfonatos: Alendronato ou Zoledronato - 100% dos doentes do estudo foram tratados com estes Bfs por doença oncológica. Terapia antirreabsortiva administrada por uma duração média de 10,2 meses (intervalo de 8-36. meses)	Osteonecrose medicamentosa relacionada com bifosfonatos. O estadio da OMAM dos pacientes deste estudo não foi registado.	- <u>Pré operatório:</u> Antibióterápia: amoxicilina e metronidazol. Bochechos de CHX 0,12% sem álcool. <u>Intraoperatório:</u> Grupo 1 (controlo): Tratamento cirúrgico da OMAM, remoção osso necrótico ou extração dentária. Grupo 2 (prevenção): Procedimento cirúrgico de extração dentária e aplicação de L-PRF Grupo 3 (tratamento): Cirurgia de tratamento de OMAM, remoção do osso necrótico com aplicação de L-PRF. - <u>Pós operatório:</u> Mesma antibióterápia, analgésicos e dieta líquida por 2 semanas.	6 meses	Dois pacientes foram retirados do estudo devido a história prévia de uso de pentoxifilina e tocoferol. O resultado do tratamento cirúrgico foi bem sucedido em 57% no grupo 1 (controlo/prevenção de OMAM, 100% no grupo 2 (prevenção de OMAM) e 80% no grupo 3 (tratamento de OMAM). A avaliação clínica mostrou uma excelente cicatrização dos tecidos moles desde do primeiro seguimento pós operatório, sem exposição óssea e sinais de infeções nos grupos 2 e 3. No grupo 1, o processo de cicatrização foi lento com uma variedade de complicações (dor pós-operatório e deiscência de sutura com inflamação e infeção), incluindo reexposição óssea. Nos grupos 2 e 3, o fechamento total dos tecidos moles foi alcançado em 4 semanas. No grupo 1, o processo de cicatrização levou de 8 a 12 semanas, quando alcançado. Para o grupo 2, observamos um processo de cicatrização rápido com formação de tecido de granulação nos primeiros 7 dias após a cirurgia e uma cicatrização ainda mais rápida após a remoção dos pontos 15 dias após o procedimento. Também foi observado um menor índice de dor e edema pós-operatório quando comparado ao grupo controlo.

Autor e Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Fármacos utilizados	Tipo e estadio da osteonecrose	Cirurgia realizada	Follow-up	Resultados
Parise <i>et al</i> (2022)(18)								<p>Nenhuma dor local não foi relatada pelos pacientes na primeira semana de pós-operatório e nenhuma complicação pós-operatória ocorreu durante todo o período de acompanhamento nos grupos que receberam as membranas de L- PRF.</p> <p>No grupo 3, os pacientes já apresentavam algum estadio de necrose óssea, queixas álgicas e presença de supuração local, no pré operatório. Nenhum desses pacientes apresentou fístula extraoral. O processo de reparação tecidual e de cicatrização neste grupo foi mais lento, levando até 12 semanas para cicatrização completa quando não houve recorrência de exposição óssea. Queixas de dor e edema pós-operatório não foram relatados pelos pacientes avaliados. A recuperação total ocorreu em mais de 50% dos pacientes deste grupo.</p>

5. DISCUSSÃO

5.1 Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Medicamentos

5.1.1 Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico da OMAM não se encontra, ainda, completamente esclarecido porém, é consensual que se trata de uma patologia multifatorial associada à inibição da atividade dos osteoclastos e remodelação óssea alterada, à inibição da angiogénese, toxicidade farmacológica sobre os tecidos moles, à alteração da imunidade, às alterações da cicatrização, infeção e inflamação. (3)

- Inibição da atividade dos osteoclastos

A definição de OMAM inclui a administração oral ou parenteral de medicamentos antirreabsortivos, de modo que a supressão da remodelação óssea é uma hipótese central em sua fisiopatologia. Medicamentos antirreabsortivos, incluindo BFs e denosumab (apesar de terem mecanismos de ação diferentes), têm efeitos diretos na formação, diferenciação ou função dos osteoclastos.(3)

A inibição excessiva da remodelação óssea resulta numa atividade inadequada dos osteoclastos que produz assim a uma diminuição da remodelação óssea nos maxilares muito mais brusca e rápida, e à incapacidade de cicatrização após cirurgia dentoalveolar, outro fator de risco para o desenvolvimento de OMAM, cujo processo de reparação depende da atividade equilibrada de osteoblastos e osteoclastos. Este fenómeno explica também a predileção da OMAM pelos maxilares uma vez que estes ossos têm uma taxa de remodelação muito superior ao resto do esqueleto. (19)

- Inibição da angiogénese

A interrupção do fluxo vascular está na base do fenómeno de necrose avascular, como o próprio nome indica, o que apoia esta hipótese como uma das causas de OMAM, uma vez que os bifosfonatos possuem, também, alguma ação antiangiogénica.(19) A angiogénese normalmente observada durante a cicatrização de alvéolos de extração é inibido por BFs, e ambos BFs e denosumab, demonstraram diminuir a área arterial, a área venosa e a

vascularização geral dos tecidos periodontais durante o desenvolvimento precoce e tardio da OMAM. (3)

- Infecção e inflamação

Os maxilares possuem características anatómicas e microbiológicas que não se encontram em mais nenhum osso e que os predispõem a infeções: A cirurgia dentoalveolar e vários tratamentos dentários invasivos expõem a superfície óssea à cavidade oral e à sua flora, predispondo também a infeções de vários tipos. A flora da cavidade oral é composta por centenas de estirpes bacterianas entre outros micro-organismos e a formação de placa bacteriana é, por si só, uma enorme fonte de infeções.(3,19) Desta forma, depreende-se que o controlo das infeções da cavidade oral através da educação à higiene dos pacientes à risco que seja de enorme valor para a prevenção e controlo da progressão da patologia.(3,20)

- Alteração da imunidade inata ou adquirida

Os doentes oncológicos são muitas das vezes, tratados por quimioterapia e corticoterapia que possuem propriedades imunossupressoras.(19) A quimioterapia, esteroides e fármacos antirreumáticos modificadores da doença, combinados com medicamentos antiangiogénicos e um antirreabsortivo, aumentam a gravidade ou a prevalência da OMAM.(3,19)

5.1.2 Fatores de risco associados

Paralelamente às hipóteses acima referidas, sabe-se que vários fatores de risco podem estar também envolvidos no desenvolvimento da osteonecrose medicamentosa.

- Fator de risco associado aos medicamentos

O principal fator de risco para o desenvolvimento da OMAM é o tratamento de doentes com fármacos associados ao desenvolvimento da doença, em primeiro lugar os antireabsortivos (Bifosfonatos e Denosumab) cuja correlação com a doença se encontra melhor documentada do que os restantes fármacos associados. (3,20)

- Fatores locais

As operações dentoalveolares são o fator predisponente identificável mais comum para o desenvolvimento de OMAM. Vários estudos relatam que, entre os pacientes diagnosticados com a doença, a extração dentária é referida como um evento predisponente variando de 62% a 82 %.(3)

- Fatores sistêmicos

Pacientes com comorbidades médicas, como diabetes *mellitus* ou artrite reumatoide ou imunocomprometidos, apresentam risco significativamente maior de OMAM com exposição a agentes antirreabsortivos.(3)

5.2 PRF

5.2.1 PRF e ação dos fatores de crescimento

A fibrina rica em plaquetas pertence à nova geração de concentrados de plaquetas, com processamento simplificado e sem manipulação bioquímica do sangue.(21,22) Todas as aplicações clínicas conhecidas do PRF destacam uma cicatrização tecidual acelerada devido ao desenvolvimento de neovascularização efetiva, fechamento acelerado da ferida com remodelação rápida do tecido cicatricial e ausência quase total de eventos infecciosos. (10,14,22) O PRF não é apenas uma simples membrana de fibrina, é também uma matriz que contém muitos elementos moleculares e celulares que permitem a cicatrização.(22) Os coágulos de PRF consistam em uma matriz de fibrina incorporando numerosas plaquetas distribuídas difusamente no coágulo de PRF. (10) Existe uma libertação contínua de fatores de crescimento pelo PRF e uma atividade antimicrobiana e imunorreguladora dos leucócitos durante os processos de cicatrização tecidual (4,9,22). Nas membranas de PRF, estão presentes vários fatores de crescimento tais como o VEGF, FGFb e PDGF, entre outros.(14) Os fatores de crescimento secretados ligam-se aos seus recetores nas transmembranas em células-tronco mesenquimais adultas, osteoblastos e células endoteliais e, em seguida, causam a formação de matriz e produção de osteoides através de transformação de mensagem celular.(10) O PRF também atua como uma membrana evitando o contato direto entre osso e mucosa oral. (22) Embora estes fatores de crescimento desempenhem um papel importante na biologia dessa biomaterial, o efeito mecanicamente estabilizador da

matriz tridimensional de fibrina que os sustenta certamente constitui o elemento determinante responsável pelo real potencial terapêutico do PRF.(10,14,22)

5.2.2 Protocolo de preparação do PRF

O protocolo PRF é muito simples: uma amostra de sangue sem anticoagulante é retirada em tubos de 10 mL que são imediatamente centrifugado a 3000 rpm (aproximadamente 400g) por 10 minutos (figura 2).(23) No entanto, são vários os protocolos adotados na preparação do PRF.

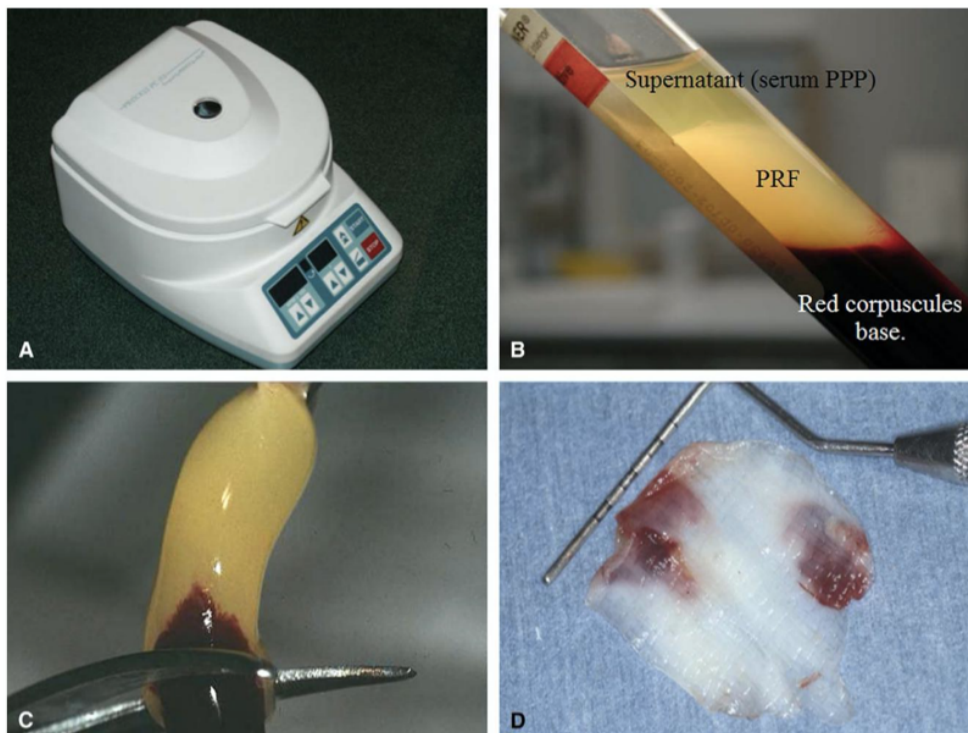


Figura 2. Protocolo de preparação do PRF.O processamento do sangue com uma centrífuga PC-02 para PRF (A; Processor, Nice, França) permite a composição de um coágulo de fibrina estruturado no meio do tubo, logo entre os glóbulos vermelhos na parte inferior e o plasma acelular na superior (B). Após a coleta do próprio PRF (C), membranas de fibrina autóloga resistentes são facilmente obtidas pela expulsão do soro do coágulo (D). (Direitos de uso de imagem autorizados por pedido de licença à Elsevier. Fonte: Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(3) (23))

O sucesso desta técnica depende inteiramente da velocidade de colheita de sangue e transferência para a centrífuga. De fato, sem anticoagulante, as amostras de sangue começam a coagular quase imediatamente após o contato com o vidro do tubo. O manuseio rápido é a única maneira de obter um coágulo de PRF clinicamente utilizável. Se o tempo necessário para coletar o sangue e iniciar a centrifugação for muito longo, ocorrerá falha:

a fibrina irá polimerizar de forma difusa no tubo e apenas um pequeno coágulo de sangue sem consistência será obtido (início da cascata de coagulação).(23)

A centrifugação é muito importante na preparação do PRF, interferindo com a efetividade das células, com a expressão dos fatores de crescimento e com a matriz de fibrina.(23,24)

Diminuir as forças de centrifugação relativa promove um aumento no número de plaquetas e leucócitos.(24)

O A-PRF atua a uma menor velocidade que o L-PRF, durante mais tempo. O protocolo de centrifugação do A-PRF implica uma menor velocidade de rotação em comparação ao L-PRF (1500 rpm), mais tempo (14 minutos) e a utilização de tubos de vidro estéreis. Foi comprovado que as características da centrifugação e os protocolos de centrifugação têm um impacto muito significativo na célula, fatores de crescimento e arquitetura de fibrina de um coágulo e membrana de L-PRF.(24)

5.3 Uso de PRF na prevenção da OMAM

Dentro dos 14 artigos selecionados apenas 4 trataram do uso de PRF na prevenção da OMAM, Asaka *et al.*(8), Poxleitner *et al.*(15), Miranda *et al.*(16) e Parise *et al.* (18).

5.3.1 Desenho e tipo de estudo

Os quatro estudos tiveram como objetivo de avaliar o uso do PRF na prevenção da OMAM, e por isso todos eles definiram grupos de estudo com pacientes que receberam membranas de PRF e grupos controlos com pacientes nos quais não foi aplicado membranas de PRF durante as cirurgias dentárias realizadas.

Asaka *et al.* realizaram um estudo experimental com um grupo controlo retrospectivo e um grupo estudo prospetivo. (8)

Poxleitner *et al.* comparam diretamente o fechamento primário do alvéolo de extração com um retalho mucoperiosteal no grupo controlo à aplicação de PRF sem fechamento primário subsequente no grupo de estudo.(15)

Miranda *et al.* elaboraram um estudo retrospectivo em que foram divididos dois grupos de acordo com o procedimento cirúrgico que inclui a inserção ou não do PRF após extração e foram analisados os dados anamnésicos e clínicos. (16)

Parise *et al.* foi o único estudo que avaliou ao mesmo tempo, o uso do PRF como prevenção e tratamento da OMAM, deste modo realizaram um estudo caso-controlo com 3 grupos: um grupo controlo e um grupo tratamento com pacientes diagnosticados com OMAM, e um grupo prevenção (grupo 2) com pacientes com de risco de desenvolver uma OMAM que recebeu membranas de PRF após as cirurgias realizadas, sendo este ultimo o único alvo do nosso interesse nesta parte da dissertação. (18)

5.3.2 Características dos participantes

Em termos de dados demográficos, os pacientes não foram selecionados de acordo com o género, com a exceção num estudo, de pacientes do sexo feminino, grávidas ou a amamentar (16) , no entanto, houve uma prevalência maior de participantes do sexo feminino. Em relação às idades, os estudos focaram-se maioritariamente em adultos com idade média superior à 60 anos. (8,15,16,18)

Dentro dos participantes dos diferentes estudos, alguns doentes apresentaram fatores de risco adicionais podendo favorecer o desenvolvimento de OMAM para além da toma concomitante de fármacos antireabsortivos. Patologias sistémicas, como diabetes *mellitus* (8,15,16), osteoporose induzida por glicocorticóides devido a artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico e outras doença autoimunes não especificadas (8), foram registadas. Outros fatores de risco, como os hábitos tabágicos, também foram relatados.(15,16) Parise *et al.* foram os únicos que não mencionaram, no estudo, fatores de risco adicionais dentro dos participantes selecionados. (18)

Os pacientes dos diferentes estudos foram tratados com fármacos antirreabsortivos por osteoporose (8,15), por osteoporose ou doença oncológica (16) ou somente por doença oncológica.(18)

5.3.3 Fármacos utilizados

No que se trata da terapia antirreabsortiva, dois estudos abordaram a OMAM associada apenas aos bifosfonatos(8,18), e dois outros, associada aos bifosfonatos e Denosumab.(15,16)

Os riscos de desenvolver a patologia da OMAM associada a estes tratamentos aumenta com a frequência de administração dos fármacos, com a dose administrada e com a duração do

tratamento.(3) Em todos os estudos a terapia antirreabsortiva foi administrada por mais de 12 meses(8,15,16), exceto num, em que foi apenas administrada por uma duração média de 10,2 meses.(18)

A descontinuação do tratamento com fármacos associados à OMAM, conhecido na comunidade científica por *drug holiday*, permanece um tópico controverso. (3) Apesar disso, apenas o estudo de Asaka *et al.*(8) mencionou ter solicitado a suspensão oral de 3 meses de bifosfonatos antes da extração dentária, em 75% dos pacientes.(8)

Outras medicações concomitantes aos fármacos antireabsortivos tais como esteroides (8,15) e imunossupressores (8) foram da mesma maneira, registados, sendo que estes últimos também estão associados a um risco aumentado de OMAM.(3)

Aliás, há preocupações de que os corticosteroides aumentem o risco de OMAM quando administrados em conjunto com agentes antirreabsortivos.(3)

5.3.4 Cirurgia realizada e tipo de PRF utilizado

Relativamente as cirurgias dento-alveolares realizadas, todos os estudos procederam à uma profilaxia antibiótica de um à vários dias antes da cirurgia. (8,15,16,18)

Em cada um dos estudos, foram efetuadas extrações dentárias com um modo de procedimento similar; administração de um anestésico local, execução da extração dentária, curetagem e sutura, isto é, nos grupos controlo, nos grupo de estudo foi aplicado membranas de plaquetas ricas em fibrina antes da sutura.(8,16,18) No entanto, Poxleitner *et al.*(15) procederam a técnica de fechamento primário com retalho mucoperiosteal e sutura continua, no grupo controlo.(15)

Em relação ao PRF utilizado, alguns estudos usaram L-PRF (8,16,18) e apenas um usou o A-PRF.(15)

5.3.5 Resultados Finais

Nenhuma complicação intraoperatória ocorreu em nenhum dos grupos dos quatros estudos em questão.(8,15,16,18)

Em termos global, a epitelização completa com ausência de quaisquer sinais de osteonecrose foi encontrada nos pacientes nos quais foi aplicado PRF, após *follow-up*.(8,15,16,18) Asaka *et al.* relataram que nenhum dos pacientes desenvolveu OMAM. No

entanto foi observada uma recuperação tardia em 12% dos pacientes do grupo controlo, enquanto 100% dos pacientes do grupo PRF exibiram epitelização completa. A epitelização foi observada no grupo PRF em 2 a 4 semanas e no grupo controlo em 2 a 8 semanas. A prevalência de recuperação tardia foi significativamente maior no grupo controlo do que no grupo PRF. A regeneração óssea radiográfica foi observada após 3 meses em todos os casos do grupo, a mesma avaliação no grupo controlo não foi possível, devido o grupo ter sido selecionado retrospectivamente. A análise estatística mostrou que quatro fatores, sexo, patologia sistêmica, outros fatores de risco e PRF, foram significativamente correlacionados com a recuperação tardia. Por outro lado, a análise de regressão logística multivariada revelou que os fatores de risco e uso de PRF foram fatores independentes significativos para se relacionar com a recuperação tardia. Portanto, os autores concluíram que o PRF pode reduzir o risco de recuperação tardia e assim ser útil na prevenção da OMAM, em pacientes submetidos à terapia oral com bifosfonatos. . (8)

Miranda *et al.* após a extração de todos os dados anamnésicos e clínicos, e à diferença dos outros estudos, optaram por também investigar os níveis séricos do marcador de reversão óssea de CTX para avaliar o risco de OMAM para cada paciente. No grupo controlo, 19,23% dos pacientes desenvolveram OMAM, enquanto no grupo de estudo, nenhum caso de OMAM foi relatado. No grupo controlo, os pacientes que desenvolveram osteonecrose apresentaram um nível de CTX menor que 100 pg/mL (5 pacientes de alto risco). Dentro dos pacientes com OMAM, dois dos tinham osteoporose e três doenças oncológicas. Os mesmos pacientes apresentavam fatores de risco adicionais (tabagismo e diabetes) e três pacientes estavam em tratamento com BFs orais e 2 com BFs endovenosos, contra nenhum dentro do grupo PRF. O tempo médio de manifestação da OMAM desde a extração foi de 3,6 meses. Por fim, os autores concluíram que a utilização de PRF com o objetivo de prevenir o aparecimento de OMAM é uma técnica de fácil utilização, com excelente relação custo-benefício, que mostrou bons resultados. (16)

Poxleitner *et al.*(15), foram os únicos a testar duas técnicas diferentes entre elas, o fechamento primário ou a aplicação de A-PRF sem fechamento primário, os autores observaram complicações pós-operatórias que ocorreram em sete pacientes no total; o desenvolvimento de um caso de OMAM num total de 38 pacientes no grupo estudo (grupo B) contra 6 pacientes no grupo controlo (grupo A) num total de 39 pacientes. As

complicações pós operatórias foram definidas como qualquer desvio do curso pós-operatório normal, tais como: retardo na cicatrização da ferida, inflamação no local da extração, hematoma/hemorragia pós-operatória e osso exposto/sequestro. Os autores não encontraram correlação estatisticamente significativa entre a ocorrência de uma complicação e idade, terapia antirreabsortiva (duração e tipo), comorbidades ou tipo de técnica. Esta descoberta suporta que o A-PRF sem aplicação subsequente de um retalho mucoperiosteal para fechamento primário, seja igualmente eficaz ou ainda superior ao fechamento primário da ferida em termos de promoção cicatrização de feridas pós-extração. Contudo, o mesmo estudo acaba por mostrar que ambas medidas, fechamento primário como aplicação de PRF sem fechamento primário podem ser consideradas altamente eficazes na prevenção da ocorrência de OMAM em pacientes com osteoporose. No entanto, segundo os mesmos autores, o PRF oferece vantagens; uma produção simples e sua aplicação permite um tratamento minimamente invasivo, para além disso, preserva a profundidade vestibular e portanto, facilita potencialmente a reabilitação oral pós-extracional, comparado a outra técnica.(15)

Parise *et al.* estudaram a atuação do PRF na prevenção e tratamento da OMAM. Em termos de prevenção, os resultados do tratamento cirúrgico foi bem sucedido em 100% dos paciente do grupo prevenção (grupo 2). Neste ultimo, os autores observaram um processo de cicatrização rápido com formação de tecido de granulação nos primeiros 7 dias após a cirurgia e uma cicatrização ainda mais rápida após a retirada dos pontos 15 dias após o procedimento. Também observamos menor índice de dor e edema pós-operatório quando comparado ao grupo controlo. Deste modo, a avaliação clínica global relatada foi uma excelente cicatrização dos tecidos moles desde do primeiro seguimento, sem exposição óssea e sinais de infeções para além do fechamento total dos tecidos moles, alcançado em 4 semanas. Da mesma forma que nos estudos prévios, parte das conclusões dos autores foram que a L-PRF pode reduzir o risco de recuperação tardia e prevenir o desenvolvimento de OMAM após cirurgia em pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos intravenosos.(18)

5.4 Uso de PRF no tratamento da OMAM

Além de estudos sobre o uso de PRF na prevenção da OMAM, outros estudos clínicos focaram-se no tratamento da patologia mediante a técnica PRF. Dos 14 artigos selecionados para a dissertação, 11 trataram este assunto.

5.4.1 Desenho e tipo de estudo

Os 11 estudos em revisão nesta parte tiveram como objetivo de avaliar a atuação do PRF no tratamento de pacientes com OMAM diagnosticada. Diferentes tipos de estudos foram realizados, tais como relatos de casos(10,13), estudos clínicos caso controlo(11,18), estudo prospetivos (4,7,9,11), e estudos retrospectivos (5,12,14).

Nos estudos caso controlo e alguns estudos retrospectivos foram definidos grupos de pacientes estudo que receberam membranas de PRF e grupos de pacientes controlos nos quais não foi aplicado membranas de PRF durante as cirurgias dentárias realizadas. (5,11,14,18) Giudice *et al.* realizaram um estudo piloto, desenhado como prospetivo randomizado, ensaio clínico simples-cego e monocêntrico. (11)

Parise *et al.*(18), como referido anteriormente, foi o único estudo que avaliou ao mesmo tempo, o uso do PRF como prevenção e tratamento da OMAM, deste modo, os grupos alvos do nosso interesse nesta parte da dissertação são os grupos controlo (grupo 1) e grupo estudo tratamento (grupo 3), ambos grupos com pacientes diagnosticados com OMAM.

5.4.2 Características dos participantes

Em termos de dados demográficos, os pacientes não foram selecionados de acordo com o género e houve uma prevalência maior de participantes do sexo feminino. (4,5,7,9–14,17,18) Em relação às idades, os estudos focaram-se maioritariamente em adultos com idade média superior aos 58 anos. (4,5,7,9–14,17,18)

Dentro dos participantes dos diferentes estudos, foram registados os doentes com fatores de risco adicionais podendo favorecer o desenvolvimento de OMAM para além da toma concomitante de fármacos antireabsortivos. Patologias sistémicas, como diabetes *milletus* (5,7,9,12,13), doenças cardiovasculares(12,13), hipercolesterolemia e artrite foram registadas(12), inclusive hábitos tabágicos(5,7) que também foram relatados. Dincă *et al.* excluíram pacientes com doenças sistémicas e com baixa concentração sanguínea de

trombócitos.(10) Dois estudos não registaram fatores de risco e outras possíveis comorbidades dentro dos participantes selecionados.(11,17)

Em certos estudos, os pacientes foram tratados com fármacos antirreabsortivos apenas por osteoporose(13) ou somente por doença oncológica.(10,18) Porém, a maior parte dos estudos clínicos misturaram, nas suas amostras, pacientes tratados por osteoporose com pacientes tratados por doença oncológica. (4,5,7,9,11,12,14,17)

5.4.3 Fármacos utilizados

No que se trata da terapia antirreabsortiva em si, dois estudos abordaram a OMAM associada aos bifosfonatos(9,10,13,14,18), e outros, associada aos bifosfonatos e Denosumab.(4,5,7,11,12,17)

Os riscos de desenvolver a patologia da OMAM associada a estes tratamentos aumenta com a frequência de administração dos fármacos, com a dose administrada e com a duração do tratamento.(3) Em determinados estudos, a terapia antirreabsortiva foi administrada por um período relativamente longo, mais de 12 meses(4,9,12,13), outros por menos de 12 meses(5,7,18) e os restantes não registaram essa informação.(10,11,14,17)

A descontinuação dos BFs e/ou Denosumab antes do procedimento cirúrgico foi efetivada por dois estudos.(4,10)

Outras medicações concomitantes aos fármacos antireabsortivos tais como esteroides (9,14), incluindo corticosteroides (5,7), e a quimioterapia (5,7,14), foram da mesma maneira registados, sendo que estes últimos também estão associados a um risco aumentado de OMAM.(3)

5.4.4 Tipo e estadiamento da OMAM

Como referido anteriormente, destacaram-se dois tipos de OMAM dentro dos onze estudos; a OMAM associada aos bifosfonatos(9,10,13,14,18), e a OMAM associada aos BFs e Denosumab, que foram ambas estadiadas .(4,5,7,11,12,17)

O estadiamento da doença tem por base um conjunto de características, sinais, sintomas e complicações, sistematizado no ANEXO 1, conforme descrito pela AAOMS.(20) Este

estadiamento foi usado como referência em 10 estudos que abordaram o tratamento da OMAM usando PRF.(4,5,7,9,11–14,17,18) Meramente o estudo de Dincă *et al.*, referenciou-se na classificação de Marx que envolveu apenas pacientes de grau 2.(10)

Sobre os diferentes graus de OMAM abordados, em geral os estudos efetuaram as intervenções cirúrgicas em pacientes diagnosticados com OMAM com grau 2 e 3. No entanto, três estudos incluíram também pacientes com grau 1 (5,7,9,12) e dois dentre eles, inclusive o grau 0.(7,12) Valente *et al.* especificaram que o único paciente de grau 0 do estudo foi apenas tratado por antibioterapia.(12) O estudo de Mourão *et al.* abrangeu exclusivamente pacientes com OMAM de grau 2.(13)

5.4.5 Cirurgia realizada e tipo de PRF usado

Relativamente as cirurgias dento-alveolares realizadas, todos os estudos procederam à profilaxia antibiótica de um a vários dias antes da cirurgia. (4,5,7,9–14,17,18)

Os tratamentos foram realizados sob anestesia local (4,5,7,9,10,14,17,18) ou geral(4,7,9,17) dependendo da extensão da cirurgia e do estado geral do paciente. Em todos os estudos, foi efetuada a remoção do osso necrótico em seguida, e nos grupos de pacientes alvo, foi aplicado membranas de plaquetas ricas em fibrina antes da suturação.(4,5,7,9–14,17,18)

Os procedimentos cirúrgicos incluíram, por vezes, um retalho mucoperiosteal elevado, para expor áreas de necrose óssea e ajudar à remoção cirúrgica do osso necrótico e para facilitar o fechamento. (4,11,14,18)

Özalp *et al.* realizaram diferentes procedimentos, 3 pacientes tiveram ressecção marginal, 9 pacientes tiveram sequestromia com osteotomia periférica (SPO) e um paciente foi submetido a um procedimento de curetagem.(17)

Tenore *et al.* usaram outra terapia adjuvante, a fotobiomodulação, sozinha ou em combinação com a técnica PRF na gestão da OMAM(5).

Em relação ao PRF aplicado nos procedimentos cirúrgicos, alguns estudos usaram L-PRF (4,5,7,9,12,13,17,18) e outros usaram o A-PRF.(10,11,14)

5.4.6 Resultados Finais

Kim *et al.* num estudo de 34 pacientes tratados por ressecção e aplicação de L-PRF obtiveram um resultado positivo em 95%, mas apenas 2 pacientes foram tratados por

doença oncológica, o restante por osteoporose. Não houve reações alérgicas ou imunes ao L-PRF mas houve associação significativa entre a resposta ao tratamento e o estadió da OMAM; pior o estadió de OMAM, pior a resposta ao tratamento. Os dois pacientes não curados eram aqueles com doença maligna. O período de acompanhamento foi de 4 meses.(9) Dincă *et al.* realizaram um estudo em que 10 pacientes foram tratados com sucesso, com melhoria e cicatrização da mucosa após tratamento com A-PRF e não foram observadas complicações pós-operatórias. No entanto o *follow up* foi apenas de 1 mês.(10) Norholt *et al.* foram bem sucedidos com o mesmo tratamento de 15 pacientes (8 deles tinham doença maligna e foram tratados com medicação antirreabsortiva de alta dose) em 93%. O paciente com exposição óssea persistente tinha cancro renal, foi tratado com medicação antirreabsortiva em altas doses e diagnosticado com OMAM de grau 3.(4) Giudice *et al.*, comparam dois grupos ambos tratados cirurgicamente, um com PRF e outro sem. Após 1 mês o uso de A-PRF após cirurgia permitiu a cicatrização da mucosa em uma percentagem maior (87,5%) no grupo estudo em relação ao grupo controlo com um resultado estaticamente significativo. Apesar disso, não houve diferença estatisticamente significativa na cicatrização da mucosa 6 meses após cirurgia entre os 2 grupos cirúrgicos. A taxa de sucesso com cobertura completa da mucosa sem exposição óssea foi relativamente comparável entre os dois grupos, 95,8% no grupo PRF e 82,6% no grupo não-PRF. A aplicação de PRF após a cirurgia aliviou significativamente a dor e reduziu a incidência de infeções pós-operatórias.(11) Valente *et al.* alcançaram uma taxa de sucesso do tratamento de 73,3% com período médio de observação de 42,2 meses, e uma taxa de falha de 26,6%, numa coorte limitada de 15 pacientes. É interessante, no entanto, realçar que em 8 dos 11 casos resolvidos, foi necessário repetir o tratamento cirúrgico mais de uma vez antes de atingir a resolução total dos casos de OMAM. O uso de PRF após desbridamento ósseo, levou à resolução total em 11 dos 14 casos em que foi utilizado, mostrando potenciais benefícios na resolução da OMAM. (12) Mourão *et al.* publicaram um relato de casos de 11 pacientes com OMAM tratados com ressecção e aplicação de PRF, e observaram a cicatrização completa em 100% dos casos. No entanto, neste estudo, foram incluídos apenas pacientes com osteoporose.(13) Tenore *et al.* num estudo retrospectivo de 34 pacientes onde comparam a técnica L-PRF e a fotobiomodulação, mostraram que resultados significativamente melhores foram obtidos quando o tratamento cirúrgico foi combinado com L-PRF e PBM.(5) Szentpeteri *et al.* obtiveram bons resultados num estudo

de 101 pacientes, onde a terapia cirúrgica suplementada com membrana de PRF aumentou significativamente a melhoria do estadio e as taxas de cicatrização, bem como diminuiu significativamente as taxas de recidiva durante o período de acompanhamento investigado de 1ano, em comparação com as técnicas cirúrgicas tradicionais. Com o uso da membrana de A-PRF na terapia cirúrgica, melhores resultados foram alcançados. Assim, os autores concluíram que a membrana PRF pode ser recomendada como complemento ao tratamento cirúrgico da doença OMAM. A razão deste efeito é que as membranas de PRF suportam o reparo e têm um efeito mecanicamente estabilizador.(14) Özalp *et al.* num estudo de 13 pacientes tratados por ressecção marginal ou por sequestrectomia com osteotomia periférica com L-PRF como coadjuvante em ambas técnicas, mostraram que todos os pacientes com ressecção marginal e seis pacientes com SPO apresentaram cicatrização completa, enquanto três pacientes com sequestrectomia com osteotomia periférica apenas, apresentaram cicatrização incompleta. Segundo os autores, o uso do L-PRF foi uma opção coadjuvante favorável no tratamento da OMAM. (17)

Aspetos importantes do tratamento da OMAM incluem a determinação das margens da doença, o que pode ser desafiador, pois anormalidades microvasculares da mucosa podem ser vistas adjacente às lesões visíveis da OMAM.(3) Estas contrariedades foram realçadas no estudo de Zelinka *et al.*, onde os pacientes nos quais não foi possível remover o osso necrótico na sua totalidade, não apresentaram cicatrização das lesões devidas à OMAM. Neste estudo de 40 pacientes com OMAM tratados com ressecção de osso necrótico, aplicação de L-PRF e fechamento primário da ferida, a maioria dos pacientes (85%) tinha doença maligna e foi tratada com altas doses de drogas antirreabsortivas. A cicatrização completa foi obtida em 85% dos pacientes. Os 6 pacientes com lesões não cicatrizadas apresentavam doença oncológica, e para 4 deles não foi possível remover todo o osso necrótico durante a operação, o que parece ser um fator importante para o resultado positivo do tratamento cirúrgico. Caso esses pacientes fossem excluídos da avaliação, a terapia cirúrgica com ressecção de todo osso necrótico e aplicação de PRF foi bem-sucedida em 94%. Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre resposta ao tratamento e local, estadio da OMAM, fatores de risco ou doença primária, o que pode ser devido ao pequeno tamanho do grupo em observação. (7) Parise *et al.* num estudo caso-controlo de 20 pacientes divididos em três grupos, avaliaram o uso do L-PRF na prevenção e tratamento da OMAM. Os autores observaram que resultado do tratamento cirúrgico foi

bem sucedido em 57% no grupo controlo, 100% no grupo prevenção de OMAM e 80% no grupo tratamento de OMAM. No grupo controlo, o processo de cicatrização foi lento com uma variedade de complicações: dor pós-operatório e deiscência de sutura com inflamação e infeção, incluindo reexposição óssea. Neste último, o processo de cicatrização levou de 8 a 12 semanas, quando alcançado. A avaliação clínica mostrou excelente cicatrização dos tecidos moles desde o primeiro seguimento, sem exposição óssea e sinais de infeções nos grupos prevenção e tratamento, sendo que o fechamento total dos tecidos moles foi alcançado em 4 semanas. Nenhuma dor localizada foi relatada pelos pacientes na primeira semana de pós-operatório e nenhuma complicação pós-operatória ocorreu durante todo o período de acompanhamento (6 meses) nos grupos que receberam as membranas de L-PRF. Além disso, os autores relataram que houve ausência de processos inflamatórios e infecciosos locais e de dor em ambos os grupos.

5.5 Limitações.

Atualmente o número de estudos clínicos sobre a atuação do PRF no tratamento da OMAM é limitado e especialmente no que se trata da prevenção da doença.(8,15,16,18)

Os estudos clínicos em revisão nesta dissertação abrangeram geralmente tamanhos limitados de amostras. (4,5,7,9–18) e estas últimas mostraram heterogeneidade.(4,5,7,8,11–17)

Em alguns estudos caso controlo, o número de amostras no grupo de estudo PRF foi relativamente pequeno em comparação ao grupo controlo.(8,14,16) Além disso, determinados estudos não dispuseram de grupo controlo diminuindo assim a sua relevância científica.(4,7,9,10,12,13,17)

Dois estudos incluíram pacientes diagnosticados com OMAM de grau 0, sendo que estes pacientes não foram sujeitos à cirurgia, deste modo, foi acrescentado um risco de viés nestes estudos.(7,12)

Por fim, é importante realçar que certos estudos realizaram um *follow up* de menos de 6 meses. (8–10,15)

6. CONCLUSÃO

O PRF é um biomaterial autólogo que permite a libertação de fatores de crescimento por tempo prolongado, resultando numa melhor cicatrização dos tecidos, reduzindo o risco de contaminação, edema e dor pós-operatória. Esta técnica promissora mostrou ser um aliado na prevenção e tratamento da OMAM, pois retorna a esses pacientes, principalmente qualidade de vida, redução da dor e infeções recorrentes comumente observadas nos processos de necrose óssea dos maxilares. No entanto a literatura científica sobre este tema permanece muito escassa, mais ensaios clínicos randomizados são necessários para efetivar a atuação eficaz da técnica PRF na prevenção e tratamento da osteonecrose dos maxilares associada à medicação.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Cano-Durán JA, Peña-Cardelles JF, Ortega-Concepción D, Paredes-Rodríguez VM, García-Riart M, López-Quiles J. 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 Aug 1;9(8):e1051–9.
2. Rusilas H, Balčiūnaitė A, Žilinskas J. Autologous platelet concentrates in treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Stomatologija*. 2020;22(1):23-27.
3. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022 May 1;80(5):920–43.
4. Nørholt SE, Hartlev J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Oct 1;45(10):1256–60.
5. Tenore G, Zimbalatti A, Rocchetti F, Graniero F, Gaglioti D, Mohsen A, 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 Nov 1;9(11):1–16.
6. Fortunato L, Bennardo F, Buffone C, Giudice A. Is the application of platelet concentrates effective in the prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. Vol. 48, *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. Churchill Livingstone; 2020. p. 268–85.
7. Zelinka J, Blahak J, Perina V, Pacasova R, Treglerova J, Bulik O. 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 Sep 1;165(3):322–7.
8. Asaka T, Ohga N, Yamazaki Y, Sato J, Satoh C, Kitagawa Y. Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study. *Clin Oral Investig*. 2017 Sep 1;21(7):2165–72.
9. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. 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*. 2014 Nov 1;52(9):854–9.
10. Dincă O, Zurac S, Stăniceanu F, Bucur MB, Bodnar DC, Vlădan C, et al. Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(3):961–4.
11. Giudice A, Barone S, Giudice C, Bennardo F, Fortunato L. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Nov 1;126(5):390–403.
12. Valente NA, Chatelain S, Alfonsi F, Mortellaro C, Barone A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: The use of leukocyte-platelet-rich fibrin as an adjunct in the treatment. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2019;30(4):1095–101.
13. Fernando de Almeida Barros Mourão C, Calasans-Maia MD, del Fabbro M, le Drapper Vieira F, Coutinho de Mello Machado R, Capella R, et al. The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the

- jaw: A case series. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020 Feb 1;121(1):84–9.
14. Szentpeteri S, Schmidt L, Restar L, Csaki G, Szabo G, Vaszilko M. The Effect of Platelet-Rich Fibrin Membrane in Surgical Therapy of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2020 May 1;78(5):738–48.
 15. Poxleitner P, Steybe D, Kroneberg P, Ermer MA, Yalcin-Ülker GM, Schmelzeisen R, et al. Tooth extractions in patients under antiresorptive therapy for osteoporosis: Primary closure of the extraction socket with a mucoperiosteal flap versus application of platelet-rich fibrin for the prevention of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2020 Apr 1;48(4):444–51.
 16. Miranda M, Gianfreda F, Raffone C, Antonacci D, Pistilli V, Bollero P. The Role of Platelet-Rich Fibrin (PRF) in the Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Biomed Res Int.* 2021;2021.
 17. Özalp Ö, Yıldırım N, Öztürk C, Kocabalkan B, Şimşek Kaya G, Sindel A, 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 Dec 1;21(1).
 18. Parise GK, Costa BN, Nogueira ML, Sassi LM, Schussel JL. 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.* 2022 Jun 24;
 19. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. Vol. 30, *Journal of Bone and Mineral Research.* John Wiley and Sons Inc.; 2015. p. 3–23.
 20. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. Vol. 72, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* W.B. Saunders; 2014. p. 1938–56.
 21. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, Trandafilovic M, Stojanovic P. Platelet-rich fibrin: Basics of biological actions and protocol modifications. *Open Medicine.* 2021 Jan 1;16(1):446.
 22. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology.* 2006;101(3).
 23. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 200;101(3).
 24. Dohan Ehrenfest DM, Pinto NR, Pereda A, Jiménez P, Corso M del, Kang BS, et al. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets.* 2018 Feb 17;29(2):171–84.

ANEXO 1. Estadiamento e estratégias de tratamento da OMAM segundo Adaptado do *position paper* da AAOMS 2014. (Adaptado de: Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. Vol. 72, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. W.B. Saunders; 2014. p. 1938–56. (20))

Estadio	Definição/Características clínicas e radiográficas.	Estratégias de tratamento
Doentes de risco	nenhum osso necrótico aparente em pacientes que foram tratados com bifosfonatos orais ou intravenosos	Nenhum tratamento indicado Informar e educar o paciente
Estadio 0	sem evidência clínica de osso necrótico, mas achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomas	manejo sistêmico, incluindo uso de analgésicos e antibióticos
Estadio 1	osso exposto e necrótico ou fístulas que sondam o osso em pacientes assintomáticos e sem evidência de infeção	bochecho oral antibacteriano acompanhamento clínico trimestral educação do paciente e revisão das indicações para terapia com bifosfonatos
Estadio 2	osso exposto e necrótico ou fístulas que sondam o osso associado à infeção, evidenciado por dor e eritema na região do osso exposto com ou sem drenagem purulenta	tratamento sintomático com antibióticos orais bochecho oral antibacteriano controlo da dor desbridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e controlo da infeção
Estadio 3	osso exposto e necrótico ou uma fístula que sonda o osso em pacientes com dor, infeção e ≥ 1 dos seguintes: osso exposto e necrótico estendendo-se além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e zigoma na maxila) resultando em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oral antral ou oral nasal, ou osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio	bochecho oral antibacteriano antibioterapia e controlo da dor desbridamento cirúrgico ou ressecção para palição a longo prazo de infeção e dor