

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A UTILIZAÇÃO DE CONCENTRADOS DE PLAQUETAS (PCS) NA PREVENÇÃO DE DESENVOLVIMENTO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA COM MEDICAÇÃO (MRONJ) EM PACIENTES SUJEITOS A CIRURGIA ORAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho submetido por
Marta Auer Nogueira Pinto
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Junho de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A UTILIZAÇÃO DE CONCENTRADOS DE PLAQUETAS (PCS) NA PREVENÇÃO DE DESENVOLVIMENTO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA COM MEDICAÇÃO (MRONJ) EM PACIENTES SUJEITOS A CIRURGIA ORAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho submetido por
Marta Auer Nogueira Pinto
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Pedro Abecasis

e coorientado por
Mestre Paulo Mascarenhas

Junho de 2013

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Pedro Abecasis, pela disponibilidade, apoio, partilha de conhecimento e profissionalismo durante a realização deste trabalho como também ao longo dos anos na Egas Moniz.

Ao meu coorientador, Prof. Paulo Mascarenhas, pelo seu conhecimento, disponibilidade e ajuda inigualável. Pela sua orientação exemplar e pelo elevado e rigoroso conhecimento científico que me passou ao longo destes meses.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, pelos últimos 5 anos de aprendizagem.

Aos meus pais, pelo apoio, pela educação e por acreditarem em mim. Pela oportunidade de tirar este curso e por toda a força que me deram ao longo do mesmo e sempre. Sem eles nada seria possível.

À minha irmã Maria, por ser o meu pilar e melhor amiga. Que seja assim a vida toda.

À Inês, minha parceira de Box e de Vida. Por este caminho de aprendizagem em conjunto, pelo apoio, pelos momentos inesquecíveis, pela amizade e por ter tonado estes anos muito melhores. Não podia ter tido mais sorte.

Às minhas amigas do coração Marta e Kika por toda a alegria e amizade nestes 5 anos.

Às minhas queridas Marta G, Parrinha e Iglésias por terem tornado estes anos melhores.

À Marta NS e Tere, minhas Nezinhas, por me perceberem sempre e pela amizade que vou levar para a vida.

Às minhas queridas amigas de sempre, Mariana, Margarida, Inês e Ana. Pela amizade, por crescerem comigo e por serem as melhores que podia pedir.

RESUMO

Introdução: A osteonecrose dos maxilares relacionada com medicação (MRONJ) é uma condição caracterizada por uma área de osso necrótico em doentes expostos a medicação antiangiogénica ou antirreabsortiva. O risco de desenvolvimento desta patologia pode aumentar após cirurgia oral e têm vindo a ser avaliadas estratégias de prevenção da MRONJ. Os concentrados de plaquetas (PCs) contém elementos capazes de remodelar a matriz óssea e estimular a angiogénese, podendo ser utilizados para fins terapêuticos em vários campos da medicina, incluindo na medicina dentária.

Objetivos: Avaliar, através de uma revisão sistemática com meta-análise, a evidência disponível relativamente à utilização de PCs na prevenção da MRONJ após cirurgia oral.

Materiais e métodos: *B-on, PubMed, Scopus, Embase, Web of Science e Cochrane* foram pesquisadas até abril de 2023. Foi utilizado o algoritmo de pesquisa “Osteonecrose dos Maxilares” AND “Concentrados de Plaquetas” NOT “case report” e efetuada uma pesquisa manual nas referências bibliográficas dos artigos selecionados. Foram utilizadas duas ferramentas de risco de viés: *Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies by the CLARITY Group at McMaster University* e *JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data*. Os gráficos do risco de viés foram produzidos nos programas *Microsoft Excel* e *Robvis tool* e as meta-análises e meta-regressões no *software OpenMetaAnalyst for Sierra (10.12)*.

Resultados: Em dez estudos elegíveis com um total de 828 pacientes, 16 apresentaram MRONJ. Não se encontraram diferenças de risco de desenvolvimento de MRONJ significativas após cirurgia oral com ou sem a aplicação de PCs. Contudo, a via intravenosa de administração da medicação antirreabsortiva mostrou ser um fator significativo de aumento da incidência de MRONJ relativamente à via oral.

Conclusão: Devido a limitações, os resultados não são suficientes para provar a eficácia dos PCs na prevenção de MRONJ após cirurgia oral. São necessários mais estudos randomizados e de maiores dimensões.

Palavras-chave: Osteonecrose dos Maxilares, Concentrados de Plaquetas, Prevenção, Cirurgia oral.

ABSTRACT

Introduction: Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a condition characterized by an area of necrotic bone in patients exposed to antiangiogenic or antiresorptive medication. The risk of developing this condition may increase after oral surgery and strategies to prevent MRONJ have been evaluated. Platelet concentrates (PCs) contain elements capable of remodeling the bone matrix and stimulating angiogenesis, and can be used for therapeutic purposes in various fields of medicine, including dentistry.

Aim: Evaluate, through a systematic review with meta-analysis, the available evidence regarding use of PCs in the prevention MRONJ.

Methodology: B-on, PubMed, Scopus, Embase, Web of Science and Cochrane were searched until April 2023. The search algorithm “Osteonecrosis of the jaw” AND “Platelet Concentrates” and a manual search was performed in the references of the selected articles. Two risk of bias tools were used: Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies by the CLARITY Group at McMaster University and JBI Critical Appraisal checklist for studies reporting prevalence data. Risk of bias plots were produced using Microsoft Excel and Robvis tool, and meta-analyses and meta-regressions in OpenMetaAnalyst for Sierra (10.12) software.

Results: In ten eligible studies with a total of 828 patients, 16 had MRONJ. No significant differences in risk of developing MRONJ were found after oral surgery with or without the application of CPs. However, the intravenous route of administration of antiresorptive medication was shown to be a significant factor in increasing the incidence of MRONJ relative to the oral route.

Conclusions: Due to limitations, the results are not sufficient to prove the effectiveness of PCs in preventing MRONJ after oral surgery. More randomized and larger studies are needed.

Key-words: Osteonecrosis of the jaw, Platelet Concentrates, Prevention, Oral surgery.

ÍNDICE

I. Introdução.....	13
1.1. Medicação	13
1.1.1. Medicação antiangiogénica	13
1.1.2. Medicação antirreabsortiva - Bifosfonatos	16
1.1.3. Inibidores RANK – Denosumab	20
1.2. Osteonecrose dos maxilares relacionada com medicação.....	22
1.2.1. Definição	22
1.2.2. Fatores de risco	22
1.2.3. Diagnóstico	24
1.2.4. Estagiamento	27
1.2.5. Papel do médico dentista e drug holidays	28
1.3. Concentrados de plaquetas	29
1.3.1. Plasma rico em plaquetas (PRP)	30
1.3.2. Plasma rico em fibrina (PRF).....	33
1.3.3. Aplicação de concentrados de plaquetas em Medicina Dentária	35
II. Materiais e métodos	37
2.1. Definição da pergunta de investigação.....	37
2.2. Estratégia de pesquisa sistemática.....	37
2.3. Critérios de seleção de estudos.....	38
2.4. Seleção de estudos.....	39
2.5. Recolha e processamento de dados	39
2.6. Avaliação do risco de viés.....	40
2.7. Análise estatística.....	41
III. Resultados	43
3.1. Seleção de estudos.....	43
3.2. Resultados da seleção de pesquisa: fluxograma PRISMA.....	43
3.3. Síntese qualitativa de evidência	44

3.4. Resultados da avaliação do risco de viés	54
3.5. Síntese quantitativa de evidência	57
IV. Discussão	63
V. Conclusão	75
VI. Referências Bibliográficas	77
ANEXOS	

Índice de figuras

Figura 1 - Esquema representativo do mecanismo de ação agentes antiangiogénicos Anti-VEGF e ITki (esquema original).....	16
Figura 2 - Estrutura química pirofosfato e bifosfonatos (esquema original).....	17
Figura 3 - Gerações e estrutura química dos bifosfonatos (esquema original).....	18
Figura 4 - Inibição dos osteoclastos com bifosfonatos (esquema original).....	19
Figura 5 - Inibição dos osteoclastos com denosumab (esquema original).....	21
Figura 6 - Esquema ilustrativo do risco de desenvolvimento de MRONJ (esquema original).....	24
Figura 7 - Imagens radiológicas de CBCT compatíveis com osteonecrose (Abecasis, 2022).....	26
Figura 8 - Esquema representativo da obtenção de PRP através da centrifugação (esquema original).....	31
Figura 9 - Esquema ilustrativo da obtenção de PRGF (esquema original).....	32
Figura 10 - Esquema ilustrativo da obtenção de PRF (esquema original).....	34
Figura 11 - Fluxograma de acordo com a <i>guideline</i> PRISMA.....	44
Figura 12 - Percentagens de casos de MRONJ dos estudos incluídos após cirurgia oral..	53
Figura 13 - Gráfico <i>Traffic light plot</i> para análise do risco de enviesamento de estudos coorte.....	55
Figura 14 - Gráfico <i>Summary plot</i> para análise enviesamento de estudos coorte.....	55
Figura 15 - Gráfico <i>Traffic light plot</i> para análise do risco de enviesamento de estudos sem grupo controlo.....	56
Figura 16 - Gráfico <i>Summary plot</i> para análise enviesamento de estudos sem grupo controlo.....	57
Figura 17 - Gráfico da meta-análise da incidência de MRONJ.....	57
Figura 18 - Pesos dos estudos incluídos na primeira meta-análise.....	59
Figura 19 - Meta-regressão relativamente à administração por via oral.....	59
Figura 20 - Meta-regressão relativamente à administração por via intravenosa.....	60
Figura 21 - Gráfico da meta-análise do risco de MRONJ com e sem PCs.....	60
Figura 22 - Pesos dos estudos na segunda meta-análise.....	61
Figura 23 - Imagem de tubos de ensaio com PRF (Abecasis, 2022).....	66
Figura 24 - Imagem de um alvéolo pós-extração com PRGF (Mozzati et al., 2012).....	67
Figura 25 - Caso de MRONJ com exposição óssea na mandíbula (Scoletta et al., 2011).....	70

Índice de tabelas

Tabela 1 - Referente à forma de administração, mecanismo de ação e indicações de diferentes tipos de agentes antiangiogénicos, dados do estudo de (Sacco et al., 2022).....	14
Tabela 2 - Referente ao estagiamento da MRONJ, dados de (Ruggiero et al., 2022).....	27
Tabela 3 - Algoritmos de pesquisa utilizados nas diferentes bases de dados eletrónicas..	38
Tabela 4 - Tabela de evidência dos artigos incluídos na revisão sistemática e meta-análise.....	46
Tabela 5 - Continuação da tabela de evidência dos artigos incluídos na revisão sistemática e meta-análise.....	48
Tabela 6 - Características dos casos de MRONJ dos estudos incluídos após cirurgia oral.....	53

Lista de siglas

2D | 2 dimensões

3D | 3 dimensões

AAOMS | *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

Anti-VEGF | Inibidores do Fator de Crescimento Endotelial Vascular

ATP | Adenosina trifosfato

BC | “*buffy coat*”

BFs | Bifosfonatos

BRONJ | Osteonecrose dos maxilares relacionada com bifosfonatos

CTR | Controlo

FPPS | Farnesil pirofosfato sintetase

IgG2 | Imunoglobulina G2

ITki | Inibidores da Tirosinacina

IV | Intravenoso

L-PRF | Leucócitos e plasma rico em fibrina

L-PRP | Leucócitos e plasma rico em plaquetas

MRI | Ressonância magnética

MRONJ | Osteonecrose dos maxilares relacionada com medicação

N-BF | Bifosfonato que contém azoto

NN-BF | Bifosfonato que não contém azoto

P-PRF | Plasma rico em fibrina puro

P-PRP | Plasma rico em plaquetas puro

PCs | Concentrados de plaquetas

PDGF-AB | *Platelet-derived growth factor AB*

PET | Tomografia por emissão de positrões

PFR | Plasma rico em fibrina

PO | Suspensão oral

PPGF | Plasma pobre em fatores de crescimento

PPi | Pirofosfato

PPP | *Platelet poor plasma*

PRGF | Plasma rico em fatores de crescimento

PRP | Plasma rico em plaquetas

RANK | Recetor do RANK-L

RANK-L | Ativador do recetor do ligante do fator nuclear kappa-B

RCTs | *Randomized Controlled Trials*

TC | Tomografia computadorizada

TGFb-1 | *Transforming growth factor b-1*

TKs | Tirosinacinas

TRT | Tratamento

VEGF | Fator de crescimento vascular endotelial

VEGFRs | Recetores do fator de crescimento vascular endotelial

I. INTRODUÇÃO

1.1. Medicação

1.1.1. Medicação antiangiogénica

A angiogénese define-se como a formação de novos vasos sanguíneos, permitindo o crescimento celular. Assim, existe uma complexa interação entre tumores e a neovascularização, devido à facilitação do crescimento tumoral e do desenvolvimento de metástases (Caminha et al., 2019).

Esta relação ainda continua a ser estudada, no entanto, vários mediadores, como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF, do inglês *Vascular endothelial growth factor*) estão predominantemente envolvidos neste processo (Sacco et al., 2022).

As substâncias antiangiogénicas têm a capacidade de inibir o fornecimento de nutrientes e oxigénio às células através da diminuição da rede vascular e da inibição da formação de novos vasos sanguíneos, sendo, portanto, principalmente impregnadas na terapêutica oncológica (Lopes-Coelho et al., 2021).

Tal como qualquer medicação, estes agentes antiangiogénicos apresentam diversos efeitos adversos associados à sua utilização, tais como eventos tromboembólicos, hipertensão, trombocitopenia, disfunções cardíacas e osteonecrose dos maxilares relacionada com medicação (MRONJ, do inglês *Medication-related osteonecrosis of the jaw*) (Sacco et al., 2022).

A etiopatogenia da osteonecrose dos maxilares relacionada com agentes antiangiogénicos é ainda pouco precisa, no entanto, sabe-se que esta complicação ocorre devido a uma interferência na angiogénese natural inerente à reparação óssea. Esta interferência vai levar à redução de fornecimento de sangue aos maxilares, afetando, assim, negativamente a capacidade de regeneração óssea após uma agressão, atrasando a sua remodelação e cura e levando até ao aumento da suscetibilidade a infeções (Eguia et al., 2020).

Entre os diferentes grupos de fármacos antiangiogénicos, temos os Inibidores do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (anti-VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor inhibitors*) e os Inibidores da Tirosinacina (ITki, do inglês *Tyrosine Kinases*)

inhibitors), que são os que parecem estar relacionados com um maior risco de desenvolvimento de MRONJ (Eguia et al., 2020).

Entre os anti-VEGF, temos o Bevacizumab e o Aflibercept, e entre os ITki temos o Sunitinib e o Axitinib (Eguia et al., 2020).

Tabela 1 – Referente à forma de administração, mecanismo de ação e indicações de diferentes tipos de agentes antiangiogénicos, dados do estudo de Sacco et al. (2022).

Fármaco	Administração	Mecanismo de ação	Indicações
Bevacizumab	Intravenosa (IV)	Anti-VEGF	Cancro metastizado da mama, Cancro colorretal, Cancro do pulmão, Cancro do ovário, Carcinoma das células renais, Glioblastoma
Aflibercept	IV	Anti-VEGF	Cancro metastizado colorretal
Sunitinib	Suspensão oral (OP)	ITki	Carcinoma das células renais, Tumores neuroendócrinos
Axitinib	PO	ITki	Carcinoma das células renais

Anti-VEGF: *vascular endothelial growth factor inhibitors*; **ITki:** *Tyrosine Kinases inhibitors*.

O fator de crescimento endotelial vascular encontra-se quase omnipresente nos locais de angiogénese. Uma vez ligado aos seus recetores (VEGFRs), é ativado e forma homo- ou heterodímeros, desencadeando, assim, cascatas de sinalização intracelular para estimular a proliferação das células endoteliais, migração, diferenciação, e controlo da permeabilidade (Lopes-Coelho et al., 2021).

Os agentes Anti-VEGF atuam portanto sobre o reconhecimento de todas as formas bioativas do fator VEGF, impedindo a sua ligação aos recetores e inibindo a sua ativação (Lopes-Coelho et al., 2021).

As tirosinacinasas (TKs, do inglês *Tyrosine Kinases*) são enzimas responsáveis pela transferência de um grupo fosfato de uma molécula com potencial energético, como a adenosina trifosfato (ATP) para proteínas com resíduos de tirosina, podendo localizar-se tanto nas membranas celulares como no citoplasma (Arora, 2005; Gotink & Verheul, 2010).

Quando um ligando é reconhecido ocorre uma mudança conformacional, resultando na dimerização dos recetores e ativação do domínio cinase. A sua ativação resulta numa cascata de sinais intracelulares que levam a mudanças na expressão génica, resultando na autofosforilação dos seus domínios intracelulares e permitindo a ligação de várias proteínas de sinalização intracelular, tornando-se elas próprias ativas após a ligação (Gotink & Verheul, 2010). Desta forma, são ativadas cascatas intracelulares sinalizadoras que propagam os sinais da superfície membranar até ao núcleo, produzindo respostas fisiológicas, como a ativação celular, a diferenciação, a proliferação, a migração e a sobrevivência (Arora, 2005; Gotink & Verheul, 2010).

Como as TKs são responsáveis por grande parte da regulação e sobrevivência celular, a sua desregulação induz uma proliferação celular descontrolada ou inibição da apoptose, contribuindo para a carcinogénese (Arora, 2005).

O mecanismo de ação dos ITki tem como base o bloqueio do local de ligação do ATP nas TKs, impedindo assim a transferência de fosfatos para os resíduos de tirosina e, conseqüentemente, inibindo a transdução do sinal. Por sua vez, não ocorre proliferação celular, nem angiogénese (Gotink & Verheul, 2010).

A figura 1 ilustra o mecanismo de ação de agentes antiangiogénicos Anti-VEGF e ITki.

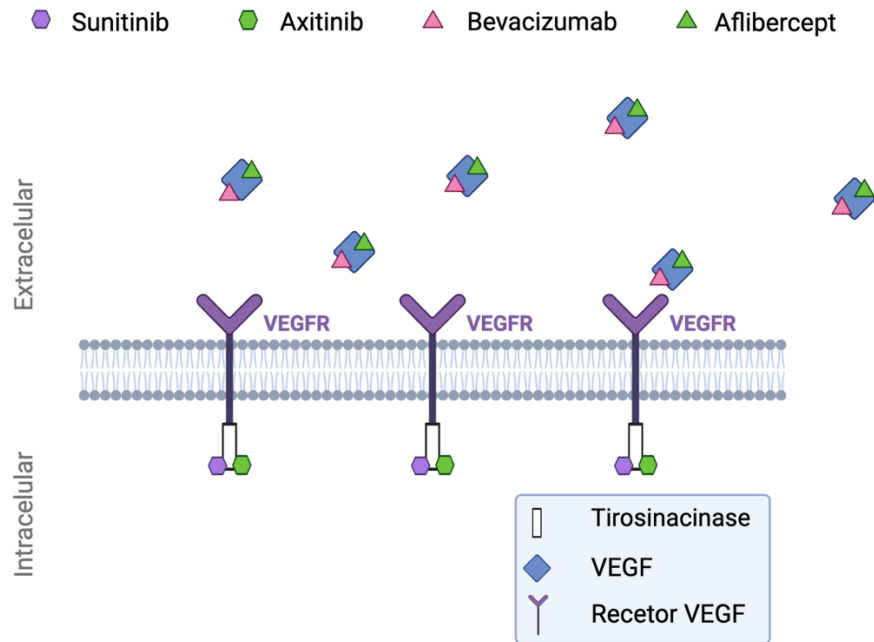


Figura 1 – Esquema representativo do mecanismo de ação agentes antiangiogênicos Anti-VEGF e ITKi (esquema original). **VEGF**: *Vascular endothelial growth factor*.

1.1.2. Medicação antirreabsortiva - Bifosfonatos

Os bifosfonatos (BFs), descobertos nos anos 60, são análogos estruturais do composto inorgânico pirofosfato (PPi, do inglês *Pyrophosphate*), um composto natural em que dois grupos de fosfatos estão ligados por esterificação (Drake et al., 2008; Nabih & Benyahya, 2017).

Tal como os seus análogos naturais, os bifosfonatos têm uma elevada afinidade pelo mineral ósseo, ligando-se aos cristais de hidroxiapatite e sendo, por isso, os principais medicamentos utilizados no tratamento de doenças caracterizadas pelo aumento da reabsorção óssea. Incluindo a osteoporose, a doença de Paget, metástases ósseas, mieloma múltiplo, e várias doenças ósseas raras (Cremers et al., 2019; Drake et al., 2008).

Na sua estrutura os bifosfonatos apresentam grupos de fosfato responsáveis pela forte afinidade aos cristais de hidroxiapatite no osso. Contêm também um carbono central não hidrolisável, sendo isso que os difere do PPi. Para além disto, quase todos estes fármacos em uso clínico corrente apresentam um grupo hidroxilo ligado ao carbono central (representado pela posição R1), aumentando ainda mais a capacidade de ligação ao cálcio

(Drake et al., 2008). Para além destes componentes, estes fármacos apresentam ainda uma fração estrutural final (na posição R2) ligada ao carbono central que é o determinante primário da potência de um bifosfonato na inibição da reabsorção óssea (Drake et al., 2008), como apresentado na **Figura 2**. A presença de um grupo de azoto aumenta a capacidade do bifosfonato de inibição da reabsorção óssea em 10 a 10.000 relativamente aos bifosfonatos não contendo azoto (Drake et al., 2008).



Figura 2 - Estrutura química pirofosfato e bifosfonatos (esquema original).

Este grupo de fármacos pode ser classificado consoante a sua geração, diferenciando-se pela sua estrutura química e, conseqüentemente, pelo seu mecanismo de ação (Papapetrou, 2009).

Os bifosfonatos de primeira geração não contêm azoto (NN-BF) e são os seguintes: etidronato, clodronato, e tiludronato (Cremers et al., 2019). Estes, após a sua ligação à hidroxiapatite e absorção na superfície mineral óssea mediada pelos osteoclastos, são metabolizados dentro das células, formando um análogo tóxico da molécula de ATP. Este vai, por sua vez, induzir a apoptose dos osteoclastos e inibir a atividade das enzimas ATP dependentes, minimizando, deste modo, a reabsorção óssea (Drake et al., 2008; Papapetrou, 2009).

Ao contrário dos primeiros bifosfonatos, os bifosfonatos de segunda (alendronato, pamidronato e neridronato) e terceira geração (risedronato, ibandronato, zolandronato e minodronato) têm cadeias laterais R2 que contêm azoto (N-BF) (Cremers et al., 2019). O mecanismo pelo qual os bifosfonatos contendo azoto promovem a apoptose dos osteoclastos é distinto do dos bifosfonatos de 1ª geração. Estes atuam através da inibição da enzima farnesil pirofosfato sintetase (FPPS) – enzima de extrema importância na produção de colesterol, esteróis e lípidos prenólicos (Drake et al., 2008). Desta forma, não ocorre a isoprenilação das GTPases (Guanosinas trifosfato), proteínas essenciais em processos como a diferenciação celular, biossíntese de proteínas, e o transporte intra- e

extracelular. A inibição destes processos a nível dos osteoclastos vai levar à sua apoptose e conseqüentemente à paragem da reabsorção óssea (De Ceulaer et al., 2014; Papapetrou, 2009).

Na **Figura 3** podemos observar a estrutura química dos diferentes bifosfonatos divididos pelas diferentes gerações.

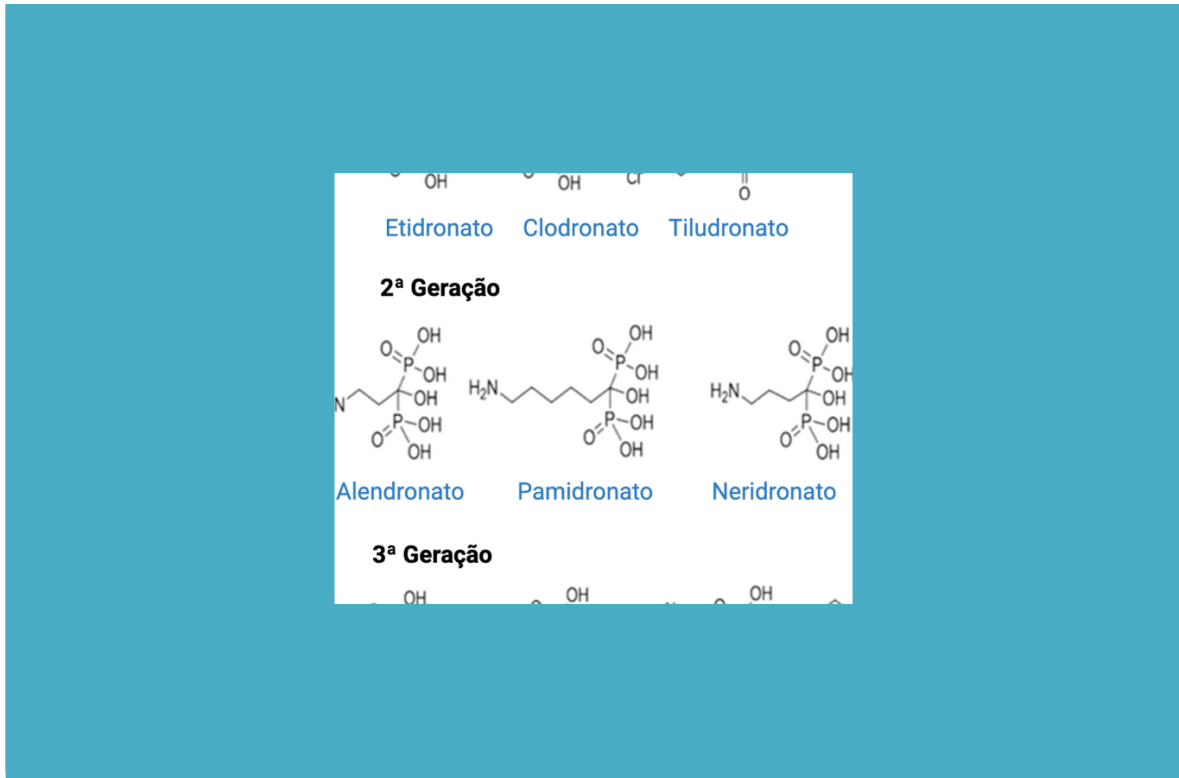


Figura 3 - Gerações e estrutura química dos bifosfonatos (esquema original).

Na **Figura 4** está representado o mecanismo de ação dos bifosfonatos na inibição dos osteoclastos.

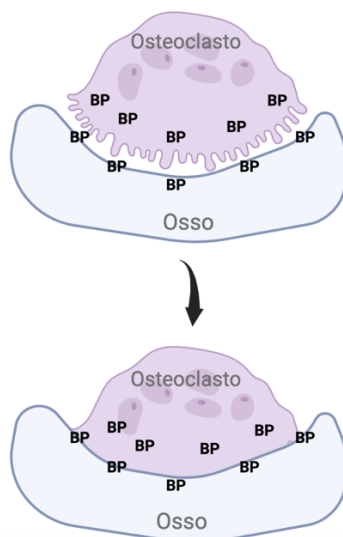


Figura 4 - Inibição dos osteoclastos com bifosfonatos (BPs) (esquema original).

Estes fármacos podem ser administrados por via oral (PO) ou intravenosa (IV), sendo que a via oral é mais usada na patologia osteoporótica e a via intravenosa na patologia oncológica (Papapetrou, 2009).

Os fármacos cuja toma se efetua por suspensão oral são o Alendronato, o Risedronato, o Ibandronato, o Neridronato, o Alendronato, o Etidronato, o Clodronato e o Tiludronato, frequentemente utilizados para a terapêutica da osteopenia, osteoporose e doença de Paget do osso (Yamashita & McCauley, 2012).

Todos os BFs orais têm uma biodisponibilidade baixa, cerca de 1% da dose administrada, devido à sua reduzida absorção intestinal (Drake et al., 2008).

Os BFs administrados por via intravenosa são o Clodronato, o Pamidronato o Ibandronato e o Ácido Zoledrónico, sendo restritos a profissionais de saúde e usados em situações de doença metástica e hipercalcemia maligna. São também eficazes na redução da dor e em complicações ósseas em indivíduos com mieloma múltiplo ou em estádios avançados do cancro do pulmão, da mama, próstata e de outros tumores sólidos (Ruggiero et al., 2014; Yamashita & McCauley, 2012).

Podem surgir diversos efeitos adversos na toma destes fármacos, tais como: febre, cefaleias, mialgias, artralguas e náuseas. Podem surgir ainda perturbações no metabolismo do cálcio e da vitamina D, assim como nefrotoxicidade (Agarwal & Rao, 2012; Papapetrou, 2009; Yamashita & McCauley, 2012).

A eliminação dos BFs libertados do osso é feita pela via renal, sendo excretados de forma inalterada na urina, devido à sua elevada resistência à hidrólise e baixa metabolização, sendo necessária especial atenção à função renal do doente, de modo a prevenir uma possível lesão renal secundária à sua administração (Perazella & Markowitz, 2008).

A grande afinidade destes fármacos pelo osso e a sua lenta eliminação do corpo leva a que, muitas vezes, os bifosfonatos persistam durante vários anos no osso após a interrupção da terapêutica (Baron et al., 2011). Assim, um grande efeito adverso do uso prolongado de BFs é um fenómeno da osteonecrose dos maxilares relacionada com os bifosfonatos (BRONJ). O mecanismo exato pelo qual o BRONJ ocorre, ainda não é totalmente compreendido, parecendo, no entanto, que está relacionado com o efeito dos BFs nos osteoclastos e o *turn-over* ósseo (Qaisi et al., 2016).

O diagnóstico é feito quando uma área exposta de osso necrótico persiste para além de 8 semanas em pacientes sujeitos a esta medicação ou com historial de terapêutica com bifosfonatos e sem antecedentes de radioterapia (Qaisi et al., 2016). O risco de desenvolvimento de BRONJ associado aos bifosfonatos orais é baixo, no entanto, parece aumentar quando a duração da terapia excede os três anos (Papapetrou, 2009).

1.1.3. Inibidores RANK – Denosumab

Tal como os bifosfonatos, também o denosumab é um fármaco antirreabsortivo, administrado por via subcutânea.

Trata-se de um anticorpo monoclonal humano (IgG2 – imunoglobulina G2), que vai atuar na inibição da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, no tratamento da osteoporose e em doenças ósseas metastáticas (Uyenne et al., 2014). Pode ser ainda utilizado no tratamento da osteopenia secundária e de tumores da próstata e do pulmão (Yamashita & McCauley, 2012).

O denosumab vai atuar como antagonista competitivo da RANK-L (ativador do recetor do ligante do fator nuclear kappa-B), uma citocina chave na formação, função e sobrevivência osteoclástica (Qaisi et al., 2016). A ligação à RANK-L vai impedir que esta se ligue ao seu recetor, RANK, bloqueando, desta forma, a osteoclastogénese e,

consequentemente o processo de reabsorção óssea (Uyanne et al., 2014; Yamashita & McCauley, 2012). A **Figura 5** ilustra este processo.

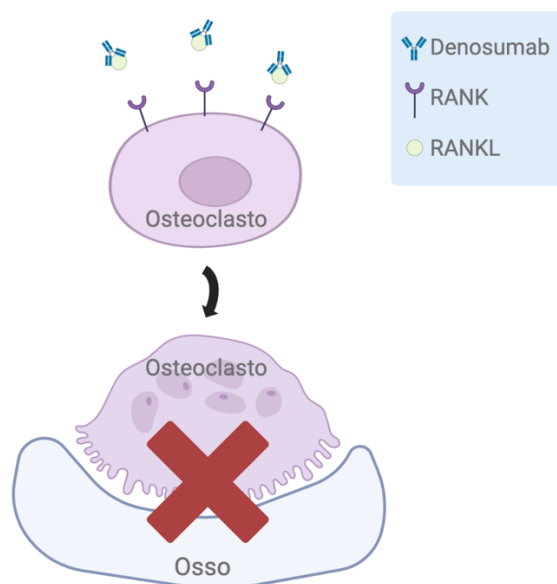


Figura 5 - Inibição dos osteoclastos com denosumab (esquema original). **RANK**: Recetor do RANK-L; **RANK-L**: ativador do recetor do ligante do fator nuclear kappa-B.

O denosumab tem uma biodisponibilidade de 62% e um tempo de semi-vida no osso de 24-32 dias. A sua eliminação é efetuada pelo sistema reticuloentotelial, tendo, por isso, menos efeitos nefrotóxicos do que os bifosfonatos (Qaisi et al., 2016; Uyanne et al., 2014).

Os doentes sujeitos à terapêutica com estes fármacos podem vir a desenvolver infeções, pancreatite e hipocalcemia (Uyanne et al., 2014).

Devido ao tempo de semi-vida mais curto e à ausência de ligação covalente ao osso, esperava-se que o denosumab proporcionasse um efeito terapêutico semelhante ao dos BFs, melhorando ao mesmo tempo o perfil de efeitos secundários e prevenindo casos de osteonecrose dos maxilares. No entanto, tem-se vindo a provar a ocorrência de osteonecrose dos maxilares com a administração deste fármaco (Qaisi et al., 2016).

No caso do denosumab os seus efeitos dissipam-se no prazo de 6 meses após a interrupção do tratamento, contrariamente aos BFs que, tal como referido anteriormente, se acumulam e persistem no osso até anos após a interrupção da terapêutica (Qaisi et al., 2016).

1.2. Osteonecrose dos maxilares relacionada com medicação

1.2.1. Definição

A osteonecrose dos maxilares relacionada com medicação é uma condição pouco comum que pode ocorrer após a exposição a fármacos antirreabsortivos ou antiangiogênicos. Na maioria dos casos, a MRONJ manifesta-se como exposição óssea na região maxilar, embora existam também casos de osteonecrose dos maxilares sem exposição óssea (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

A frequência da MRONJ está intrinsecamente ligada à exposição cumulativa e à potência do agente utilizado para prevenir complicações ósseas, considerando tanto a dose administrada como a duração do tratamento (Nicolatou-Galitis et al., 2019). A prevalência de MRONJ associada à terapêutica com bifosfonatos ou denosumab em doses baixas é considerada ligeiramente superior à da população geral. Nos pacientes medicados com BFs orais para o tratamento da osteoporose, a prevalência de MRONJ vai dos 0% aos 0.04%. Nos pacientes em tratamento com BFs IV em doses elevadas, a prevalência é significativamente mais elevada do que a verificada com BFs em doses baixas, sendo a taxa de prevalência para pacientes com osteoporose de 0% a 0,348% (A. Khan et al., 2015).

1.2.2. Fatores de risco

Tal como referido anteriormente, a incidência desta doença está ligada à dose e duração da medicação, sendo, por isso, estes parâmetros importantes fatores de risco. Tem vindo a ser provado que o risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares aumenta, se os fármacos antirreabsortivos forem administrados numa dose elevada e durante mais de 3 anos (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Para além da duração e dose da medicação, deve considerar-se também a indicação terapêutica para o tratamento, sendo que o risco de desenvolvimento de MRONJ é consideravelmente maior em pacientes em tratamento oncológico com agentes antirreabsortivos do que em tratamento para a osteoporose (Ruggiero et al., 2022).

Habitualmente, a MRONJ desenvolve-se após uma infecção local ou trauma, existindo então diversos fatores de risco locais (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

A cirurgia oral é o fator predisponente mais comum para o desenvolvimento da MRONJ, estando provado que cerca de 62-82% dos doentes com osteonecrose maxilar foram submetidos a extrações dentárias (Ruggiero et al., 2022).

Inflamações orais pré-existentes, como a doença periodontal ou infecções periapicais, são também considerados fatores de risco, sendo que entre doentes oncológicos com MRONJ, em 50% dos casos, a doença dentária inflamatória pré-existente foi um fator predisponente à doença (Ruggiero et al., 2022; Saad et al., 2012).

Para além destes fatores locais, existem ainda os fatores relacionados com a anatomia, existindo uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento de MRONJ na mandíbula (75%) do que na maxila (25%) (Saad et al., 2012). Esta diferença pode ser explicada pelas diferenças anatómicas entre a maxila e a mandíbula, sendo que a maxila é constituída principalmente por osso esponjoso e tem um melhor fornecimento sanguíneo, explicando assim uma maior incidência de MRONJ na mandíbula (Bergmeister et al., 2012).

A idade e o sexo são igualmente variáveis a considerar (Saad et al., 2012). A maior prevalência de MRONJ na população feminina está provavelmente relacionada com as doenças subjacentes para as quais os agentes antirreabsortivos são prescritos, como a osteoporose e o cancro da mama (Ruggiero et al., 2022).

A idade avançada é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de osteonecrose, ocorrendo mais frequentemente em sexagenários e septuagenários (Lorenzo-Pouso et al., 2021). Doentes menores de 24 anos tratados com agentes antirreabsortivos para doenças ósseas benignas não demonstram qualquer risco de MRONJ, mesmo após uma terapêutica de longa duração (Ruggiero et al., 2022).

Os corticosteróides estão associados a um risco aumentado de MRONJ quando administrados em conjunto com agentes antirreabsortivos (Saad et al., 2012). A anemia (hemoglobina < 10 g/dL), a diabetes, o tipo de cancro e o tabagismo podem, em alguns casos, estar associados a um risco aumentado de MRONJ (Lorenzo-Pouso et al., 2021).

Nem todos os pacientes com comorbilidades e história médica semelhantes desenvolvem MRONJ, portanto a genética pode também influenciar o risco de desenvolvimento desta patologia. Esta é uma área que ainda se encontra a ser explorada, porém tem vindo a ser sugerido que os polimorfismos nos genes farnesil pirofosfato sintetase ou citocroma P450 CYP2C8 podem predispor alguns indivíduos a desenvolver MRONJ (A. A. Khan et al., 2015).

Na **Figura 6** está representado um esquema ilustrativo do risco de desenvolvimento de MRONJ.

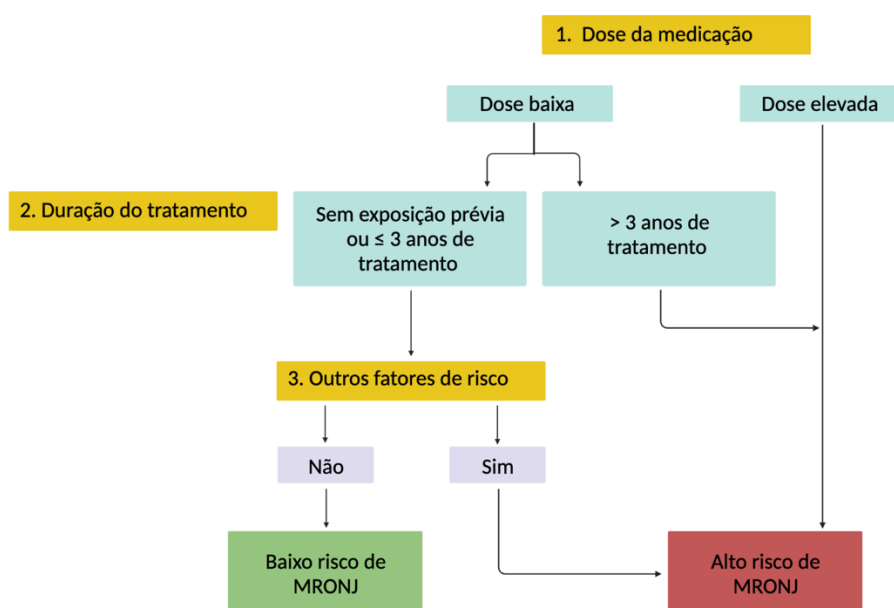


Figura 6 – Esquema ilustrativo do risco de desenvolvimento de MRONJ (esquema original).

1.2.3. Diagnóstico

A dor e os sinais de infeção são os sintomas mais frequentes relatados pelos pacientes com MRONJ, podendo, no entanto, ser uma patologia assintomática (Nicolatou-Galitis et al., 2019). Para além destes podem ainda ocorrer outros sinais e sintomas, incluindo mobilidade dentária, edema da mucosa, eritema, ulceração, parestesia do ramo do nervo trigémeo (A. A. Khan et al., 2015).

A história do paciente e o exame clínico são considerados as ferramentas de diagnóstico mais sensíveis na osteonecrose (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Na maioria dos casos, um diagnóstico de MRONJ requer o seguinte: tratamento atual ou anterior com bifosfonatos, denosumab, ou agentes antiangiogénicos; uma área de osso exposto, ou osso que pode ser sondado através de uma fistula intra- ou extraoral que tenha persistido durante mais de 8 semanas; nenhum historial de radioterapia na cabeça e pescoço ou doença metastática óbvia da mandíbula (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Para além da história clínica e exame objetivo, deve recorrer-se a meios complementares de diagnóstico radiológicos para o diagnóstico da MRONJ, sendo que as características radiográficas continuam a ser relativamente não específicas, podendo esta condição ser confundida com outras patologias. O seu diagnóstico diferencial inclui as seguintes condições clínicas: osteíte alveolar, sinusite, gengivite/periodontite, infeção periapical, e algumas formas de displasia cimento-óssea com sequestração secundária (A. A. Khan et al., 2015).

Os meios complementares de diagnóstico de imagem podem incluir radiografias de 2 dimensões (2D), tomografia computadorizada (TC), tomografia computadorizada de feixe cónico (CBCT, do inglês *Cone beam computer tomography*), ressonância magnética (MRI) (Lorenzo-Pouso et al., 2021).

As radiografias panorâmicas têm valor na avaliação da osteonecrose, fornecendo informação de ambas as arcadas, bem como das estruturas anatómicas adjacentes, incluindo o seio maxilar, a cavidade nasal e canal mandibular.

As radiografias intraorais 2D (periapicais e bitewings) fornecem imagens de alta resolução e são úteis na avaliação das características iniciais da MRONJ como também informações úteis sobre a presença de lesões de cárie, doença periodontal ou infeção periapical, que são, tal como já referido, importantes fatores de risco locais para a osteonecrose (A. A. Khan et al., 2015).

Os achados radiográficos mais encontrados tanto nas ortopantomografias, como nas periapicais e bitewings são: aumento da densidade trabecular, cicatrização incompleta do alvéolo pós-extração, formação de sequestros e espessamento do canal mandibular (A. A. Khan et al., 2015).

Estes meios complementares de diagnóstico 2D são, portanto, ferramentas úteis para avaliar tanto a presença de fatores de risco locais, como também a gravidade e extensão das alterações osteonecróticas (A. A. Khan et al., 2015). No entanto, uma fase mais

precoce da osteonecrose restrita a pequenas áreas de exposição óssea (<1 cm) pode ser indetetável em radiografias panorâmicas, sendo necessário recorrer a uma investigação mais detalhada em 3 dimensões, optando pela TC ou CBCT, onde é visível a destruição óssea resultante deste processo (Sigua-Rodriguez et al., 2014).

Com recurso a este meio de diagnóstico pode ser avaliada a arquitetura cortical e trabecular, tanto da maxila como da mandíbula, bem como a presença de reação periosteia, a presença de sequestros e a integridade das estruturas adjacentes. Possibilita ainda a quantificação do estado da esclerose óssea e a deteção precoce de lesões osteonecróticas (Sigua-Rodriguez et al., 2014; Stockmann et al., 2010).

Os achados mais comuns das TC em doentes com osteonecrose maxilar incluem: osteosclerose difusa, áreas de osteólise, erosão cortical, aumento da formação óssea periosteia, e sequestros. Pode observar-se também a formação de fistulas e a cicatrização incompleta de alvéolos pós-extração (A. A. Khan et al., 2015).

O CBCT oferece vantagens semelhantes ao TC na avaliação das estruturas ósseas da face, permitindo, devido à sua alta resolução de imagem, uma melhor deteção de doenças periodontais e periapicais em comparação com as radiografias em 2D. As imagens radiológicas do CBCT acabam por ser semelhantes às das TCs, tendo a vantagem de emitir significativamente menos radiação (A. A. Khan et al., 2015).

Na **Figura 7** pode observar-se imagens radiológicas compatíveis com osteonecrose dos maxilares.

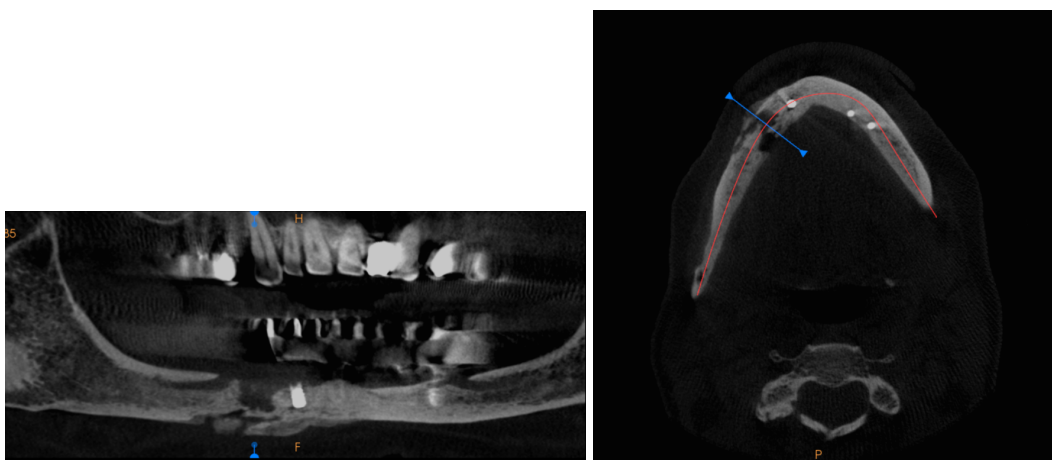


Figura 7 – Imagens radiológicas de CBCT compatíveis com osteonecrose (Abecasis, 2022).

A ressonância magnética, apresenta ainda vantagens no diagnóstico das alterações dos tecidos moles envolventes da área osteonecrótica (A. A. Khan et al., 2015).

1.2.4. Estagiamento

O sistema de estagiamento clínico da osteonecrose dos maxilares atualmente utilizado foi desenvolvido por Ruggiero e adotado pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS). Este sistema é útil para identificar as características de cada estágio e garantir um diagnóstico apropriado (A. A. Khan et al., 2015).

A seguinte tabela, **Tabela 2**, reúne as características dos diferentes estágios da MRONJ.

Tabela 2 – Referente ao estagiamento da MRONJ, dados de (Ruggiero et al., 2022)

	Manifestações clínicas	Achados radiográficos
Estágio 0	<p>Pacientes sem evidência clínica de osso necrótico mas que apresentam sintomas não específicos ou achados clínicos e radiográficos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odontalgia não explicada por uma causa odontogénica. • Dores ósseas mandibulares, que podem irradiar para a região da articulação temporomandibular. • Dor sinusal, que pode estar associada a inflamação e espessamento da parede do seio maxilar. • Função neurosensorial alterada. • Mobilidade dentária não explicada por doença periodontal crónica. • Inchaço intra- ou extraoral. 	<ul style="list-style-type: none"> • Perda ou reabsorção óssea alveolar não associada a doença periodontal crónica. • Alterações no padrão trabecular de osso esclerótico, sem formação de novo osso nos alvéolos pós-extração. • Regiões de osteosclerose envolvendo o osso alveolar e/ou o osso basilar circundante. • Espessamento do ligamento periodontal

Estágio 1	<ul style="list-style-type: none"> • Osso exposto e necrótico ou fístula sondável até ao osso em pacientes assintomáticos e sem sinais de infecção/inflamação. 	
Estágio 2	<ul style="list-style-type: none"> • Osso exposto e necrótico, ou fístula sondável até ao osso, com indícios de infecção/inflamação. • Pacientes são sintomáticos (dor). 	
Estágio 3	<ul style="list-style-type: none"> • Osso exposto e necrótico ou fístula sondável até ao osso, com indícios de infecção, e um ou mais dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Osso necrótico exposto que se estende para além da região de osso alveolar (ou seja, bordo inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar e zigoma na maxila); ○ Fratura óssea patológica; ○ Fístula extraoral; ○ Comunicação oroantral; ○ Osteólise que se estende até ao bordo inferior do corpo mandibular ou sinusal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Osteonecrose no osso envolvente (bochecha, palato) • Fratura mandibular • Osteólise do seio maxilar

1.2.5. Papel do médico dentista e drug holidays

Os médicos dentistas têm um papel fundamental na minimização do risco de desenvolvimento de MRONJ dos seus pacientes. Estudos demonstraram que o risco de desenvolvimento da doença pode ser substancialmente reduzido se os pacientes forem avaliados por um médico dentista e forem tomadas medidas preventivas (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Os pacientes de alto risco devem ser submetidos a uma avaliação oral completa, incluindo exame objetivo e exames complementares de diagnóstico, antes de se iniciar o tratamento com bifosfonatos ou denosumab (Coleman et al., 2014).

É aconselhável que todos os procedimentos cirúrgicos necessários sejam concluídos antes do início da terapêutica antirreabsortiva, iniciando a toma da medicação somente após a cicatrização da mucosa e adequada remodelação óssea. Procedimentos como tratamento de bolsas periodontais e dentes com mobilidade, tratamentos endodônticos e protéticos, devem ser também todos finalizados antes do início da terapêutica antirreabsortiva. Para além disso, infecções agudas ou possíveis locais de infecção devem ser identificados e tratados de forma a prevenir complicações futuras (Ruggiero et al., 2022).

É de extrema importância a educação dos pacientes relativamente aos sinais e sintomas da MRONJ. Estes devem ser aconselhados a informar imediatamente o seu médico e a regressar ao médico dentista caso sintam qualquer dor, edema ou dormência associada aos dentes ou gengivas (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Tem vindo a ser estudado o conceito de *drug holidays*, que consiste na interrupção da terapêutica antirreabsortiva em pacientes que devem ser sujeitos a procedimentos dentários invasivos (Ramaglia et al., 2018).

O risco acrescido de desenvolvimento de complicações ósseas durante o *drug holidays* deve ser ponderado caso a caso tendo em conta o reduzido risco de desenvolvimento de MRONJ, devendo este ser discutido por uma equipa multiprofissional (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

É notória a falta de evidência para apoiar os benefícios da interrupção da terapêutica antirreabsortiva, havendo poucas provas que apoiem a sua recomendação. O conceito de *drug holidays* continua, portanto, a ser uma questão controversa (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

1.3. Concentrados de plaquetas

Os concentrados de plaquetas são extratos de sangue obtidos de uma amostra de sangue do paciente. Extratos estes que contém vários elementos que podem ser utilizados para

fins terapêuticos: fibrinogénio/fibrina, plaquetas, fatores de crescimento, leucócitos e outros compostos celulares circulantes no plasma sanguíneo. Estes concentrados contêm grandes quantidades de fatores de crescimento, tais como *platelet-derived growth factor AB* (PDGF-AB), *transforming growth factor b-1* (TGFb-1) e VEGF, que são capazes de estimular a proliferação celular, a remodelação da matriz óssea e a angiogénese (F. Khan et al., 2017).

A utilização de concentrados de plaquetas foi introduzida com o intuito de reforçar o processo natural de cicatrização, tal como as colas de fibrina utilizadas desde há mais de 40 anos como adjuvantes cirúrgicos. As colas de fibrina autólogas são consideradas a melhor escolha para evitar o risco de contaminação, mas a sua utilização permanece muito limitada devido à complexidade e ao custo dos seus protocolos de produção. Consequentemente, a utilização de concentrados de plaquetas tem sido explorada durante a última década com o intuito de melhorar a cura e substituir as colas de fibrina (Dohan et al., 2014).

1.3.1. Plasma rico em plaquetas (PRP)

O conceito e descrição do PRP começou no campo da hematologia. Os hematologistas criaram o termo PRP nos anos 70 a fim de descrever um plasma com uma elevada concentração de plaquetas, que era inicialmente utilizado como produto transfusional no tratamento de pacientes com trombocitopenia. Atualmente, é utilizado em diferentes campos medicinais, como na regeneração de tecidos, cicatrização de feridas e tratamento da alopecia (Alves & Grimalt, 2018).

A principal função das plaquetas é contribuir para o processo de homeostase através de três processos: adesão, ativação e agregação. Pensava-se que as plaquetas tinham apenas uma ação hemostática, no entanto, tem-se vindo a provar que as plaquetas contêm uma abundância de fatores de crescimento e citocinas que podem afetar a inflamação, angiogénese, migração de células estaminais e a proliferação celular (Alves & Grimalt, 2018).

Em 2009, Dohan Ehrenfest et al. propôs uma classificação destes concentrados, seguindo dois parâmetros principais: a presença ou ausência de conteúdo celular (como os leucócitos). O PRP puro (P-PRP) ou PRP pobre em leucócitos é uma concentração sem apresenta uma rede de fibrina de baixa densidade após a sua ativação. O Leucócitos e PRP (L-PRP) é uma preparação que contem leucócitos e apresenta uma rede de fibrina de baixa densidade depois da ativação.

Este concentrado é obtido a partir do sangue de pacientes, recolhido antes da centrifugação. O sangue total é obtido por punção venosa em tubos anticoagulados (usualmente com citrato ácido dextrose ou solução de citrato de sódio). Após a primeira centrifugação, o tubo apresenta 3 camadas básicas: na parte inferior do tubo existem glóbulos vermelhos com leucócitos depositados imediatamente acima; a camada intermédia, chamada de “*buffy coat*” (BC), e na parte superior uma camada superficial acelular (*platelet poor plasma* - PPP). O BC é tipicamente de cor esbranquiçada e contém a maior proporção de plaquetas e leucócitos (Dhurat & Sukesh, 2014). A **figura 7** ilustra este processo.

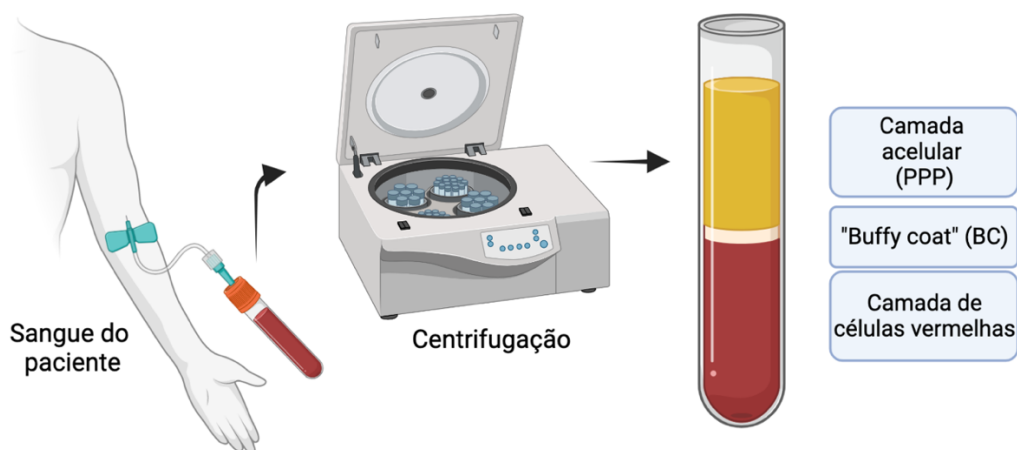


Figura 8 – Esquema representativo da obtenção de PRP através da centrifugação (esquema original).

Para a produção de P-PRP, a camada PPP e uma parte do BC são transferidos para outro tubo de ensaio e submetidos a uma segunda centrifugação, obtendo o concentrado final de P-PRP. Para a produção de L-PRP, as camadas PPP, BC e algumas hemácias residuais são transferidas para outro tubo. Após a segunda centrifugação obtém-se o L-PRP final

que consiste na BC inteira. Por fim, os concentrados são transferidos com uma seringa ou pipeta.

É importante referir que este processo manual de obtenção de PRP não está claramente definido, podendo este protocolo conduzir aleatoriamente a P-PRP ou L-PRP (Dohan Ehrenfest et al., 2009).

O plasma rico em fatores de crescimento (PRGF), é um tipo de P-PRP, comumente aplicado em diferentes áreas médicas, devido à sua simplicidade em termos de tempo de centrifugação e facilidade de preparação (Baca-Gonzalez et al., 2022). Um dos primeiros protocolos deste concentrado de plaquetas foi descrito em 1999 pela Anitua e foi comercializado pelo BTI (BioTechnology Institute, Vitoria, Espanha). Neste protocolo, o sangue venoso é recolhido e centrifugado de forma a obter as três camadas já explicadas acima (Dragonas et al., 2019).

O plasma acelular contém duas camadas empiricamente definidas por plasma pobre em fatores de crescimento (PPGF) e plasma rico em fatores de crescimento (PRGF), que se encontra imediatamente acima do BC. A camada PPGF é descartada e a PRGF é recolhida por pipetagem, tal como representado na **Figura 8**. Por fim, é adicionado cloreto de cálcio para a coagulação, formando um gel de PRGF instável que terá de ser utilizado imediatamente (Dohan Ehrenfest et al., 2009).

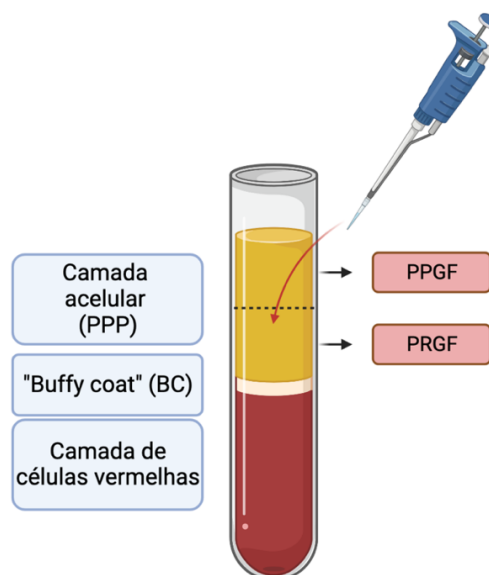


Figura 9 - Esquema ilustrativo da obtenção de PRGF (esquema original).

Por definição, todos os concentrados de PRP podem ser utilizados como soluções líquidas ou sob a forma de gel ativado. Pode, portanto, ser injetado ou colocado sob a forma de gel numa ferida ou sutura cutânea (Dohan et al., 2014).

1.3.2. Plasma rico em fibrina (PRF)

O protocolo PRP requer centrifugação em várias etapas, adição de anticoagulantes não autólogos e uso adicional de trombina bovina ou cloreto de cálcio. Além disso, a técnica PRP é principalmente focada para alcançar uma alta concentração de plaquetas e fatores de crescimento e visa eliminar os leucócitos da composição final. O facto de os anticoagulantes terem um impacto negativo no processo de cicatrização, impedindo a coagulação e formação do coágulo de fibrina, levou à evolução de uma nova geração de concentrado de plaquetas (Pavlovic et al., 2021).

O plasma rico em fibrina (PRF) foi desenvolvido em França, representando a segunda geração dos concentrados de plaquetas (Evrosimovska et al., 2020). Este aditivo biológico é completamente autólogo e apresenta várias vantagens sobre os concentrados de plaquetas tradicionais: é fácil de preparar, possui libertação prolongada do fator de crescimento e tem ainda um custo mínimo (Pavlovic et al., 2021).

Tal como explicado anteriormente, em 2009, Dohan Ehrenfest et al. propôs uma classificação destes concentrados, dividindo os plasmas ricos em fibrina em PRF puro (P-PRF) e leucócitos e PRF (L-PRF). Os P-PRF são preparações sem leucócitos e com uma rede de fibrina de alta densidade. Os L-PRF apresentam também uma rede de fibrina de alta densidade, porém, com leucócitos.

Por definição, estes produtos só existem numa forma de gel fortemente ativado e não podem ser injetados ou utilizados como colas tradicionais de fibrina. No entanto, devido à sua forte matriz de fibrina, podem ser manuseados como um verdadeiro material sólido para outras aplicações (Dohan et al., 2014).

Neste caso, o sangue é recolhido sem adição de qualquer anticoagulante e imediatamente centrifugado. Ocorre então um processo natural de coagulação e permite a fácil recolha de um coágulo de fibrina e plaquetas PRF, sem necessidade de qualquer modificação bioquímica do sangue (Deeb, 2020).

Após centrifugação, formam-se três camadas: a camada de base de hemácias, a camada superior de plasma acelular e um coágulo de PRF no meio. O coágulo PRF forma uma matriz de fibrina forte, na qual se concentra a maioria das plaquetas e leucócitos. Esta técnica é o protocolo mais simples e também o menos dispendioso desenvolvido até agora (Dohan Ehrenfest et al., 2009).

A **figura 10** ilustra o processo de obtenção de PRF.

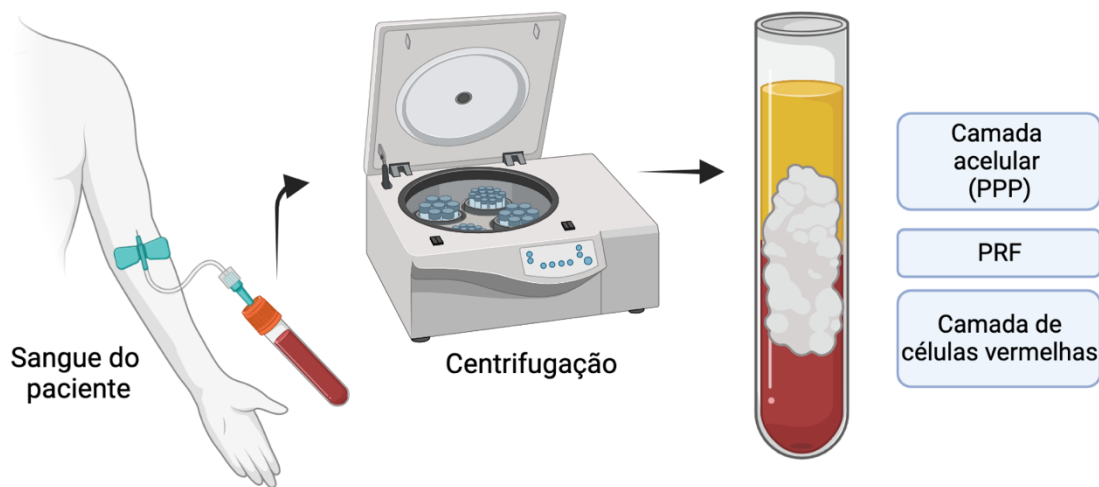


Figura 10 - Esquema ilustrativo da obtenção de PRF (esquema original).

A matriz de fibrina PRF possui uma alta flexibilidade e elasticidade e contém fatores de crescimento, leucócitos e citocinas envolvidas no processo de cicatrização. No entanto, esta tem de ser utilizada imediatamente, uma vez que a integridade estrutural do PRF altera ao longo do tempo (Pavlovic et al., 2021).

Foi desenvolvido um PRF avançado (A-PRF), obtido com uma força de centrifugação menor, com o intuito de diminuir a perda de células que se deslocam para o fundo do tubo de ensaio com uma elevada força de centrifugação. Assim, obtém-se um concentrado mais rico em leucócitos e fatores de crescimento. Os benefícios destes concentrados relativamente ao L-PRF continuam, no entanto, a ser estudados (Pavlovic et al., 2021).

Para além do A-PRF existe ainda o PRF injetável (i-PRF), que foi desenvolvido devido ao facto de este concentrado apenas poder ser obtido em forma de gel, não sendo, contrariamente ao PRP, adequado para injeção (Pavlovic et al., 2021).

Neste caso, é aplicado um novo protocolo de produção de PRF, utilizando tubos de ensaio plásticos com uma superfície hidrofóbica, permitindo a separação dos componentes e obtendo uma camada superior rica em plasma, fatores de coagulação e plaquetas. Esta camada é aspirada e pode ser aplicada de forma injetável (Mourão et al., 2015).

1.3.3. Aplicação de concentrados de plaquetas em Medicina Dentária

Os concentrados de plaquetas autólogos têm sido utilizados na medicina para procedimentos regenerativos e parecem promover principalmente a cicatrização de tecidos moles (Lopez-Jornet et al., 2016).

Estes concentrados foram introduzidos no tratamento de MRONJ e verificou-se melhorias na angiogénese, devido a fatores de crescimento específicos, podendo, assim, estimular a produção de colagénio, produzir agentes anti-inflamatórios, iniciar o crescimento interno vascular, induzir diferenciação celular, controlar respostas inflamatórias locais e ajudar a curar lesões teciduais.

Por estas razões, alguns investigadores propõem a aplicação destes concentrados como medida preventiva de MRONJ.

Neste sentido, esta revisão sistemática com meta-análise pretende avaliar a evidência científica disponível relativamente à utilização de concentrados de plaquetas na prevenção da osteonecrose dos maxilares relacionada com medicação após cirurgia oral.

A utilização de concentrados de plaquetas (PCs) na prevenção de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares relacionada com medicação (MRONJ) em pacientes sujeitos a cirurgia oral: uma revisão sistemática

II. MATERIAIS E MÉTODOS

O protocolo desta revisão sistemática e meta-análise seguiu as diretrizes da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA).

2.1. Definição da pergunta de investigação

Para elaboração da pergunta de investigação do presente trabalho, foi utilizada a metodologia PICO:

P (população): Pacientes expostos a medicação antiangiogénica ou anti-reabsortiva sujeitos a cirurgia oral;

I (intervenção): Prevenção de MRONJ com PCs;

C (comparação): Não aplicação de PCs;

O (outcomes): Incidência de MRONJ.

A partir da estratégia PICO foi então formulada a seguinte questão: Qual é a incidência de MRONJ em pacientes sujeitos a cirurgia oral com aplicação de PCs como meio preventivo? E uma segunda questão: Há alteração do risco de desenvolvimento de MRONJ após cirurgia oral por aplicação de PCs?

2.2. Estratégia de pesquisa sistemática

O levantamento bibliográfico foi realizado até Abril de 2023, com recurso a seis bases de dados eletrónicas: *B-on*, *PubMed*, *Scopus*, *Embase*, *Web of Science* e *Cochrane*.

Foram utilizadas as palavras-chave: “osteonecrosis of the jaw”, “platelet concentrates” e “case report”, combinadas entre elas, permitindo abranger todos os estudos possivelmente relevantes para o trabalho.

Os operadores booleanos *AND* e *NOT* foram aplicados nas bases de dados utilizadas, de modo a obter resultados de pesquisa pertinentes e de acordo com os objetivos.

Os algoritmos de pesquisa que foram aplicados encontram-se representados na **Tabela 3**.

Tabela 3 – Algoritmos de pesquisa utilizados nas diferentes bases de dados eletrônicas.

Base de dados eletrônicas	Algoritmo de pesquisa
<i>PubMed</i>	“osteonecrosis of the jaw” AND “platelet concentrates” NOT “ <i>case report</i> ”
<i>B-on</i>	“osteonecrosis of the jaw” AND “platelet concentrates” NOT “ <i>case report</i> ”
<i>Scopus</i>	“osteonecrosis of the jaw” AND “platelet concentrates” NOT “ <i>case report</i> ”
<i>Embase</i>	“osteonecrosis of the jaw” AND “platelet concentrates” NOT “ <i>case report</i> ”
<i>Web of Science</i>	“osteonecrosis of the jaw” AND “platelet concentrates” NOT “ <i>case report</i> ”
<i>Cochrane</i>	“osteonecrosis of the jaw” AND “platelet concentrates” NOT “ <i>case report</i> ”

Posteriormente à pesquisa realizada nas bases de dados eletrônicas, foi efetuada uma pesquisa manual de referências bibliográficas dos artigos selecionados, de modo a abranger artigos com possível interesse para a investigação e que não tenham sido incluídos na estratégia de pesquisa previamente utilizada.

2.3. Critérios de seleção de estudos

Foram considerados critérios de inclusão e exclusão dos estudos presentes nos resultados de pesquisa, de forma a responder à pergunta de investigação proposta.

Critérios de inclusão

- i.* Prevenção MRONJ;
- ii.* Utilização de PCs;
- iii.* Pacientes sujeitos a cirurgia oral;
- iv.* Pacientes em terapêutica antiangiogénica e/ou antirreabsortiva;
- v.* Pacientes sem sinais clínicos de MRONJ.

Critérios de exclusão

- i. Estudos realizados em animais ou *in vitro*;
- ii. Estudos de caso e séries de estudos de caso.

2.4. Seleção de estudos

Após terminada a pesquisa sistemática nas bases de dados eletrónicas, foram removidos todos os duplicados, com recurso à plataforma *Mendeley Desktop* 1.19.8., de modo a evitar repetições na análise de artigos.

Posteriormente, foi efetuada uma triagem criteriosa de todos os artigos possivelmente elegíveis, tendo em conta os títulos e *abstracts*. Foram excluídos quaisquer artigos que não cumpriam os critérios de inclusão previamente enunciados. Esta triagem foi feita com recurso à plataforma online *Rayyan - AI Powered Tool for Systematic Literature Reviews*, com base nos critérios de inclusão e exclusão (Ouzzani et al., 2016).

Os artigos que respeitavam os critérios de inclusão foram revistos. Foram retirados todos aqueles que compreendiam algum dos critérios de exclusão anteriormente mencionados. Os restantes artigos foram lidos integralmente e analisados de acordo com os critérios e variáveis da tabela da revisão sistemática.

2.5. Recolha e processamento de dados

Nos artigos que integram esta revisão foram manualmente recolhidas e analisadas diversas variáveis. As variáveis avaliadas foram: tipo de concentrado de plaquetas utilizado, local geográfico do estudo, número de pacientes, número de locais tratados, idade média, rácio de género, locais tratados na mandíbula/maxila, causa primária da doença, medicação administrada, via de administração, duração do tratamento, suspensão da medicação, comorbilidades e outros hábitos/medicação, procedimento realizado e o tipo de intervenção, administração de antibiótico, *follow-up* e sucesso clínico.

2.6. Avaliação do risco de viés

O estudo do risco de viés dos artigos incluídos na revisão sistemática permitiu verificar se algum dos artigos apresentava falhas metodológicas graves, assim como caracterizar globalmente a qualidade da revisão.

A avaliação do risco de viés foi realizada com recurso a duas escalas, visto que apenas cinco dos dez estudos selecionados apresentavam grupo controlo. Para estes cinco, foi utilizada a ferramenta *Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies by the CLARITY Group at McMaster University (CLARITY Group, 2017)*. Para os restantes foi utilizada a *JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalance Data (Munn et. Al, 2020)*.

A ferramenta utilizada para os estudos com grupo controlo é constituída por oito perguntas (D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8). Cada uma delas deve ser respondida com “Definitivamente sim” (*Definitely yes*), “Provavelmente sim” (*Probably yes*), “Definitivamente não” (*Definitely no*) ou “Provavelmente não” (*Probably no*).

A segunda ferramenta é constituída por nove perguntas (D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9), cada uma destas perguntas deve ser respondida com “Sim” (*Yes*), “Não” (*No*), “Incerto” (*Unclear*) ou “Não aplicável” (*Not applicable*).

Estas perguntas devem ser respondidas de forma independente, para que cada pergunta seja direcionada para o risco de viés adequado – “Alto” (*High*), “Baixo” (*Low*) ou “Incerto” (*Unclear*).

Os resultados obtidos a partir destas ferramentas foram seguidamente colocados sobre forma de tabela de dupla entrada (*Traffic light plot*) e gráfico de barras empilhadas (*Summary plot*), realizados nos programas *Microsoft Excel* e *Robvis tool* (McGuinness & Higgins, 2020).

2.7. Análise estatística

As meta-análises foram realizadas por meio da aplicação *OpenMetaAnalyst for Sierra* (10.12).

Para o cálculo da incidência de MRONJ em pacientes sujeitos a cirurgia oral com aplicação de PCs, foram utilizados todos os artigos incluídos neste estudo e extraídos os casos de osteonecrose que surgiram nos grupos experimentais.

Para o cálculo do risco de desenvolvimento de MRONJ dependendo da aplicação de concentrados de plaquetas na cirurgia oral foram utilizados apenas os estudos com grupo controle e foram extraídos os casos de osteonecrose que surgiram tanto nos grupos controle como nos grupos experimentais.

Na primeira meta-análise as prevalências foram transformadas através da função *Logit* e ajustadas considerando a presença de efeitos randomizados através do método de *DerSimonian-Laird*.

Para a segunda meta-análise foram calculados *Odds Ratios*. Os *Odds Ratios* resultaram do rácio entre a prevalência de MRONJ após cirurgia oral com aplicação de PCs e a mesma sem a aplicação de PCs. A meta-análise foi ajustada considerando a presença de efeitos randomizados através do método de *Restricted Maximum Likelihood*.

O grau de discordância associado a cada resultado foi avaliado pelo índice de heterogeneidade I² e considerou-se elevada a heterogeneidade sempre que este índice fosse superior a 50%.

Em cada um dos gráficos *Forest Plot*, as linhas horizontais contínuas e a largura dos losangos azuis representam o intervalo de confiança. A área dos quadrados representa o tamanho da amostra dos estudos.

Na meta-análise das prevalências, sempre que o intervalo de confiança 95% não incluiu o “0”, o resultado da prevalência não é nulo, ou seja, é significativo.

Na meta-análise de *Odds Ratio*, sempre que o intervalo de confiança 95% incluiu a unidade (valor 1), considerou-se que não havia diferença de risco, ou seja, o resultado não é significativo.

De forma a avaliar as possíveis causas de heterogeneidade nas meta-análises efetuadas, foram realizadas meta-regressões. As meta-regressões permitiram calcular coeficientes de efeito para cada covariável avaliada. Estes coeficientes foram considerados significativos sempre que $p < 0.05$.

III. RESULTADOS

3.1. Seleção de estudos

Foram identificados 400 artigos nas bases de dados eletrônicas universais previamente referidas. Os seguintes resultados foram obtidos: *PubMed* n=20, *B-on* n=341, *Embase* n=20, *Scopus* n=1, *Web of Science* n=17 e *Cochrane* n=1.

Os resultados obtidos foram posteriormente exportados para o programa *Mendeley Desktop* 1.19.8. Os artigos duplicados foram identificados (n=215) e removidos, restando um total de 185 estudos por analisar. Após leitura do título e/ou *abstract*, 179 estudos foram excluídos por não abrangerem os critérios de inclusão ou por possuírem algum dos critérios de exclusão anteriormente citados.

Para preparação da triagem do texto integral, 6 referências foram selecionadas, encontrando-se todas disponíveis para leitura integral. Tendo em conta os critérios de inclusão e exclusão, 2 estudos foram excluídos e apenas 4 foram incluídos nesta revisão.

Posteriormente, foi realizada uma pesquisa bibliográfica manual dos artigos incluídos, resultando em 14 artigos, dos quais 10 foram selecionados para consulta e lidos integralmente. Destes, 4 artigos foram retirados e 6 cumpriam os critérios de seleção, fazendo um total de 10 artigos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise.

3.2. Resultados da seleção de pesquisa: fluxograma PRISMA

Na **Figura 11** está representado o fluxograma de seleção de estudos, de acordo com a *guideline* PRISMA.

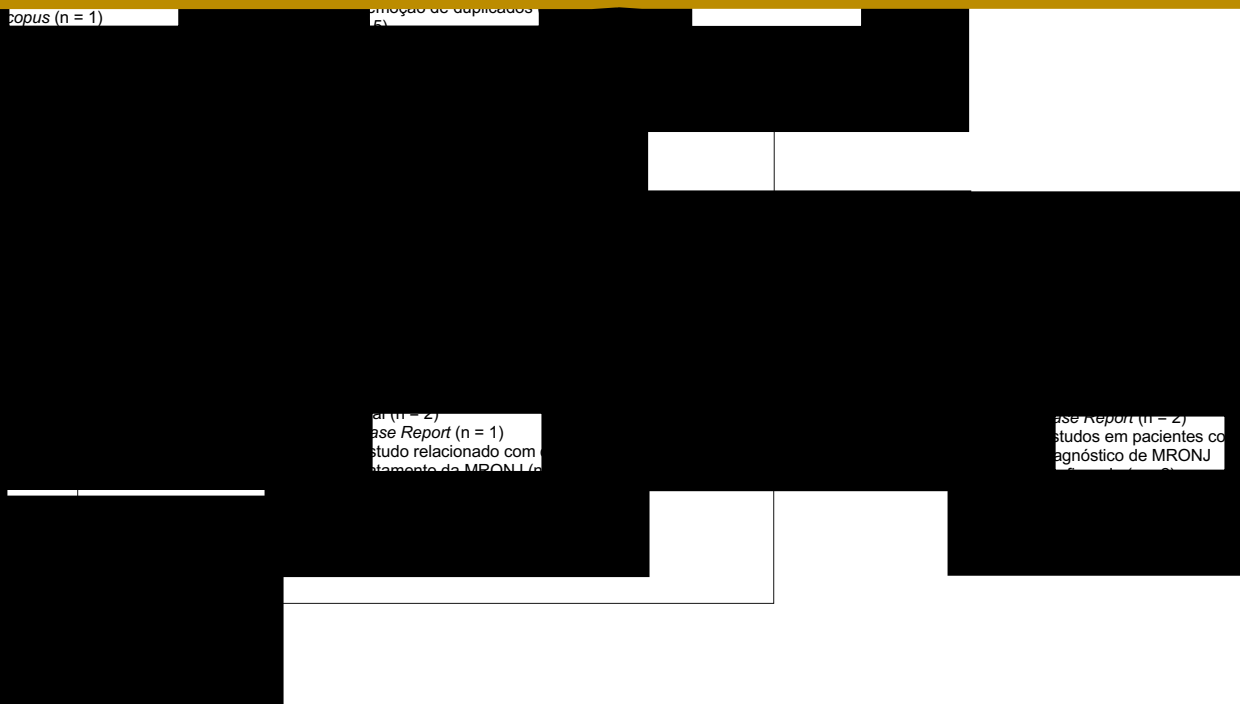


Figura 11 - Fluxograma de acordo com a *guideline* PRISMA.

3.3. Síntese qualitativa de evidência

Ao todo, participaram 828 pacientes nos estudos que integraram esta revisão sistemática, sendo que as amostras dos estudos variaram entre os 10 e 235 pacientes.

Os estudos foram realizados em diferentes países do mundo, tendo sido sete deles desempenhados em Itália e os restantes na Alemanha, Turquia e Japão.

Dos dez estudos incluídos apenas cinco apresentavam grupo controlo, sendo um deles um grupo controlo externo. Os grupos controlo compreendem os participantes (n=223) que fazem medicação antirreabsortiva e foram sujeitos a cirurgia oral, nas quais não foram utilizados concentrados de plaquetas como prevenção da osteonecrose dos maxilares. Assim, os restantes indivíduos (n=605) foram sujeitos a cirurgia utilizando os concentrados de plaquetas. Os diferentes concentrados utilizados foram: PRF em cinco estudos, PRP em um e PRGF em quatro.

Os procedimentos cirúrgicos realizados foram: extrações dentárias em nove estudos e colocação de implantes em um, com um *follow-up* que variou entre os 3 e os 60 meses.

Da amostra total de participantes, 801 estavam medicados com bifosfonatos e 27 com denosumab.

A idade média destes pacientes variou entre os 60.7 e os 78 anos.

No total surgiram 16 casos de MRONJ, pertencendo dez destes casos aos grupos controlo e 6 aos grupos experimentais, em que foram utilizados os concentrados de plaquetas.

A seguintes tabelas, **Tabela 4** e **Tabela 5**, reúnem as características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise.

Tabela 4 | Tabela de evidência dos artigos incluídos na revisão sistemática e meta-análise.

Tipo de PC	Autor/Ano	Local geográfico do estudo	n	Idade média, anos	Género M/F	Número de locais tratados	Locais tratados na maxila/mandíbula	Causa primária da doença	Suspensão da medicação
PRF	Asaka et al., 2017	Hokkaido, Japão	PRF: 29; CTR: 73.	PRF: 73; CTR: 68.	PRF: 3/26; CTR: 6/67.	PRF: 52; CTR: 166.	PRF: Max. 28; Mand. 24 CTR: Max. 77; Mand. 89	PRF: OP 20; OP por GCs 9. CTR: OP 48; OP por GCs 25.	102 (3m de <i>drug holiday</i>).
	Mauceri et al., 2016	Palermo, Itália	10	74.5	Não especificado.	15	Max. 7; Mand. 8	Não especificado.	8 (23.7m)
	Miranda et al., 2021	Roma, Itália	CTR: 26; PRF: 11	CTR: 70.69; PRF: 74.81	CTR: 1/25; PRF: 0/11.	CTR: 42; PRF: 27	CTR: Max.15; Mand. 27 PRF: Max. 9; Mand.18	CTR: OP 14; ONC 12. PRF: OP 5; ONC 6.	Sem suspensão.
	Poxleitner et al., 2020	Friburgo, Alemanha	CTR: 39; PRF: 38.	CTR: 77; PRF: 78.	CTR: 0/39; PRF: 1/37.	Não especificado.	Não especificado.	Osteoporose 77.	Sem suspensão.
	Şahin et al., 2020	Esmirna, Turquia	44	66.3±10.6	12/32	63	Max. 23; Mand. 40	Cancro da mama 14; Cancro da próstata 6; Cancro nasofaríngeo 1; Osteoporose 23.	Sem suspensão.
PRP	Mauceri et al., 2020	Palermo, Itália	20	72.35	4/16	63	Max. 23; Mand. 30	OST 14; ONC 6.	4 (7 ± 6.5 m)

									<i>Resultados</i>
PRGF	Mozzati et al., 2012	Turim, Itália	PRGF: 91; CTR: 85.	44-83	PRGF: 36/55; CTR: 39/46.	PRGF 275; CTR 267.	PRGF: Max. 133; Mand. 142. CTR: Max. 122; Mand. 145.	PRGF: Cancro da próstata 33; Cancro da mama 17; MM 36; Cancro do pulmão 3; Cancro dos ovários 2. CTR: Cancro da próstata 27; Cancro da mama 34; MM 21; Cancro do pulmão 2; Cancro dos ovários 1.	Sem suspensão.
	Mozzati et al., 2015	Turim, Itália	235	60.7±7.3	0/235	1267	Max. 660; Mand. 607.	OP 235	Sem suspensão.
	Scoletta et al., 2011	Turim, Itália	64	64.81	20/44	220	Max. 107; Mand. 113.	Cancro da mama 32; MM 21; OP 2; Cancro da próstata 4; Artrite reumatóide 1; Doença de Paget 1; Cancro do pulmão 1; Cancro dos ovários 1; Cancro nasofaríngeo 1.	Sem suspensão.
	Scoletta et al., 2013	Turim, Itália	63	65.82	18/45	202	Max. 91; Mand. 111.	Cancro da mama 30; MM 20; OP 6; Cancro da próstata 5; Linfoma 1; Cancro do pulmão 1.	39 (19m)

CTR: controlo; **GCs:** glicocorticoides; **m:** mês; **Mand.:** Mandíbula; **Max.:** Maxila; **MM:** mieloma múltiplo; **ONC:** doença oncológica; **OP:** osteoporose; **OST:** doença óssea metabólica; **PC:** concentrado de plaquetas; **PRF:** plasma rico em fibrina; **PRGF:** plasma rico em fatores de crescimento; **PRP:** plasma rico em plaquetas.

Tabela 5 | Continuação da tabela de evidência dos artigos incluídos na revisão sistemática e meta-análise.

Tipo de PC	Autor/Ano	Medicação administrada	Via de administração	Duração do tratamento	Comorbilidades, outros hábitos/ medicação	Procedimento	Tipo de intervenção cirúrgica	Antibiótico	Follow-up	Sucesso clínico
PRF	Asaka et al., 2017	PRF: Alendronato 10; Risendronato 12; Minodronato 10; Etidronato 1. CTR: Alendronato 43; Risendronato 37; Minodronato 2; Etidronato 4.	Oral 102	PRF: 51m; CTR: 31m.	PRF: Esteróides 9; Esteróides + imunossupressor 3; Imunossupressor 1; Esteróides+DM 1. CTR: Esteróides 15; Esteróides + imunossupressor 7; Esteróides+DM 2; DM 2.	Extração dentária.	Extração dentária + colocação de PRF ou não + sutura 4-0x nylon.	PRF: AMX 250mg 8/8h por 1s (na manhã da cirurgia); Alérgicos à PEN: CLI 150mg 6/6h por 1s. CTR: 28/73 pacientes tomaram ATB: AMX, Cefcapeno ou CLI.	3m (1, 2, 4, 8, 12s).	0 casos de MRONJ
	Mauceri et al., 2016	Bifosfonatos 10.	PO 6; IV 4.	Não especificado.	Não especificado.	Extração dentária.	Extração dentária + L-PRF.	Antibiótico iniciado 1d antes, não especificado.	15d, 30d, 90d.	0 casos de MRONJ

Miranda et al., 2021	<p>CTR: Alendronato 12; Risendronato 5; Ibandronato 2; Denosumab 2; Alendronato + ciclofosfamida 2; Alendronato + 5- Fluorouracil 2; Alendronato + esteróides 1. PRF: Alendronato 7; Risendronato 1; Ibandronato 0; Denosumab 1; Alendronato + ciclofosfamida 0; Alendronato + 5- Fluorouracil 0; Alendronato + esteróides 2.</p>	<p>CTR: Oral 22; IV 2; SC 2. PRF: Oral 10; SC 1.</p>	<p>CTR: PO 44.18m; IV 56m; SC 49m. PRF: PO 59.2m; SC 37m.</p>	<p>CTR: DM 4; Tabagismo 5. PRF: DM 1; Tabagismo 2.</p>	<p>Extração dentária.</p>	<p>CTR: Extração dentária + sutura 4-0x sem retalho PRF: Extração dentária + PRF no alvéolo + sutura 4-0x sem retalho.</p>	<p>AMC 1g de 12/12 horas, 5d antes e 5d após + MTZ 250 mg de 12/12 horas, 2d antes e 2d após. Alérgicos à PEN: AZM (500mg, 2h antes da extração e 1 comprimido/dia por 5d após a extração).</p>	<p>1m, 2m, 3m e 6m</p>	<p>5 casos de MRONJ no grupo CTR</p>
-----------------------------	---	--	---	--	-------------------------------	--	---	----------------------------	--

Poxleitner et al., 2020	CTR: Alendronato 10; Ibandronato 4; Pamidronato 1; Risendronato 5; Zolendronato 5; Denosumab 14. PRF: Alendronato 18; Ibandronato 5; Pamidronato 0; Risendronato 3; Zolendronato 2; Denosumab 10.	Não especificado.	CTR: 4a; PRF: 3a.	CTR: DM 1; Tabagismo -; Esteróides 3; ACOs 7. PRF: DM 3; DM+tabagismo 1; DM+esteróides 1; Tabagismo 2; Esteróides 3; ACOs 6.	Extração dentária.	CTR: Extração dentária + retalho mucoperiósteo + sutura Vicryl 3-0 e 4-0; PRF: Extração dentária + PRF no alvéolo + sutura Vicryl 4-0.	Penicilina (IV) 10, 000, 000 IU 1x/dia ou CLI 600 mg 3x/dia no caso de alergia à PEN ; começando 1 dia antes até 1 dia após.	1d, 10-14d, 90d	0 casos de MRONJ
Şahin et al., 2020	Zalendronato 18; Ibandronato 8; Alendronato 18.	IV 20; PO 24.	IV 44.6 m; PO 36.3 m.	Tabagismo 7; Esteróides 2; DM 9.	Extração dentária.	Extração dentária + L-PRF + YAG laser no pós-operatório nos dias 2, 5, 7, 10, 14, 21, 28.	AMC 1000mg, MTZ 500mg, começando 3d antes até 2s após.	1, 3 e 6m	0 casos de MRONJ

									<i>Resultados</i>	
PRP	Mauceri et al., 2020	Zalendronato 6; Alendronato 6; Ácido Clodónico 4; Ibandronato 2; Ácido Risendrónico 2.	IV 6; PO/IM 14.	Zalendronato 34.17 ± 19.97m; Restantes BFs: 74.5 ± 34.73m.	Esteróides sistêmicos 3.	Extração dentária.	Extração dentária + PRP + sutura do retalho.	Pré-op. (1d): AMC 1g 3x/d; MTZ 250g 2x/d; Alérgicos à PEN: LIN 500mg 2x/dia. Pós-op.: AMC 1gr 3x/d, 7d; MTZ 250mg 2x/d, 7d; Alérgicos à PEN: LIN 500mg 2x/d, 6d.	1m, 3m, 6m, 12m, 18m, 24m.	0 casos de MRONJ
PRGF	Mozzati et al., 2012	Zalendronato 176	IV 176	Não especificado.	PRGF: Tabagismo 15; Esteróides 47; Quimioterapia 21. CTR: Tabagismo 21; Esteróides 58; Quimioterapia 15.	Extração dentária.	Extração dentária + colocação de PRGF ou não + sutura Vycril 4/0	AMC 1g 8h/8 h, por 6d, a partir da noite antes. Alérgicos à PEN: ERI 600mg de 8h/8h por 6d.	24-60m	5 casos de MRONJ no grupo CTR
	Mozzati et al., 2015	Alendronato 141; Ibandronato 68; Risedronato 45.	PO 235	40.2m±18.3	Diabetes 21; Corticoesteróides 24; Tabagismo 51.	Colocação de implantes.	Implantes co PRGF-Endoret + PRGF como membrana.	AMX 1g de 12/12h por 5d, começando no dia antes da cirurgia.	Mínimo 24 meses.	0 casos de MRONJ

Scoletta et al., 2011	Zalendronato 57; Pamidronato 2; Zalendronato e Pamidronato 5.	IV 64	Não especificado.	Corticoesteróides 5.	Extração dentária.	Extração dentária + colocação de PRGF ou não + sutura Vycril 4/0.	AMC 1g de 8/8h por 6d (início na noite anterior). Alérgicos à PEN: ERI 600-mg de 8/8h por 6d.	4-24m.	5 casos de MRONJ
Scoletta et al., 2013	Zalendronato 54; Pamidronato 4; Ibandronato 5.	IV 63	Não especificado.	Corticoesteróides 18	Extração dentária.	Extração dentária + colocação de PRGF ou não + sutura Vycril 4/0.	AMC 1g de 8/8h por 6d (início na noite anterior). Alérgicos à PEN: ERI 600mg de 8/8h por 6d.	1, 3, 6 e 12m.	1 caso de MRONJ

A: anos; **ACOs:** anticoagulantes; **AMC:** Amoxicilina+ácido clavulâmico; **AMX:** Amoxicilina; **ATB:** antibiótico; **AZM:** Azitromicina; **BFs:** bifosfonatos; **CLI:** Clindamicina; **CTR:** controle; **d:** dia; **DM:** Diabetes Mellitus; **ERI:** Eritromicina; **GCs:** glicocorticoides; **IV:** intravenoso; **LIN:** Lincomicina; **m:** mês; **MM:** mieloma múltiplo; **MRONJ:** osteonecrose dos maxilares relacionada com a medicação; **MTZ:** Metronidazole; **ONC:** doença oncológica; **OP:** osteoporose; **OST:** doença óssea metabólica; **PC:** concentrado de plaquetas; **PEN:** Penicilina; **PO:** suspensão oral; **Pós-op.:** pós-operatório; **Pré-op.:** pré-operatório; **PRF:** plasma rico em fibrina; **PRGF:** plasma rico em fatores de crescimento; **PRP:** plasma rico em plaquetas; **s:** semana.

Na seguinte tabela (**Tabela 6**) encontram-se resumidas as principais características dos 16 indivíduos que desenvolveram MRONJ nos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Tabela 6 – Características dos casos de MRONJ dos estudos incluídos após cirurgia oral.

Pacientes com MRONJ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
F/M	F	F	F	F	F	-	-	-	-	-	F	F	F	F	M	F
Medicação IV/PO	PO	IV	PO	IV	PO	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
Patologia	OST	ONC	ONC	ONC	OST	ONC	ONC	ONC	ONC	ONC	ONC	ONC	ONC	ONC	ONC	ONC
Medicação há ≥ 3anos	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	✗	✗	✗	✗	✗	-
Mandíbula	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tempo após cirurgia	1-6m	1-6m	1-6m	1-6m	1-6m	3m	3m	3m	3m	3m	3m	3m	3m	24m	24m	24m
Aplicação PCs	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓

É ainda notória a discrepância geral (223/605), com

3.4. Resultados da avaliação do risco de viés

As ferramentas utilizadas para a avaliação do risco de enviesamento, *Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies by the CLARITY Group at McMaster University (CLARITY Group, 2017)* e *JBI Critical Appraisal checklist for studies reporting prevalence data* (Munn et. Al, 2020), permitiram a utilização de uma escala precisa, possibilitando uma correta análise do possível enviesamento nos estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise.

Como referido anteriormente, os resultados são apresentados de duas formas distintas: através de uma tabela de dupla entrada no formato *Traffic light plot* (**Figuras 13 e 14**) e de um gráfico *Summary plot* (**Figuras 15 e 16**).

Relativamente à análise do *Summary plot* dos estudos de coorte, é de notar que houve dificuldade em avaliar a fiabilidade da obtenção dos resultados em todos os estudos. Assim, foi atribuída a todos os estudos uma avaliação incerta nesta questão (D6).

Após a análise do *Traffic light plot*, depreende-se que foi também atribuído “incerto” na pergunta relativa à avaliação adequada dos fatores que podem influenciar o resultado de interesse, ou seja, dos fatores de prognóstico ao estudo conduzido por Poxleitner et al., 2020. Esta incerteza surge na consequência de este estudo, comparativamente aos outros, revelar falta de informação de certos parâmetros avaliados nesta revisão sistemática, como o número de locais tratados e a via de administração da medicação antirreabsortiva.

Por fim, é evidente que o estudo com maior enviesamento é o estudo de Mauceri et al., 2020. Tal deve-se ao facto de este estudo apresentar um grupo controlo externo. Desta forma, não foi possível garantir que tenham sido aplicadas variáveis associadas ao resultado, que fossem idênticas entre o grupo controlo e o grupo experimental. Por estas razões, tanto a pergunta um como a quatro, foram respondidas com “alto risco”.

A tabela de dupla entrada com as diversas respostas às perguntas da ferramenta *Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies by the CLARITY Group at McMaster University (CLARITY Group, 2017)* encontra-se representada na **Figura 13**.

O gráfico que sumariza o enviesamento de cada questão está representado na **Figura 14**.

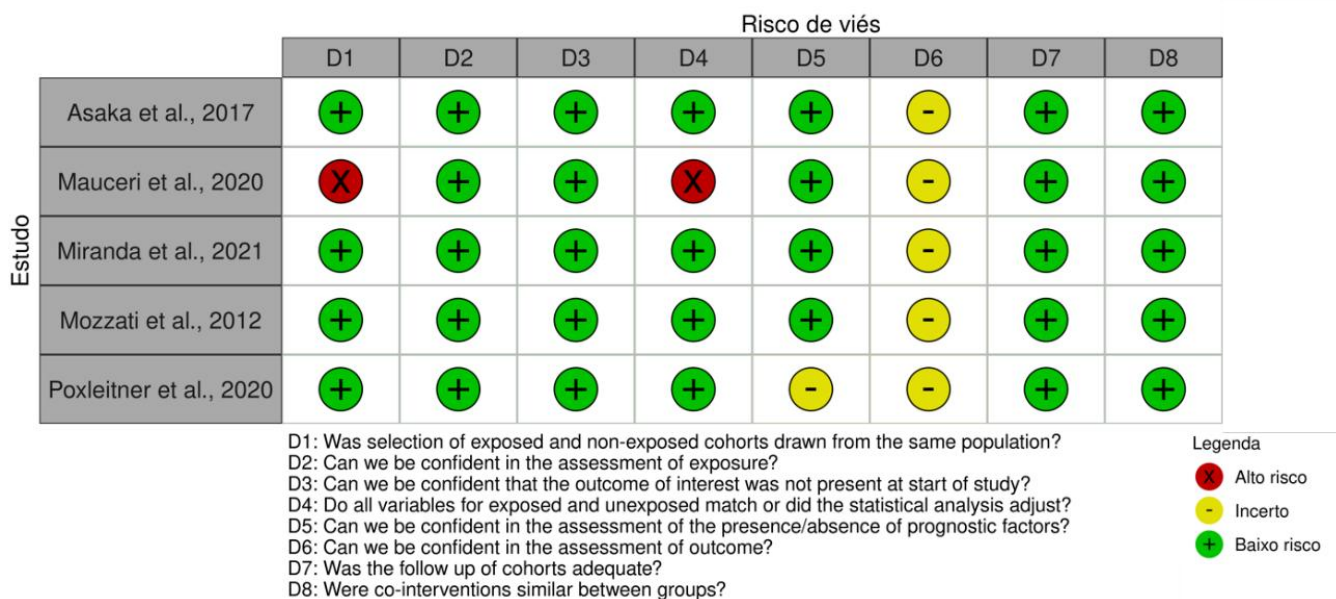


Figura 13 - Gráfico *Traffic light plot* para análise do risco de enviesamento de estudos coorte.

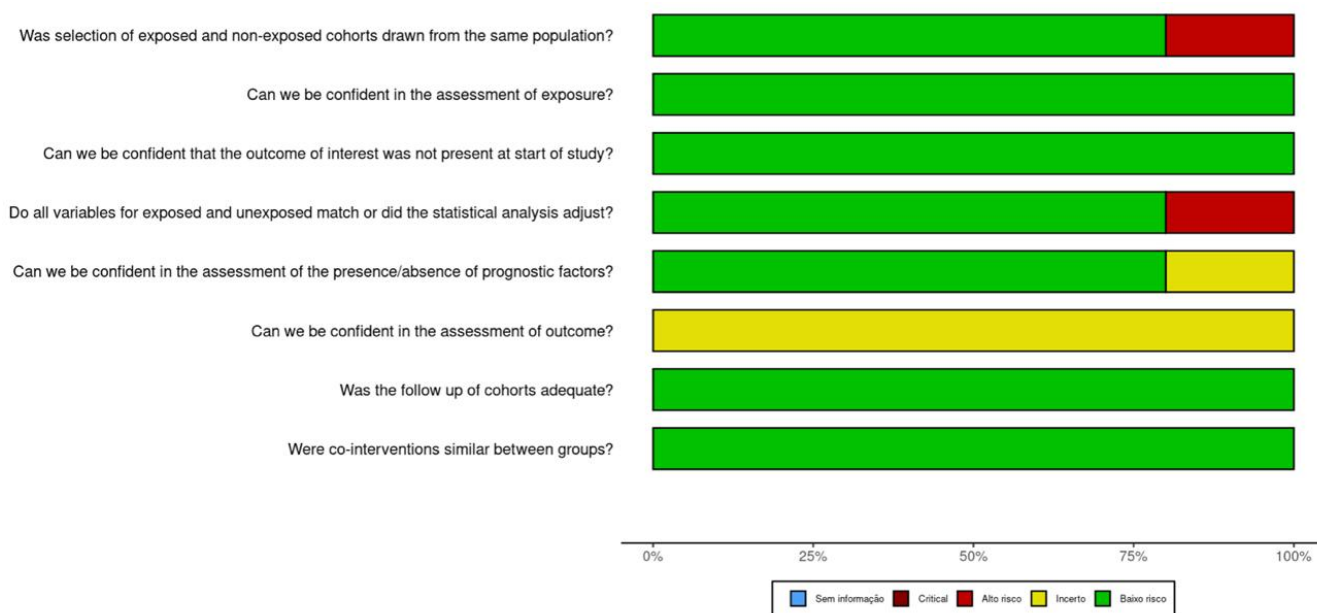


Figura 14 - Gráfico *summary plot* para análise enviesamento de estudos coorte.

No que diz respeito à avaliação do risco de enviesamento dos estudos sem grupo controlo, ao observar a tabela de dupla entrada representada na **Figura 15**, é de notar que o estudo com maior enviesamento é o estudo de Mauceri et al., 2016. A sua baixa fiabilidade deve-se, por um lado, à amostra muito reduzida utilizada neste estudo (dez indivíduos). Por outro lado, não foi disponibilizada informação importante para os resultados do estudo. Faltou informação sobre o rácio da amostra, as patologias para as quais a toma de agentes antirreabsortivos estava a ser feita, o tempo da exposição dos pacientes a estes fármacos e ainda outras comorbilidades ou medicações dos indivíduos. Para além disso, os

resultados foram expostos de forma muito sucinta, não havendo qualquer análise estatística. Assim, foi atribuído “alto risco” às questões um e três e risco “incerto” às perguntas quatro, cinco e oito.

Relativamente ao estudo conduzido por Şahin et al., 2020, foi atribuído um risco “incerto” na pergunta que diz respeito à análise estatística do estudo, devido à escassez de informação, comparativamente aos restantes estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Os restantes estudos apresentam, tal como se pode observar na **Figura 15**, um baixo risco de enviesamento.

Nas figuras abaixo, **Figura 15** e **Figura 16**, estão representados os gráficos *Traffic light plot* e o *Summary plot* dos estudos sem grupo controlo.

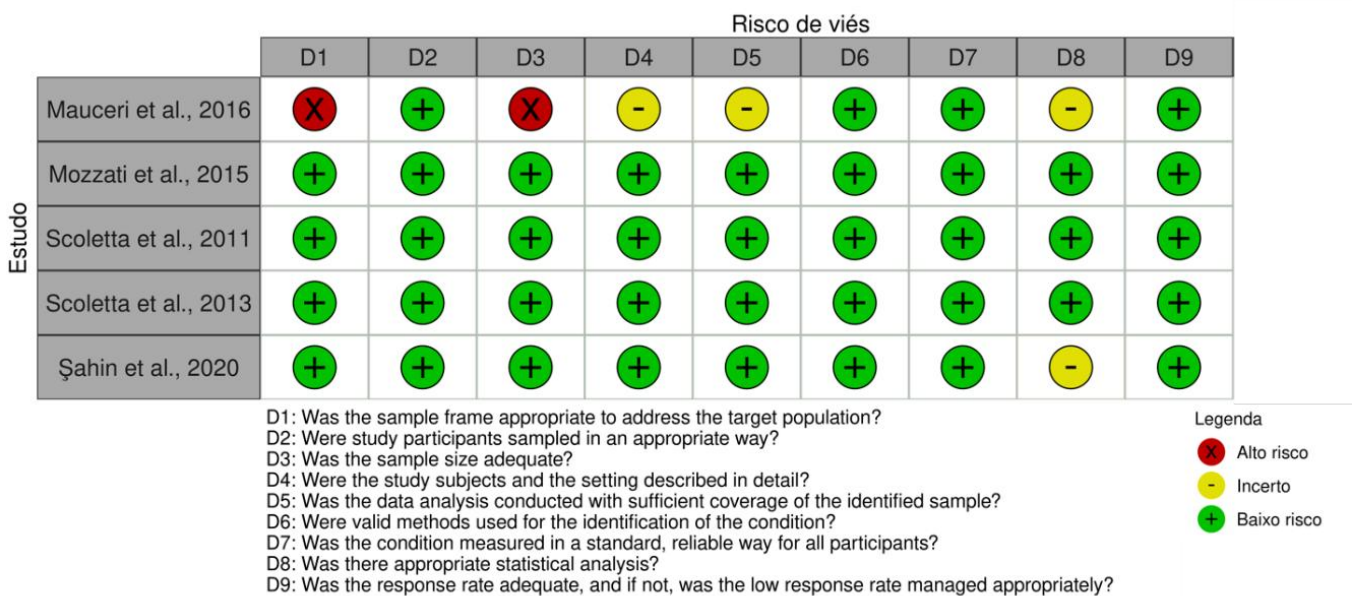


Figura 15 - Gráfico *Traffic light plot* para análise do risco de enviesamento de estudos sem grupo controlo.

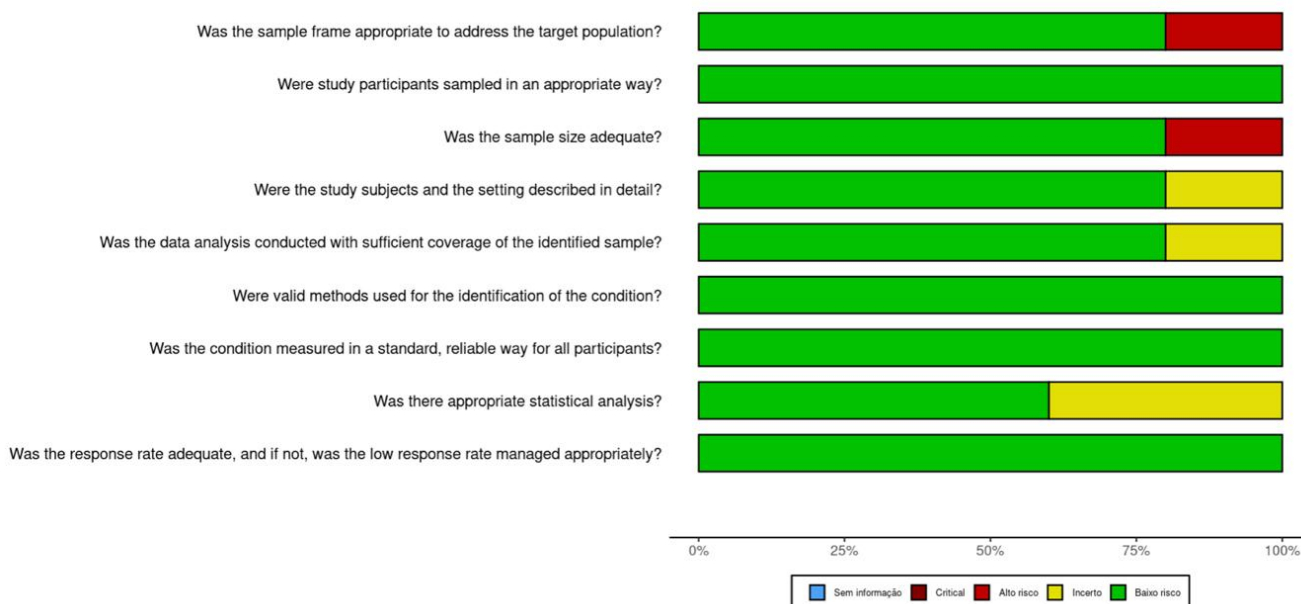


Figura 16 - Gráfico *summary plot* para análise enviesamento de estudos sem grupo controle.

3.5. Síntese quantitativa de evidência

Foram realizadas duas meta-análises, uma com o intuito de estudar a incidência de MRONJ em pacientes sujeitos a cirurgia oral com aplicação de concentrados de plaquetas e outra com o objetivo de comparar o risco de desenvolvimento desta patologia associado à aplicação ou não de PCs após a cirurgia.

Na primeira meta-análise foram incluídos todos os estudos, considerando, nos estudos de coorte, apenas os grupos experimentais. O gráfico obtido encontra-se representado na Figura 17.

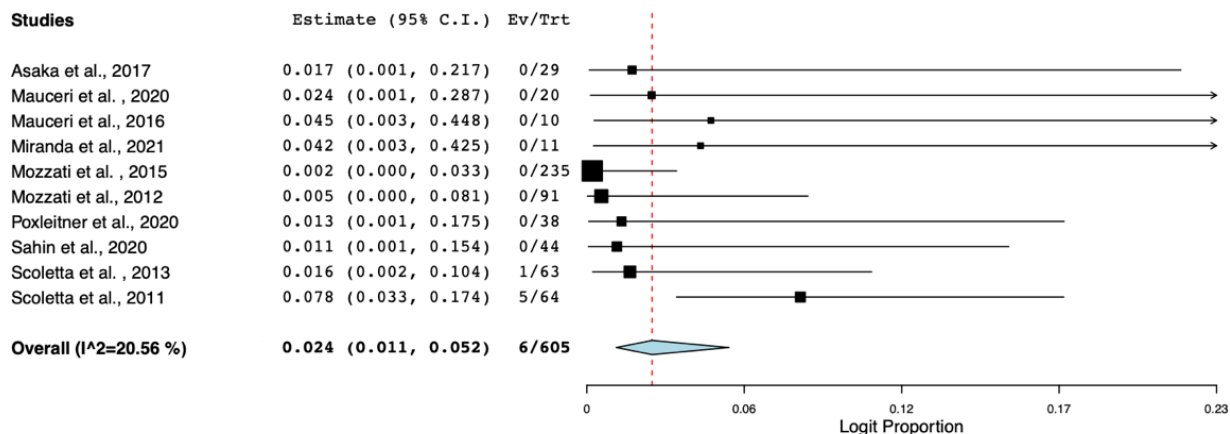


Figura 17 – Gráfico da meta-análise da incidência de MRONJ. Ev: MRONJ; Trt: cirurgia oral com PCs.

Tal como podemos observar no gráfico, a heterogeneidade dos resultados da incidência de MRONJ é bastante baixa, com um valor de 20.56%. Isto deve-se ao facto de, tal como se observa no gráfico, a maioria dos estudos ser concordante, à exceção do estudo de Scoletta et al. (2011), que aparenta ser o mais discordante.

O valor meta-analítico global foi de 0.024 apresentando um intervalo de confiança de 95% com valores a variar entre 0.011 e 0.052. Querendo isto dizer que em 1000 pacientes podem ocorrer, em média, 24 casos de MRONJ após cirurgia oral, mesmo utilizando concentrados de plaquetas como meio preventivo. É importante ainda realçar que este resultado é significativo.

Os estudos com maior precisão e consequentemente com menor incerteza foram: Mozzati et al. (2012) e Mozzati et al. (2015), Scoletta et al. (2013).

Os estudos de Asaka et al. (2017), Mozzati et al. (2015), Mozzati et al. (2012), Poxleitner et al. (2020), Scoletta et al. (2013) e Scoletta et al. (2011) reportaram valores de incidência de MRONJ mais baixo que a média meta-analítica. O estudo conduzido por Mauceri et al. (2020) coincidiu com a média meta-analítica e os estudos de Mauceri et al. (2016), Miranda et al. (2021) e Scoletta et al. (2011) reportaram valores de prevalência desta patologia superiores à média após cirurgia oral com aplicação de PCs.

O estudo de Mozzati et al. (2015), apesar de ser o estudo com a maior amostra (n=235), não foi o estudo com maior peso na meta-análise, visto que não apresentou nenhum indivíduo que tenha desenvolvido MRONJ.

O estudo mais autoritário, ou seja, com maior peso na meta-análise, foi o estudo de Scoletta et al. (2011), com um peso de 30.6%, visto que apresentou 5 indivíduos que desenvolveram osteonecrose após a cirurgia oral.

Os pesos de cada estudo nesta meta-análise encontram-se na **Figura 18**.

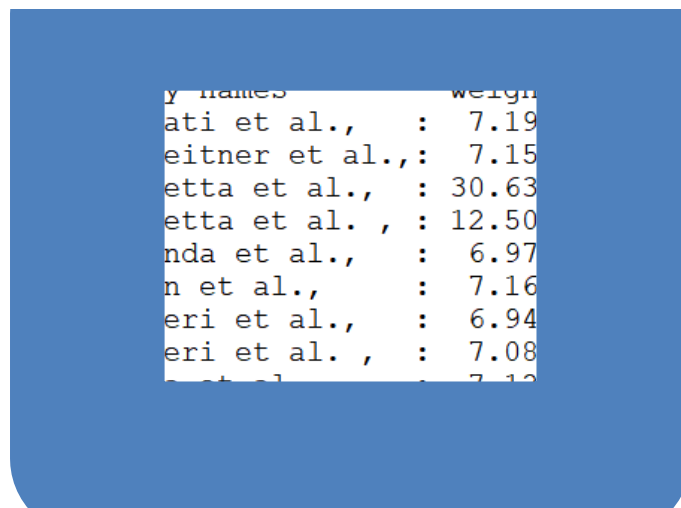


Figura 18 – Pesos dos estudos incluídos na primeira meta-análise.

Foi feito um estudo de meta-regressão para diferentes covariáveis que podem ter influência no desenvolvimento de MRONJ. Estas variáveis foram: idade média, rácio, tempo de administração da medicação, suspensão da medicação e tipo de administração – intravenosa ou oral.

As únicas covariáveis para as quais se obteve um resultado significativo ($p < 0.05$) foram as variáveis: Administração PO ($p = 0.047$) e Administração IV ($p = 0.047$).

Os gráficos correspondentes a estas covariáveis encontram-se representados nas **Figuras 19** e **20**.

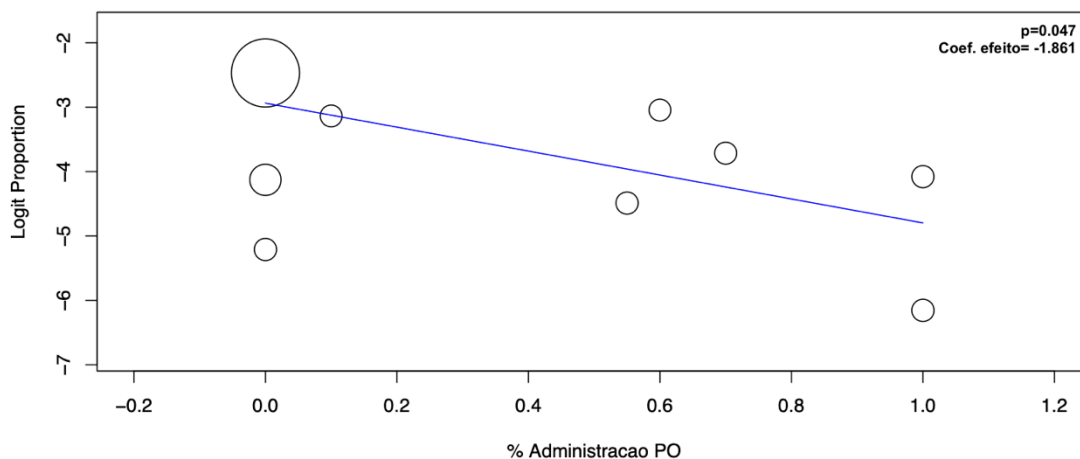


Figura 19 – Meta-regressão relativamente à administração por via oral.

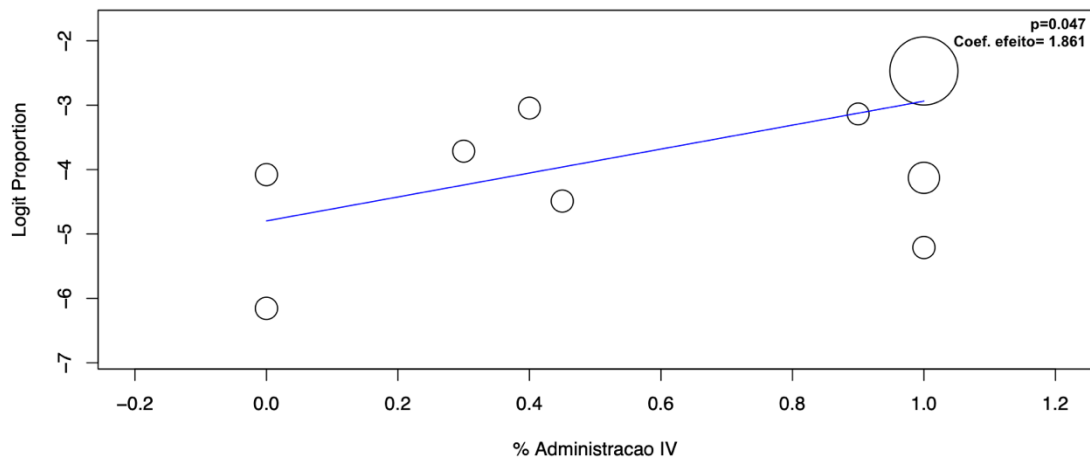


Figura 20 – Meta-regressão relativamente à administração por via intravenosa.

Assim, a via intravenosa de administração da medicação antirreabsortiva mostrou ser um fator significativo de aumento da incidência de MRONJ após cirurgia oral relativamente à via oral.

Na segunda meta-análise foram incluídos apenas os estudos de coorte com grupo controlo, de forma a comparar o risco de desenvolvimento de MRONJ, dependendo da aplicação de concentrados de plaquetas na cirurgia oral. O gráfico obtido encontra-se representado na **Figura 21**.

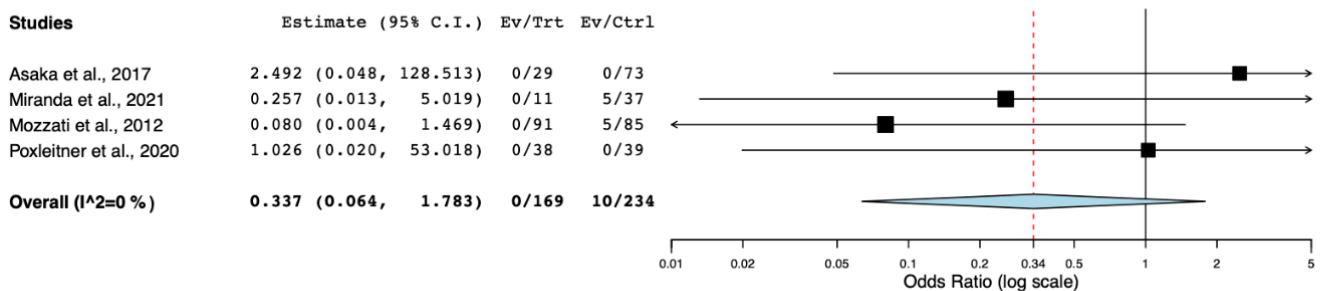


Figura 21 – Gráfico da meta-análise do risco de MRONJ com e sem PCs. **Ctrl:** cirurgia oral sem PCs; **Ev:** MRONJ; **Trt:** cirurgia oral com PCs.

Na presente meta-análise, o valor obtido para a heterogeneidade dos resultados do risco entre os estudos foi de 0%, querendo isto dizer que resultou uma homogeneidade global, devido à grande incerteza presente nos estudos selecionados. O valor meta-analítico foi 0.337 com intervalo de confiança de 95% a variar entre 0.006 e 1.783. Assim, concluímos

que, em média, a utilização de PCs parece reduzir o risco de MRONJ em cerca de 66%, embora esta redução não tenha tido suporte estatístico.

Os estudos Asaka et al. (2017) e Poxleitner et al. (2020) contribuíram os dois mais ou menos com o mesmo peso (ca. de 17%) para a meta-análise, assim como os estudos de Miranda et al. (2021) e Mozzati et al. (2012) contribuíram com pesos parecidos. Todos os estudos apresentaram amplitudes de incerteza parecidas.

O estudo mais autoritário desta meta-análise é o estudo de Mozzati et al. (2012) com um peso de 32.9%, devido ao facto de ser o estudo com a maior amostra e apresentar 5 indivíduos que desenvolveram MRONJ.

Os pesos de cada estudo nesta meta-análise encontram-se na **Figura 22**.

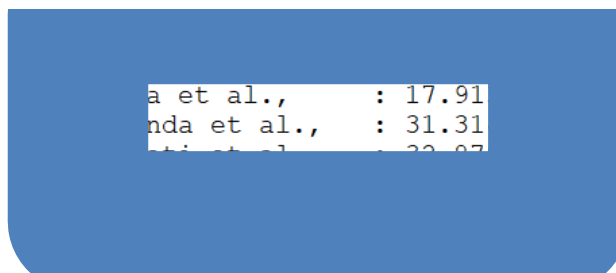


Figura 22 – Pesos dos estudos na segunda meta-análise.

Os estudos de Miranda et al. (2021) e Mozzati et al. (2012) encontraram-se abaixo do valor médio e apresentaram um coeficiente menor que 1, querendo isto dizer que nestes casos os grupos controlo, em média, apresentam um maior risco de desenvolvimento de MRONJ do que o grupo experimental.

No caso do estudo de Poxleitner et al. (2020), o grupo controlo e o grupo experimental têm a mesma probabilidade de desenvolver osteonecrose, visto que o coeficiente deste estudo é de 1.026.

Por fim, o estudo de Asaka et al. (2020) possui um coeficiente de 2.492, sugerindo que o grupo experimental, em média, tem maior probabilidade de desenvolver MRONJ após cirurgia oral.

IV. DISCUSSÃO

Foram incluídos 10 artigos nesta revisão sistemática e meta-análise, com um total de 828 pacientes sujeitos a cirurgia oral.

A cirurgia oral, tal como explicado anteriormente, é considerada um dos fatores de risco mais agravantes da MRONJ, visto que a cicatrização dos tecidos moles e duros é comprometida pela terapêutica antirreabsortiva. Para além disso, a falta de epitelização expõe o osso à população microbiana oral, o que pode resultar em infeções recorrentes e persistentes (Hallmer et al., 2017).

A cicatrização é também influenciada por outros hábitos e/ou comorbilidades que podem afetar as condições sistémicas (Yuan et al., 2019).

Assim, o estudo da incidência de MRONJ com aplicação de PCs após cirurgia oral, depende de algumas variáveis difíceis de controlar e que podem alterar os resultados, tais como: a via de administração dos fármacos antirreabsortivos, a idade dos indivíduos, o tempo de toma dos fármacos, a associação com outras condições que afetam a vascularização como o tabagismo, a Diabetes Mellitus, entre outros (Lorenzo-Pouso et al., 2021).

A amostra de 828 pacientes incluídos nesta revisão é composta por indivíduos com diversas comorbilidades e/ou hábitos: pelo menos, 25 pacientes estavam diagnosticados com Diabetes Mellitus (3%); pelo menos, 104 eram fumadores (12.5%) e, pelo menos, 201 faziam terapêutica com esteroides (24.3%).

É também importante ressaltar as diferenças das medicações dos pacientes incluídos nestes estudos, visto que, tal como explicado anteriormente, o risco de desenvolvimento de MRONJ é influenciado principalmente pela medicação: o tipo de medicação, a dose (em relação à doença primária do paciente – doença metabólica óssea ou maligna), o tempo da terapêutica e a via de administração (Ruggiero et al., 2014).

Nos estudos que integram este trabalho, 96.7% dos pacientes estavam administrados com bifosfonatos e os restantes com denosumab, sendo que todos se encontravam em terapêutica há, pelo menos, 3 anos. Dos indivíduos medicados com bifosfonatos, tendo sempre em conta que nem todos os estudos forneceram informação sobre estes

parâmetros, cerca de 40.5% fazia terapêutica por via intravenosa e 47.5% por via oral. É igualmente importante salientar que 18.5% dos indivíduos foi sujeito a uma suspensão da medicação previamente à cirurgia, conhecida como drug holidays.

Assim, devido à grande heterogeneidade do grupo de indivíduos incluídos neste estudo, é impossível garantir resultados 100% fiáveis.

Foi feita uma meta-regressão para cada uma destas variáveis como forma de análise da sensibilidade das meta-análises realizadas neste estudo, permitindo avaliar o impacto destas covariáveis no resultado meta-analisado.

Na meta-análise que incluiu todos os estudos de forma a estudar a incidência de MRONJ após cirurgia oral com aplicação de PCs, foi estudado, recorrendo à meta-regressão, o impacto das seguintes covariáveis na incidência desta patologia: idade, sexo, tempo de administração, suspensão da medicação e via de administração (IV ou PO).

Quanto à idade ($p=0.864$), sexo ($p=0.442$), tempo de administração ($p=0.287$) e suspensão da medicação ($p=0.709$), pôde concluir-se que nenhuma destas variáveis teve influência nos resultados dos estudos.

No entanto, relativamente à via de administração pôde concluir-se que a incidência desta patologia aumenta quando a medicação antirrebasortiva é feita por via intravenosa ($p=0.047$) e diminui quando é administrada oralmente ($p=0.047$). Tal variação pode verificar-se nos gráficos da meta-regressão apresentados nos resultados com coeficientes de efeito de 1.9 e -1.9, respetivamente.

Relativamente à meta-análise realizada apenas com os estudos de coorte com o intuito de comparar o risco de MRONJ (medido via *Odds Ratio*) com e sem a aplicação de PCs, foi estudado o impacto das mesmas variáveis nesse risco: idade ($p=0.622$), sexo ($p=0.312$), tempo de administração do fármaco ($p=0.266$), suspensão da medicação ($p=0.243$) e via de administração do fármaco IV ($p=0.344$) e PO ($p=0.310$). Assim, não surgiu qualquer valor significativo para nenhuma das covariáveis estudadas, ou seja, nenhuma delas teve impacto nos resultados dos estudos.

Têm vindo a ser propostos vários protocolos para a prevenção de MRONJ, incluindo profilaxia antibiótica, colutórios antissépticos, *drug holidays*, ozonioterapia, como também

o uso de concentrados autólogos de plaquetas (Diniz-Freitas e Limeres 2016; Di Fede et al., 2018).

Os três concentrados de plaquetas mais utilizados são o PRP, o PRGF e o PRF, sendo os primeiros dois concentrados de plaquetas de primeira geração e o terceiro de segunda geração (Dohan Ehrenfest et al., 2009).

Neste trabalho, em cinco dos estudos foi utilizado PRF, em quatro PRGF e noutra PRP.

O protocolo de preparação de PRF utilizado no estudo de Asaka et al. (2017), consistiu na obtenção de sangue das veias periféricas do paciente. O sangue foi armazenado num tubo sem anticoagulantes e a amostra foi centrifugada a 2700-3000rpm durante 10 minutos. Este processo permitiu dividir o sangue venoso em três camadas distintas, explicadas anteriormente. A camada de plasma acelular foi descartada e a camada intermédia, 2 mm abaixo da linha divisória, recolhida, obtendo assim o PRF.

Na **Figura 23** pode observar-se uma imagem de tubos de ensaio com estas três camadas.

O estudo de Sahin et al., utilizou o mesmo protocolo para a obtenção de L-PRF.

Para além disso, é importante mencionar que neste estudo foi utilizado outro meio preventivo de MRONJ para além dos concentrados de plaquetas, nomeadamente o laser Nd: YAG (comprimento de onda de 1064nm, potência de 1.25W, frequência de 15Hz, diâmetro de filamento de 320 μ min) para a bioestimulação dos tecidos nos dias 2, 5, 7, 10, 14, 21 e 28 do pós-operatório.

No caso do estudo de Miranda et al. (2021), foi utilizada uma velocidade de centrifugação menor: 1300rpm durante 8 minutos.

Por fim, no estudo conduzido por Mauceri et al. (2016), não foi especificado o protocolo de obtenção do PRF.

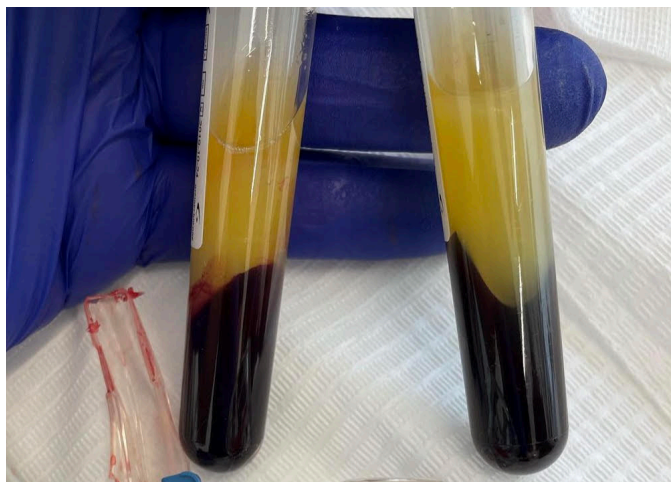


Figura 23 – Imagem de tubos de ensaio com PRF (Abecasis, 2022).

No estudo de Mauceri et al., 2020, foi testada a eficácia de PRP na prevenção do desenvolvimento de osteonecrose. Este concentrado foi obtido respeitando o seguinte protocolo: foi recolhido sangue periférico em quatro tubos anticoagulados contendo citrato-dextrose. Este foi sujeito a uma centrifugação de 180g durante 10 minutos. Após a contagem de plaquetas, o PRP foi centrifugado a 1000g durante 10 minutos e o plasma pobre em plaquetas (PPP) foi removido. Por fim, obteve-se um concentrado PRP com uma concentração de $2 \times 10^9/\text{mL}$.

Nos restantes estudos foi utilizado PRGF como meio preventivo.

No estudo dirigido por Mozzati et al. (2012), uma amostra de sangue foi colhida das veias periféricas dos pacientes do grupo experimental antes da cirurgia. A amostra foi centrifugada em tubos de colheita de sangue com anticoagulantes a 1800 rpm durante 8 minutos, obtendo duas frações principais: glóbulos vermelhos no fundo do tubo de ensaio e frações de plasma acima dos glóbulos vermelhos. O plasma foi dividido em duas partes: PRGF e membrana de fibrina autóloga, que foram ativadas com cloreto de cálcio.

No estudo de Scoletta et al. (2011) o PRGF foi preparado a partir do sangue dos doentes por centrifugação a 460g durante 8 minutos à temperatura ambiente, tendo sido recolhida a fração localizada imediatamente acima dos eritrócitos sedimentados, não incluindo a camada leucocitária.

Nos estudos realizados por Mozzati e al. (2015) e Scoletta et al. (2013) não foi especificado o protocolo utilizado para obtenção dos concentrados de PRGF. Na **Figura 24** pode observar-se uma imagem de um alvéolo pós-extração com PRGF.

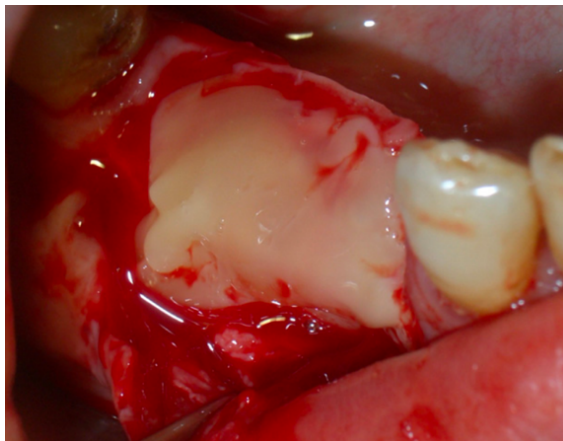


Figura 24 – Imagem de um alvéolo pós-extração com PRGF (Mozzati et al., 2012).

Os resultados desta revisão evidenciaram resultados semelhantes em termos de incidência de MRONJ com ou sem o uso de PCs após procedimentos cirúrgicos em pacientes com história de tratamento antirreabsortivo.

Asaka et al. (2017), relatou uma recuperação tardia com exposição óssea após quatro semanas em nove pacientes do grupo controle. A cicatrização completa ocorreu após doze semanas e não houve evidência de desenvolvimento de MRONJ. Todos os pacientes tratados com PRF apresentaram cicatrização completa após quatro semanas, sem desenvolvimento de MRONJ.

Este estudo foi incluído nas duas meta-análises. Na meta-análise em que foi comparado o risco de desenvolvimento de MRONJ dependendo da aplicação de PCs, o estudo de Asaka et al. (2017), obteve um coeficiente de efeito de 2.5 (>1), querendo isto dizer que a probabilidade de desenvolvimento desta patologia é superior no grupo experimental do que no grupo controle. No entanto, visto que não houve qualquer caso de MRONJ neste estudo, este resultado deveu-se à discrepância entre o tamanho das amostras do grupo experimental e controle (29/73).

Olhando para a primeira meta-análise, concluiu-se que, em média, a probabilidade de um indivíduo desenvolver osteonecrose após cirurgia oral com aplicação de PCs é de 1.7%. É ainda importante realçar que este estudo obteve resultados significativos em ambas as meta-análises.

No estudo de Mauceri et al. (2016), foram realizadas quinze extrações dentárias com aplicação de L-PRF como meio preventivo de osteonecrose. Oito alvéolos apresentaram cicatrização completa da mucosa na primeira visita de follow-up (7o dia) e, na última consulta (90o dia), nenhum indivíduo apresentou sinais clínicos nem imagens radiológicas compatíveis com MRONJ.

Este estudo obteve uma estimativa de incidência de 0.045 na primeira meta-análise, querendo isto dizer, que, em média, em cada 1000 indivíduos é provável que 45 desenvolvam osteonecrose. Este valor é superior à média obtida no estudo meta-analítico. Porém, o elevado risco atribuído a este estudo deve-se à sua pequena amostra de apenas 10 indivíduos. Os resultados deste estudo foram considerados significativos.

No estudo realizado por Mauceri et al. (2020), em 24 de 63 extrações com aplicação de PRP nos alvéolos (38,09%), a cicatrização da mucosa oral foi concluída com a remoção das suturas. Foi registada a presença de tecido de granulação nos restantes 39 alvéolos após extração (61,9%), no entanto, na consulta passado um mês do procedimento, foi registada uma mucosa estável e cicatrizada. Num indivíduo foi detetada uma pequena área de exposição óssea ao fim de quinze dias, contudo a complicação resolveu-se por completo na consulta seguinte e nunca apresentou sinais de osteonecrose no período de follow-up.

Nas consultas de seguimento de 12 e 24 meses, nenhum dos pacientes apresentou sinais clínicos ou radiológicos de MRONJ.

Este estudo, que foi incluído na primeira meta-análise, encontrou-se exatamente na média de incidência de osteonecrose após cirurgia oral com aplicação de PCs, visto que apresentou uma estimativa de incidência igual ao valor meta-analítico (0.024). Assim, em média, 24 em cada 1000 pacientes pode desenvolver osteonecrose, mesmo aplicando PRP, após extrações dentárias. Mais uma vez, o risco associado a este estudo, deve-se à sua pequena amostra de 20 indivíduos e não a casos de MRONJ. O resultado meta-analítico deste estudo foi significativo.

Poxleitner et al. (2020) executou extrações a 155 pacientes (não especificado quantas extrações) e relatou que não ocorreram complicações intra-operatórias em nenhum dos grupos. Complicações pós-operatórias, tais como cicatrização tardia da mucosa, inflamação no local da extração, hematoma/hemorragia pós-operatória e/ou exposição óssea, foram observadas em sete pacientes, sendo que seis complicações ocorreram no

grupo controlo e uma no grupo experimental. No entanto, não surgiram casos de MRONJ em nenhum dos grupos.

Interpretando os resultados da meta-análise em que foram comparados os grupos controlo e experimentais, conclui-se que, para o estudo de Poxleitner et al. (2020), a probabilidade de desenvolver MRONJ após cirurgia oral é igual com e sem aplicação de PCs (coeficiente de 1), considerando os resultado deste estudo na segunda meta-análise não significativos. Este resultado deveu-se ao facto de não terem surgido casos em nenhum dos grupos e as amostras terem apresentado a mesma amplitude (38/39). A probabilidade de se desenvolver osteonecrose, mesmo com a aplicação de PRF, é, em média, de 1.3%, sendo esta inferior à média de todos os estudos incluídos na meta-análise que diz respeito à incidência de MRONJ com aplicação de PCs.

No estudo conduzido por Sahin et al. (2020) foram realizadas 63 extrações, decorrendo a cicatrização de todos os doentes sem complicações. A cicatrização completa da mucosa foi alcançada em todos os indivíduos ao fim de 1 mês e não surgiu qualquer caso de MRONJ.

Recorrendo aos resultados da meta-análise, conclui-se que, neste estudo, em média, em cada 1000 pacientes 11 podem desenvolver MRONJ após cirurgia oral, mesmo com aplicação de PCs.

Este estudo foi considerado significativo, com um intervalo de segurança que variou entre 0.001 e 0.154.

Relativamente à utilização de PCs como medida preventiva na cirurgia de implantes, no estudo de Mozzati et al. (2015) foram colados 1267 implantes. Destes 1267, dezasseis implantes foram perdidos, com uma taxa de insucesso de 6.8% relacionada com o doente e de 1.3% relacionada com o implante. Não foram relatados casos de MRONJ num follow-up de, pelo menos, 24 meses.

Na meta-análise que estuda a incidência de MRONJ após cirurgia oral com aplicação de PCs, este foi o estudo com menor estimativa de incidência (0.002), havendo uma probabilidade de 0.2% de desenvolvimento de osteonecrose. Os resultados deste estudo foram considerados significativos.

Entre as mais de 1469 extrações executadas e os 1767 implantes colocados nos estudos incluídos nesta revisão sistemática, surgiram apenas dezasseis casos de MRONJ após

cirurgia oral (1.9%), pertencendo dez destes indivíduos ao grupo controlo e seis ao grupo experimental, no qual foram utilizados os concentrados de plaquetas como meio preventivo.

Estes casos surgiram nos estudos dirigidos por Miranda et al. (2021), Mozzati et al. (2012), Scoletta et al. (2011) e Scoletta et al. (2013).

Na **Figura 25** é possível observar um caso de MRONJ com exposição óssea na mandíbula.

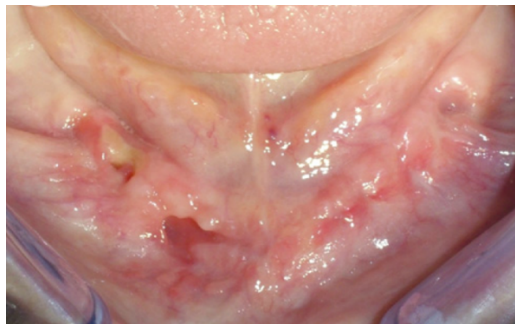


Figura 25 – Caso de MRONJ com exposição óssea na mandíbula (Scoletta et al., 2011).

No estudo de Miranda et al. (2021) cinco pacientes do grupo controlo desenvolveram MRONJ após cirurgia oral. Dois dos doentes com MRONJ estavam a fazer medicação antirreabsortiva para doença osteometabólica e três por razões oncológicas. O tempo médio de manifestação da osteonecrose após as extrações foi de 3.6 meses e todos os casos foram classificados como estágio 2 de MRONJ. Dois dos doentes com MRONJ tinham fatores de risco adicionais (um tabagismo e outro Diabetes Mellitus). Três doentes estavam em tratamento com BFs orais e dois com BFs intravenosos.

Este estudo foi incluído nas duas meta-análises. Na meta-análise onde se comparou os grupos experimentais e controlo, o coeficiente deste estudo foi de 0.257, querendo isto dizer que os resultados foram significativos e que a probabilidade de desenvolvimento de MRONJ após cirurgia oral é maior quando não se aplicam PCs. Na meta-análise que diz respeito à prevalência desta patologia com aplicação de PCs, a probabilidade de se desenvolver MRONJ é, em média, de 4.5%, encontrando-se esta acima da média de todos os estudos. Isto deveu-se ao facto de a amostra do grupo experimental ser bastante reduzida, com apenas 11 indivíduos, enquanto o grupo controlo era constituído por 37 pacientes.

O estudo conduzido por Mozzati et al. (2012) relatou cinco lesões osteonecróticas sintomáticas precoces com diâmetro <0.5cm de osso mandibular exposto. O período médio de ocorrência do MRONJ foi de 91.6 dias após as extrações. Todos os doentes que apresentaram estas lesões osteonecróticas estavam em tratamento de mieloma múltiplo, a tomar ácido zoledrónico há mais de 12 meses.

A estimativa da incidência meta-analítica deste estudo foi de 0.08, portanto, a probabilidade de se desenvolver osteonecrose no grupo experimental é mais baixa. Neste caso, apesar de haver os mesmos casos de MRONJ que no estudo de Miranda et al. (2021), a estimativa da incidência é mais baixo, devido ao facto de as amostras serem mais amplas e mais equilibradas entre si (91 TRT/85 CTR).

Concluiu-se que, em média, a probabilidade de se desenvolver MRONJ após cirurgia oral, mesmo com aplicação de PCs é de 0.5%. Considerou-se o resultado deste estudo significativo em ambas as meta-análises.

No estudo de Scoletta et al. (2011) cinco pacientes desenvolveram MRONJ após cirurgia oral, sendo que num deles esta patologia surgiu espontaneamente num local distinto ao local da extração.

A estimativa da incidência deste estudo na meta-análise de prevalência de MRONJ após cirurgia oral com aplicação de PCs foi de 0.078, sendo este o valor mais alto da meta-análise, visto que houve cinco casos de osteonecrose. Assim, a probabilidade de os pacientes desenvolverem osteonecrose é, em média, 7.8%.

Neste caso, considerou-se que os resultados deste estudo foram significativos.

Por último, o estudo de Scoletta et al. (2013) relatou um caso de MRONJ após extração dentária. Na consulta de seguimento mais recente, todos os doentes apresentaram completa cicatrização da mucosa e nenhum sinal de inflamação. No entanto, uma mulher de 60 anos, que tinha sido sujeita a doze administrações de ácido zoledrónico para o cancro da mama, desenvolveu MRONJ em dois locais pós-extração na maxila.

Este estudo foi incluído na meta-análise que estudou a prevalência desta patologia em pacientes nos quais foram utilizados PCs na cirurgia oral e obteve uma estimativa da incidência de 0.016. Portanto, em 1000 pacientes é provável que, em média, 16 desenvolvam MRONJ. Os resultados deste estudo na primeira meta-análise foram significativos.

Olhando para a **Tabela 5**, apresentada nos resultados, conclui-se que não existe coerência na maioria dos parâmetros entre os indivíduos que desenvolveram MRONJ após extrações dentárias.

Pode afirmar-se que 81.25% dos pacientes estava em terapêutica antirreabsortiva intravenosa; 93.75% tinha como doença primária uma patologia oncológica e que todos os casos surgiram entre 1-24 meses após o procedimento cirúrgico. Para além disso, em todos os casos de MRONJ que surgiram nos grupos experimentais, foi introduzido o concentrado de plaquetas PRGF nos alvéolos após a extração.

Mais importante que estes parâmetros, é o facto de dez dos dezasseis casos (62.5%) não terem sido sujeitos a prevenção desta patologia com concentrados de plaquetas. No entanto, seis indivíduos (37.5%), mesmo utilizando concentrados de plaquetas como meio preventivo, desenvolveram MRONJ.

Olhando, de uma forma geral, para a meta-análise da incidência de MRONJ com aplicação de PCs na cirurgia oral, conclui-se que, em média, em 1000 pacientes é provável que 24 desenvolvam esta patologia.

É ainda importante realçar que existe uma grande diferença entre a amplitude das amostras de cada estudo, havendo três estudos com amostras de dez a vinte pessoas e um com uma amostra de 235 indivíduos.

Seis dos estudos incluídos nesta meta-análise reportaram incidências de MRONJ abaixo do valor meta-analítico. Um deles correspondeu exatamente à média e três encontraram-se acima. Num dos estudos a estimativa da incidência de osteonecrose foi mais elevada devido ao facto de ter havido cinco casos de MRONJ. No entanto, nos outros dois, foi elevada devido ao facto de as amostras destes estudos terem sido muito reduzidas (dez e onze indivíduos) e não ao facto de ter havido casos de MRONJ.

O único resultado significativo obtido nas meta-regressões realizadas foi relativamente à influência da via de administração dos fármacos antirreabsortivos no desenvolvimento de osteonecrose. Concluiu-se, portanto, que a incidência de MRONJ após cirurgia oral com aplicação de PCs aumenta, se a terapêutica for feita por via intravenosa, comparativamente com a via oral.

Na segunda meta-análise onde foram incluídos os estudos de coorte com grupo controlo de forma a avaliar a diferença de risco de desenvolvimento de MRONJ associada à utilização de PCs, que se traduziu em -33.7%.

É de notar, que o *Odds Ratio* de dois dos quatro estudos se encontrou abaixo de um (<1), ou seja, a probabilidade de se desenvolver MRONJ é inferior quando se utiliza os concentrados de plaquetas como meio preventivo. Este resultado deveu-se ao facto de em ambos os estudos ter havido cinco casos nos grupos controlo e zero no grupo experimental.

O estudo que obteve um *Odds Ratio* de 1.026, apresentou amostras com dimensões muito próximas (38/39) e não houve desenvolvimento de MRONJ em nenhum dos grupos, sendo, por isso, a probabilidade de desenvolvimento de MRONJ após cirurgia oral igual com ou sem a utilização de PCs.

Por fim, um dos estudos sugeriu que o risco de desenvolvimento de osteonecrose fosse superior no grupo experimental, no entanto, tal deveu-se ao facto de haver uma grande discrepância entre a amostra do grupo experimental e do grupo controlo (29/73), sendo que em nenhum dos grupos surgiram casos de MRONJ.

Nesta meta-análise não foi possível obter um resultado estatisticamente significativo, devido à elevada incerteza presente em todos os estudos incluídos.

Assim, com os resultados estatisticamente não significativos obtidos na meta-análise, concluiu-se que não se conseguiu provar o efeito benéfico da utilização de PCs na prevenção de MRONJ em pacientes sujeitos a cirurgia oral.

Sugere-se que sejam realizados mais estudos de elevada evidência científica, com grupos controlo, protocolos standardizados e maior número de participantes.

V. CONCLUSÃO

A aplicação de PCs pode ser útil na prevenção de MRONJ, devido às suas propriedades imunomoduladoras locais e à possível promoção da angiogênese e cicatrização dos tecidos por fatores plaquetários

No entanto, considerando as limitações desta revisão sistemática e meta-análise, os resultados não são suficientes para provar a sua eficácia.

Não foi encontrado nenhum *Randomized Controlled Trial* (RCT), por esse motivo, esta revisão incluiu apenas estudos não randomizados. Para além disso, as amostras dos estudos incluídos eram limitadas, as administrações de fármacos dos pacientes eram muito heterogêneas e os protocolos aplicados foram diferentes.

Assim, até à data, o grau de evidência científica é bastante reduzido. São necessários mais RCTs e de maiores dimensões para determinar se a utilização de PCs pode reduzir significativamente ou não a incidência de MRONJ após procedimentos cirúrgicos em doentes tratados com fármacos antirreabsortivos.

A utilização de concentrados de plaquetas (PCs) na prevenção de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares relacionada com medicação (MRONJ) em pacientes sujeitos a cirurgia oral: uma revisão sistemática

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agarwal, P., & Rao, N. (2012). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Indian Journal of Dental Research*, 23(1), 107. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.99051>

Arora, A. (2005). Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Therapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 315(3), 971–979. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.084145>

Alves, R., & Grimalt, R. (2018). A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disorders*, 4(1), 18–24. <https://doi.org/10.1159/000477353>

Asaka, T., Ohga, N., Yamazaki, Y., Sato, J., Satoh, C., & Kitagawa, Y. (2017). Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: A trial study. *Clinical Oral Investigations*, 21(7), 2165–2172. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-2004-z>

Baca-Gonzalez, L., Serrano Zamora, R., Rancan, L., González Fernández-Tresguerres, F., Fernández-Tresguerres, I., López-Pintor, R. M., López-Quiles, J., Leco, I., & Torres, J. (2022). Plasma rich in growth factors (PRGF) and leukocyte-platelet rich fibrin (L-PRF): Comparative release of growth factors and biological effect on osteoblasts. *International Journal of Implant Dentistry*, 8(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s40729-022-00440-4>

Baron, R., Ferrari, S., & Russell, R. G. G. (2011). Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48(4), 677–692. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>

Bergmeister, P., Gasser, K., & Lang, A. (2012). Drug-induced osteonecrosis of the jaw. *Memo - Magazine of European Medical Oncology*, 5(1), 57–62. <https://doi.org/10.1007/s12254-012-0328-1>

Caminha, R. D. G., Chicrala, G. M., Soares, L. A. V., & Santos, P. S. da S. (2019). Risk profile for antiangiogenic agent-related osteonecrosis of the jaws. *Einstein (São Paulo)*, 17(3), eRW4628. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019RW4628

Coleman, R., Body, J. J., Aapro, M., Hadji, P., & Herrstedt, J. (2014). Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 25, iii124–iii137. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu103>

Cremers, S., Drake, M. T., Ebetino, F. H., Bilezikian, J. P., & Russell, R. G. G. (2019). Pharmacology of bisphosphonates. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(6), 1052–1062. <https://doi.org/10.1111/bcp.13867>

De Ceulaer, J., Tacconelli, E., & Vandecasteele, S. J. (2014). Actinomyces osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): The missing link? *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 33(11), 1873–1880. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2160-5>

Deeb, M. A. (2020). Role of Platelet-Rich Fibrin (PRF) and Platelet-Rich Plasma (PRP) in Oro-Facial Tissue Regeneration: A Narrative Review. *Journal of Advanced Oral Research*, 11(1), 5–11. <https://doi.org/10.1177/2320206819895836>

Del Fabbro, M., Gallesio, G., & Mozzati, M. (2015). Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *European Journal of Cancer*, 51(1), 62–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.015>

Dohan Ehrenfest, D. M., Rasmusson, L., & Albrektsson, T. (2009). Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, 27(3), 158–167. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>

Dohan, E., Andia, I., Zumstein, M. A., Zhang, C.-Q., Pinto, N. R., & Bielecki, T. (2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-

PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 4(1), 3–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4049647/>

Drake, M. T., Clarke, B. L., & Khosla, S. (2008). Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(9), 1032–1045. <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>

Eguía, A., Bagán-Debón, L., & Cardona, F. (2020). Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, e71–e83. <https://doi.org/10.4317/medoral.23191>

Evrosimovska, B., Veleska-Stefkovska, D., Dimova, C., & Menceva, Z. (2020). Second generation platelet concentrate (platelet-rich fibrin) in its application in oral surgery. *Journal of Hygienic Engineering and Design*, 31, 145–151. <https://eprints.ugd.edu.mk/24203/>

Gotink, K. J., & Verheul, H. M. W. (2010). Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: What is their mechanism of action? *Angiogenesis*, 13(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s10456-009-9160-6>

Hallmer, F., Bjørnland, T., Andersson, G., Becktor, J. P., Kristoffersen, A. K., & Enersen, M. (2017). Bacterial diversity in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 123(4), 436–444. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.11.011>

Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B., Cooper, C., ... on behalf of the International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. (2015). Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus: OSTEONECROSIS OF THE JAW: REPORT FROM THE INTERNATIONAL ONJ TASK FORCE. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3–23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>

Khan, F., Parayaruthottam, P., Roshan, G., Menon, V., Fidha, M., & Fernandes, A. (2017). Platelets and their pathways in dentistry: A systematic review. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 7(8), 55. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_284_17

Lopes-Coelho, F., Martins, F., Pereira, S. A., & Serpa, J. (2021). Anti-Angiogenic Therapy: Current Challenges and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3765. <https://doi.org/10.3390/ijms22073765>

Lopez-Jornet, P., Sanchez Perez, A., Amaral Mendes, R., & Tobias, A. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 44(8), 1067–1072. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.05.004>

Lorenzo-Pouso, A. I., Bagán, J., Bagán, L., Gándara-Vila, P., Chamorro-Petronacci, C. M., Castelo-Baz, P., Blanco-Carrión, A., Blanco-Fernández, M. Á., Álvarez-Calderón, Ó., Carballo, J., & Pérez-Sayáns, M. (2021). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Critical Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(19), 4367. <https://doi.org/10.3390/jcm10194367>

Mauceri, R., Giancola, F., Panzarella, V., Tozzo, P., Campisi, G., & Di Fede, O. (2016). L-PRF application in extraction sockets of bisphosphonate-treated patients: Preliminary results. *Oral Diseases*, 22((Mauceri R.; Giancola F.; Panzarella V.; Tozzo P.; Campisi G.; Di Fede O.) Sector of Oral Medicine, University of Palermo, Palermo, Italy), 50. Embase. <https://doi.org/10.1111/odi.12560>

Mauceri, R., Panzarella, V., Pizzo, G., Oteri, G., Cervino, G., Mazzola, G., Di Fede, O., & Campisi, G. (2020). Platelet-Rich Plasma (PRP) in dental extraction of patients at risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A two-year longitudinal study. *Applied Sciences (Switzerland)*, 10(13). Scopus. <https://doi.org/10.3390/app10134487>

Miranda, M., Gianfreda, F., Raffone, C., Antonacci, D., Pistilli, V., & Bollero, P. (2021). The Role of Platelet-Rich Fibrin (PRF) in the Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *BioMed Research International*, 2021, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2021/4948139>

Mourão, C. F. de A. B., Valiense, H., Melo, E. R., Mourão, N. B. M. F., & Maia, M. D.-C. (2015). Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: Technical note. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 42(6), 421–423. <https://doi.org/10.1590/0100-69912015006013>

Mozzati, M., Arata, V., & Gallesio, G. (2012). Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncology*, 48(9), 817–821. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.03.009>

Mozzati, M., Arata, V., Giacomello, M., Del Fabbro, M., Gallesio, G., Mortellaro, C., & Bergamasco, L. (2015). Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic women under bisphosphonate therapy. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 26(3), 749–755. Scopus. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001535>

Nabih, O., & Benyahya, I. (2017). *OSTEONECROSIS OF THE JAW INDUCED BY BIPHOSPHONATES: ABOUT 2 CLINICAL CASES WITH LITERATURE REVIEW*.

Nicolatou-Galitis, O., Schiødt, M., Mendes, R. A., Ripamonti, C., Hope, S., Drudge-Coates, L., Niepel, D., & Van den Wyngaert, T. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 127(2), 117–135. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.008>

Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—A web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

Papapetrou, P. (2009). Bisphosphonate-associated adverse events. *HORMONES*, 8(2), 96–110. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1226>

Pavlovic, V., Ciric, M., Jovanovic, V., Trandafilovic, M., & Stojanovic, P. (2021). Platelet-rich fibrin: Basics of biological actions and protocol modifications. *Open Medicine*, 16(1), 446–454. <https://doi.org/10.1515/med-2021-0259>

Perazella, M. A., & Markowitz, G. S. (2008). Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney International*, 74(11), 1385–1393. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.356>

Poxleitner, P., Steybe, D., Kroneberg, P., Ermer, M. A., Yalcin-Ülker, G. M., Schmelzeisen, R., & Voss, P. J. (2020). 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*, 48(4), 444–451. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.02.006>

Qaisi, M., Hargett, J., Loeb, M., Brown, J., & Caloss, R. (2016). Denosumab Related Osteonecrosis of the Jaw with Spontaneous Necrosis of the Soft Palate: Report of a Life Threatening Case. *Case Reports in Dentistry*, 2016, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2016/5070187>

Ramaglia, L., Guida, A., Iorio-Siciliano, V., Cuzzo, A., Blasi, A., & Sculean, A. (2018). Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. *Clinical Oral Investigations*, 22(2), 597–615. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2325-6>

Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 80(5), 920–943. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>

Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O’Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1938–1956.

<https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>

Saad, F., Brown, J. E., Van Poznak, C., Ibrahim, T., Stemmer, S. M., Stopeck, A. T., Diel, I. J., Takahashi, S., Shore, N., Henry, D. H., Barrios, C. H., Facon, T., Senecal, F., Fizazi, K., Zhou, L., Daniels, A., Carrière, P., & Dansey, R. (2012). Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology*, 23(5), 1341–1347. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr435>

Sacco, R., Woolley, J., Patel, G., Calasans-Maia, M. D., & Yates, J. (2022). Systematic review of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in patients undergoing only antiangiogenic drug therapy: Surgery or conservative therapy? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 60(2), e216–e230. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2021.03.006>

Şahin, O., Tatar, B., Ekmekcioğlu, C., Aliyev, T., & Odabaşı, O. (2020). Prevention of medication related osteonecrosis of the jaw after dentoalveolar surgery: An institution's experience. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, e771–e776. <https://doi.org/10.4317/jced.56837>

Scoletta, M., Arata, V., Arduino, P. G., Lerda, E., Chiecchio, A., Galesio, G., Scully, C., & Mozzati, M. (2013). Tooth Extractions in Intravenous Bisphosphonate-Treated Patients: A Refined Protocol. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 71(6), 994–999. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.01.006>

Scoletta, M., Arduino, P. G., Pol, R., Arata, V., Silvestri, S., Chiecchio, A., & Mozzati, M. (2011). Initial Experience on the Outcome of Teeth Extractions in Intravenous Bisphosphonate-Treated Patients: A Cautionary Report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69(2), 456–462. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.07.026>

Sigua-Rodriguez, E. A., da Costa Ribeiro, R., de Brito, A. C. R., Alvarez-Pinzon, N., & de Albergaria-Barbosa, J. R. (2014). Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of the Literature. *International Journal of Dentistry*, 2014, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2014/192320>

Stockmann, P., Hinkmann, F. M., Lell, M. M., Fenner, M., Vairaktaris, E., Neukam, F.-W., & Nkenke, E. (2010). Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clinical Oral Investigations*, *14*(3), 311–317. <https://doi.org/10.1007/s00784-009-0293-1>

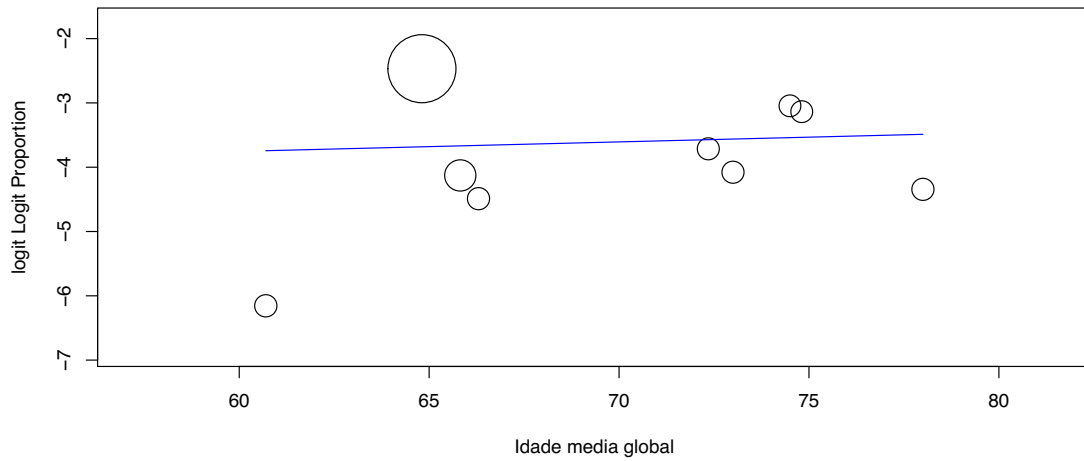
Uyenne, J., Calhoun, C. C., & Le, A. D. (2014). Antiresorptive Drug–Related Osteonecrosis of the Jaw. *Dental Clinics of North America*, *58*(2), 369–384. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.006>

Yamashita, J., & McCauley, L. K. (2012). Antiresorptives and Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, *12*(3), 233–247. [https://doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70046-5](https://doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70046-5)

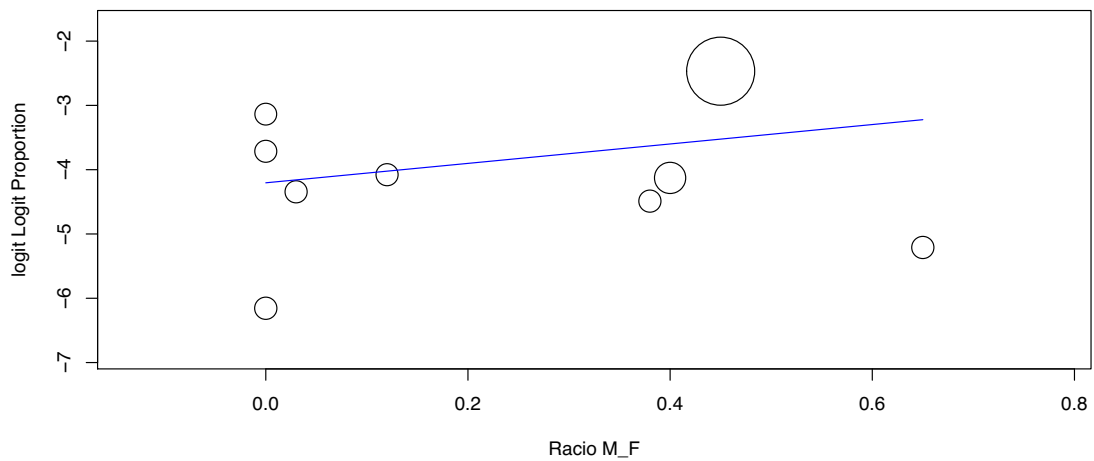
Yuan, A., Munz, A., Reinert, S., & Hoefert, S. (2019). Gingival fibroblasts and medication-related osteonecrosis of the jaw: Results by real-time and wound healing in vitro assays. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *47*(9), 1464–1474. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.06.004>

VII. ANEXOS

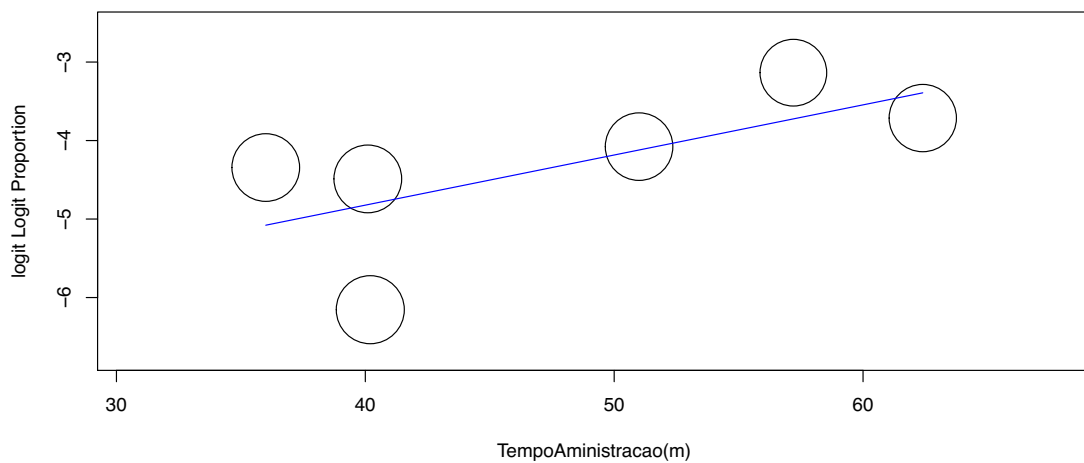
Anexo I. Meta-regressão de todos os estudos relativamente à idade média global.



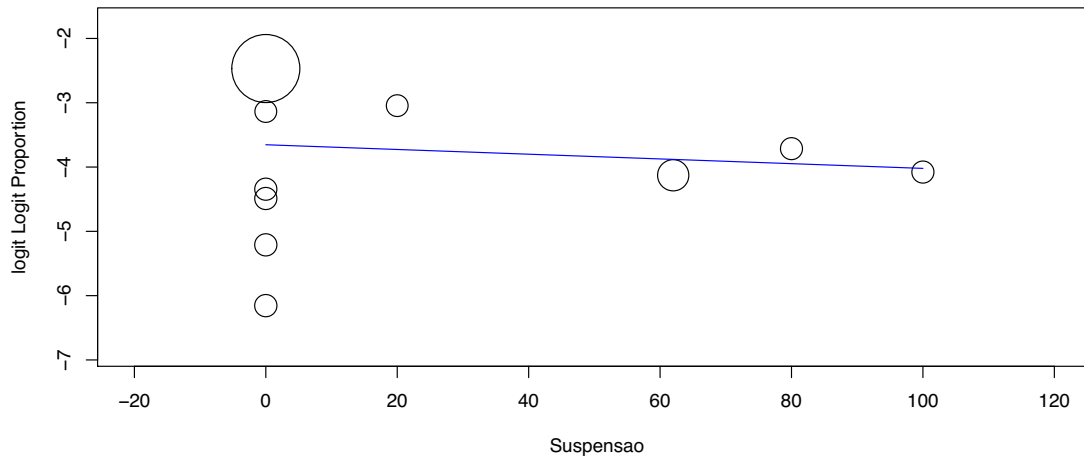
Anexo II. Meta-regressão de todos os estudos relativamente ao rácio das amostras.



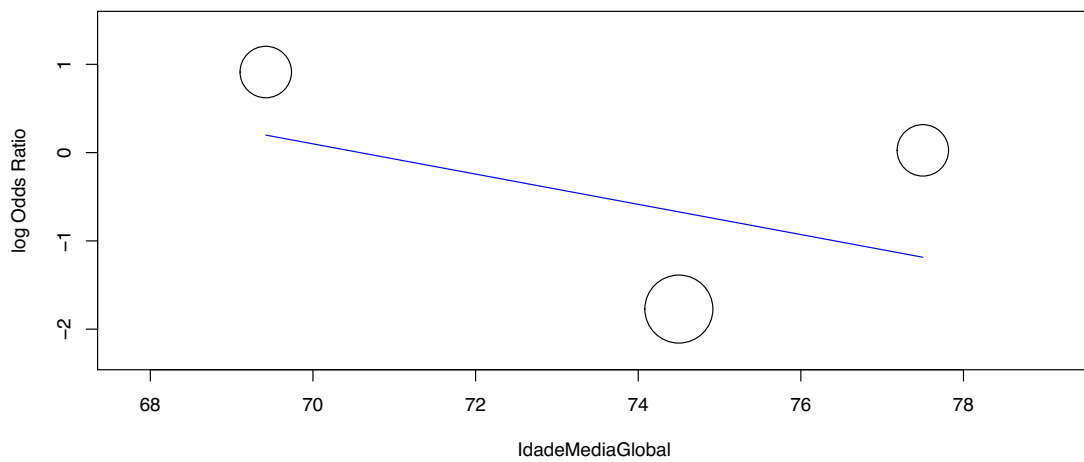
Anexo III. Meta-regressão de todos os estudos relativamente ao tempo de administração.



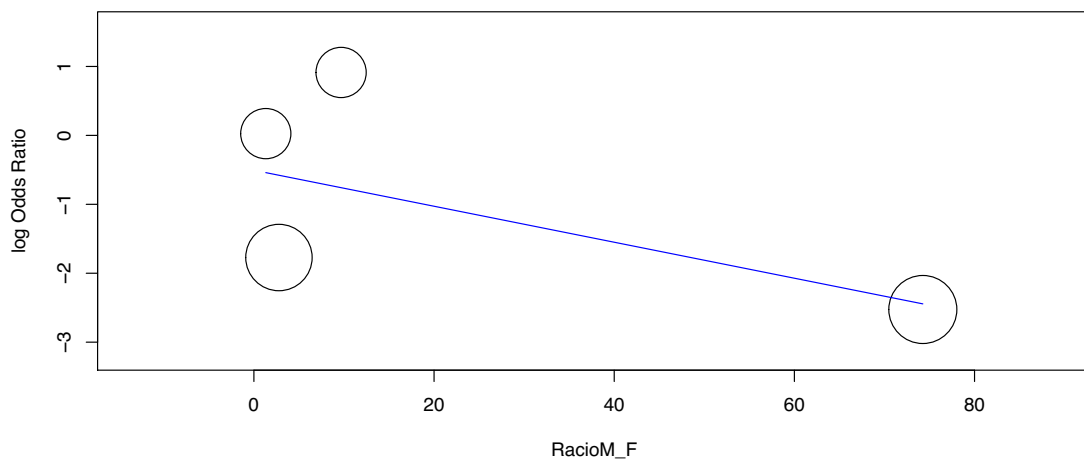
Anexo IV. Meta-regressão de todos os estudos relativamente à suspensão da medicação antirreabsortiva.



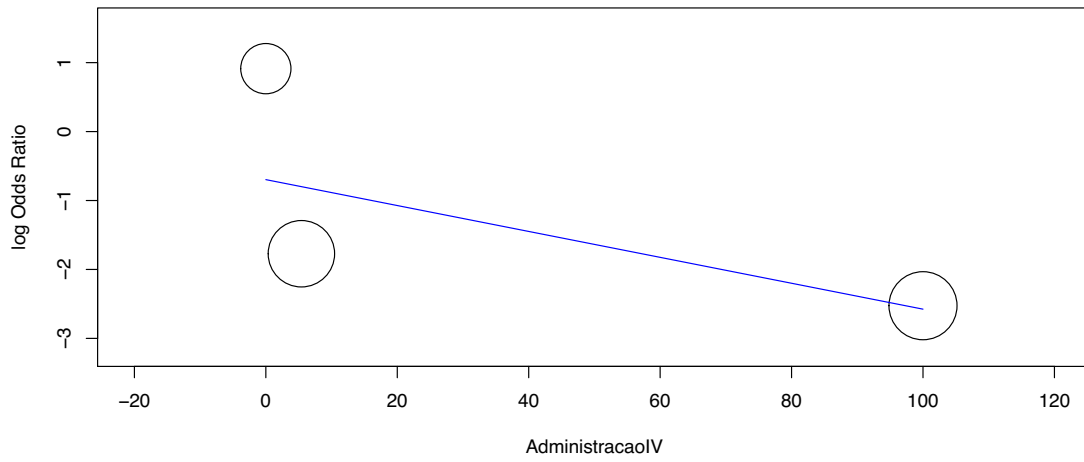
Anexo V. Meta-regressão dos estudos coorte relativamente à idade média global.



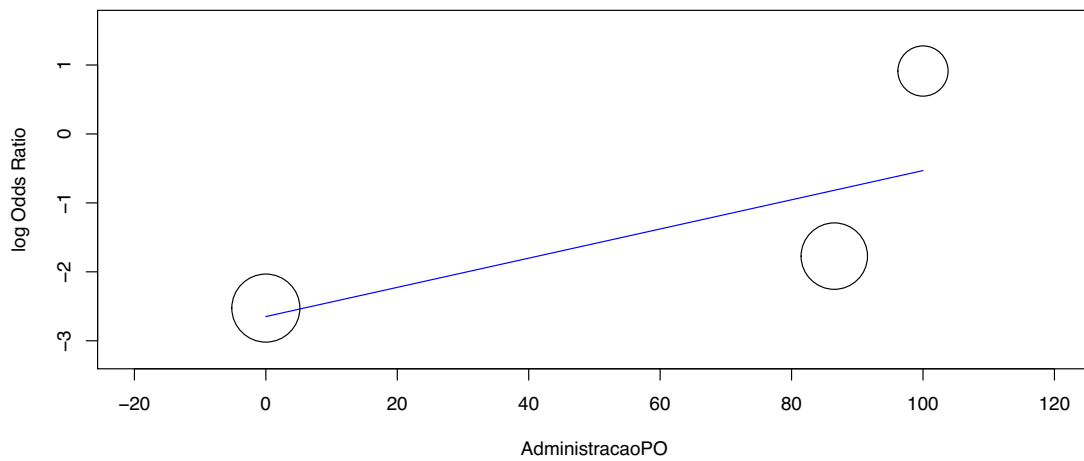
Anexo VI. Meta-regressão dos estudos coorte relativamente ao rácio das amostras.



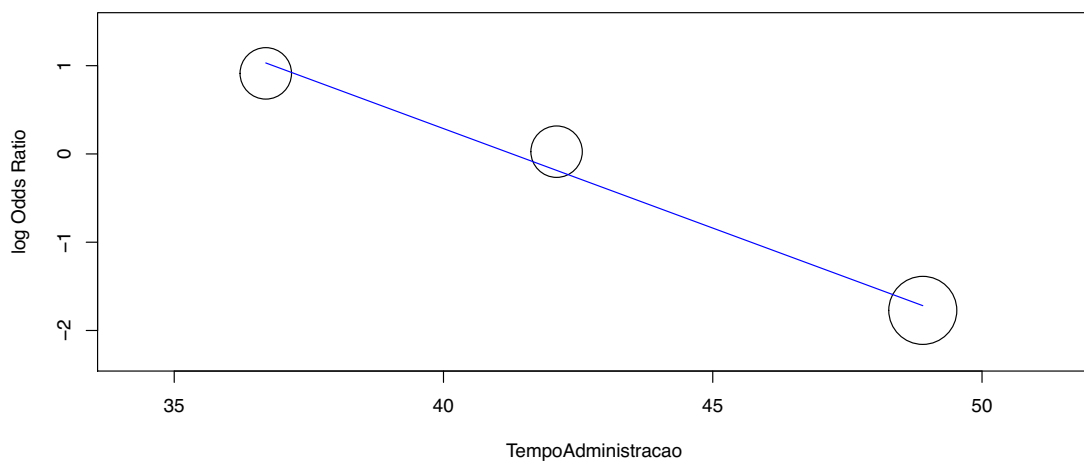
Anexo VII. Meta-regressão dos estudos coorte relativamente à administração intravenosa da medicação.



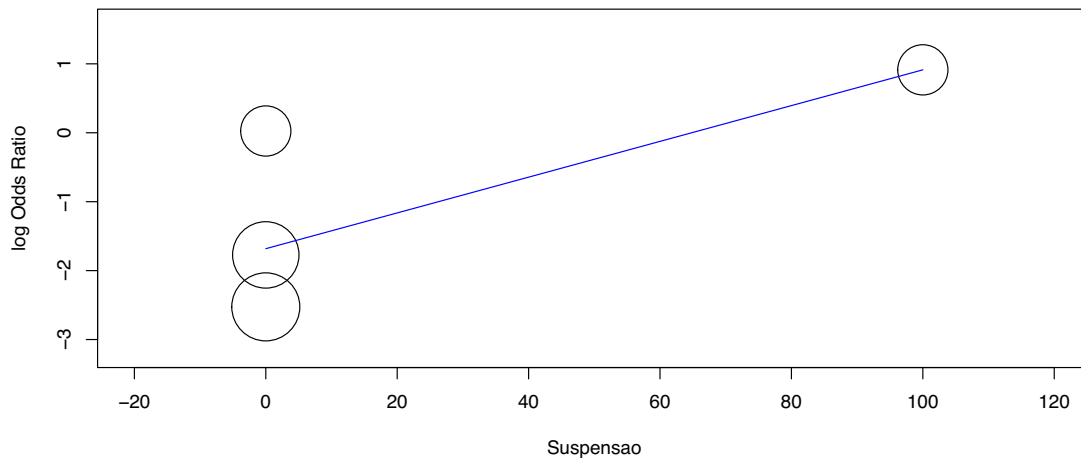
Anexo VIII. Meta-regressão dos estudos coorte relativamente à administração oral da medicação.



Anexo XIV. Meta-regressão dos estudos coorte relativamente ao tempo de administração da medicação.



Anexo X. Meta-regressão dos estudos coorte relativamente à suspensão da medicação.



Anexo XI. Autorização para uso da imagem referentes à Figura 24.

The screenshot shows the Elsevier RightsLink interface. At the top, there is a navigation bar with 'Home', 'Help', 'Live Chat', and 'Marta Pinto'. The main content area displays the article title 'Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy' by Marco Mozzati, Valentina Arata, and Giorgia Galesio, published in Oral Oncology in September 2012. Below the article information, there is a section titled 'Journal Author Rights' with a disclaimer and a link to the Elsevier copyright policy. At the bottom, there are 'BACK' and 'CLOSE WINDOW' buttons.

Anexo XI. Autorização para uso da imagem referentes à Figura 25.

The screenshot shows the Elsevier RightsLink interface for a different article. The navigation bar is the same. The main content area displays the article title 'Initial Experience on the Outcome of Teeth Extractions in Intravenous Bisphosphonate-Treated Patients: A Cautionary Report' by Matteo Scoletta, Paolo G. Arduino, Renato Pol, Valentina Arata, Stefano Silvestri, Andrea Chiecchio, and Marco Mozzati, published in the Journal of Oral and Maxillofacial Surgery in February 2011. Below the article information, there is a section titled 'Journal Author Rights' with a disclaimer and a link to the Elsevier copyright policy. At the bottom, there are 'BACK' and 'CLOSE WINDOW' buttons.