

**FACULDADE IMED
MESTRADO EM ODONTOLOGIA**

CARLOS EDUARDO DUTRA RUFATO

**USO DE AGREGANTES PLAQUETÁRIOS EM CIRURGIA ORAL DE
PACIENTES COM COMPROMETIMENTO SISTÊMICO:
UMA REVISÃO DE ESCOPO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PASSO FUNDO

2022

CARLOS EDUARDO DUTRA RUFATO

**USO DE AGREGANTES PLAQUETÁRIOS EM CIRURGIA ORAL DE
PACIENTES COM COMPROMETIMENTO SISTÊMICO:
UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Dissertação de Mestrado apresentada pelo
aluno de mestrado Carlos Eduardo Dutra
Rufato da Faculdade IMED, como requisito,
indispensável para a obtenção do título de
Mestre em Odontologia.

Professor orientador: Rafael Sarkis Onofre

PASSO FUNDO

2022

CIP – Catalogação na Publicação

R922u RUFATO, Carlos Eduardo Dutra

Uso de agregantes plaquetários em cirurgia oral de pacientes com comprometimento sistêmico: uma revisão de escopo/ Carlos Eduardo Dutra Rufato. – 2022.

38 f., il.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade IMED, Passo Fundo, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Sarkis Onofre.

1. Odontologia – Cirurgia oral. 2. Agregantes plaquetários. 3. Cirurgia odontologia. I. ONOFRE, Rafael Sarkis, orientador. II. Título.

CDU: **616.314-089**

Catalogação: Bibliotecária Angela Saadi Machado - CRB 10/1857

APRESENTAÇÃO

Acadêmico

Nome: Carlos Eduardo Dutra Rufato

E-mail: kadu.rufato@gmail.com

Telefone: 54 99997-6438

Orientador

Nome: Rafael Sarkis Onofre

E-mail: rafael.onofre@imed.edu.br

Telefone: 53 99986-7464

Área de concentração

Odontologia

Linha de pesquisa

Fatores ambientais, psicossociais, sistêmicos e locais em diferentes desfechos odontológicos.

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi mapear, através de uma revisão de escopo, as evidências disponíveis na literatura em relação ao uso dos agregantes plaquetários em pacientes que realizaram procedimentos cirúrgicos odontológicos e que apresentam comprometimentos sistêmicos. As buscas foram realizadas sem restrição de período em bases de dados eletrônicas (PubMed, Scopus e Web of Science) por qualquer tipo de estudo clínico que incluía pacientes com algum tipo de comprometimento sistêmico que realizaram procedimentos cirúrgicos odontológicos e utilizaram qualquer agregante plaquetário. Foram incluídos apenas estudos publicados em língua inglesa. Uma busca adicional nas referências dos estudos incluídos foi realizada. A seleção dos estudos foi realizada por dois pesquisadores, de forma independente. Os seguintes dados foram extraídos: desenho e objetivo do estudo, procedimento cirúrgico e agregante plaquetário utilizado, comprometimento sistêmico, se o paciente está estável/controlado, desfecho analisado e principais resultados. Foi realizada uma análise descritiva dos dados, considerando os diferentes comprometimentos sistêmicos, concentrados plaquetários utilizados e procedimentos cirúrgicos odontológicos. Vinte e dois estudos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos. Séries de casos foram o desenho de estudo mais frequente entre os estudos incluídos (45,45%). Na maioria dos estudos (86,35%) os pacientes faziam uso de bifosfonatos e realizaram como procedimento cirúrgico o tratamento da osteonecrose relacionada ao uso desse medicamento (68,18%). Os agregantes plaquetários mais utilizados foram, em ordem decrescente, P-PRF, P-PRP e L-PRF. De forma geral, a maioria dos estudos recomenda o uso dos agregantes plaquetários, porém, os resultados devem ser interpretados com cautela pois a maioria advém de séries de casos. Além disso sugere-se que ensaios clínicos randomizados adequados e estudos que abordem outros comprometimentos sistêmicos sejam realizados a fim de melhorar o nível de evidência sobre o assunto.

ABSTRACT

The objective of the present study was to map, through a scoping review, the evidence available in the literature regarding the use of platelet aggregator in patients who underwent dental surgical procedures and who have systemic compromises. Searches were performed without period restrictions in electronic databases (PubMed, Scopus and Web of Science) for any type of clinical study that included patients with some type of systemic compromise who underwent dental surgical procedures and used any platelet aggregator. Only studies published in English were included. Additional searches in the references of included studies were performed. The selection of studies was carried out by two researchers independently. The following data were extracted: study design and objective, surgical procedure and platelet aggregator used, systemic involvement, whether the patient is stable/controlled, outcome analyzed and main results. A descriptive analysis of the data was performed, considering the different systemic compromises, platelet concentrates used and dental surgical procedures. Twenty-two studies met the eligibility criteria and were included. Case series were the most frequent study design among included studies (45.45%). In most studies (86.35%) patients used bisphosphonates and underwent the treatment of osteonecrosis related to the use of this medication as a surgical procedure (68.18%). The most used platelet aggregators were, in descending order, P-PRF, P-PRP and L-PRF. In general, most studies recommend the use of platelet aggregators, however, the results must be interpreted with caution as most of them come from case series. Furthermore, it is suggested that adequate randomized clinical trials and studies that address other systemic compromises be carried out to improve the level of evidence on the subject.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 8 |
| 2 METODOLOGIA..... | 11 |
| 2.1 Critérios de Elegibilidade..... | 11 |
| 2.2 Pesquisa..... | 12 |
| 2.3 Triagem..... | 12 |
| 2.4 Coleta de Dados..... | 13 |
| 2.5 Análise do Dados..... | 13 |
| 3 RESULTADOS..... | 14 |
| 4 DISCUSSÃO..... | 17 |
| 5 CONCLUSÃO..... | 21 |
| REFERÊNCIAS..... | 22 |
| APÊNDICE..... | 27 |
| Tabela 1..... | 27 |
| Tabela 2..... | 28 |
| Tabela 3..... | 29 |
| FIGURAS..... | 34 |
| Figura 1..... | 34 |
| Material suplementar..... | 35 |

1 INTRODUÇÃO

Originalmente utilizados para controle de hemorragias, os concentrados plaquetários vem sendo utilizados em diversas áreas médicas e odontológicas com o propósito de auxiliar na cicatrização e regeneração óssea. Existem dois tipos principais de concentrados plaquetários: plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina rica em plaquetas (PRF), que pode ser puro (ou seja, P-PRP, P-PRF), rico em leucócitos (L-PRP, L-PRF) ou plasma rico em fatores de crescimento (PRGF) (Dohan et al., 2009). São adquiridos de forma autógena, na qual o sangue do próprio paciente é retirado e processado de acordo com o protocolo específico de cada técnica, através de centrifugação (Feigin et al., 2019).

Em odontologia, efeitos benéficos dos agregantes plaquetários incluem a regeneração óssea e melhora da cicatrização de tecidos moles em diferentes procedimentos clínicos orais, como extração dentária, aumento do seio maxilar, cirurgia periodontal e endodôntica. Além disso, os concentrados plaquetários podem auxiliar no tratamento de úlceras orais, reduzir complicações inflamatórias, como dor e inchaço e melhorar a abertura de boca e a função mastigatória em pacientes com disfunções temporomandibulares (Al-Hamed et al., 2019). Especificamente na implantodontia, o uso de concentrados plaquetários vem demonstrando resultados promissores, aumentando a estabilidade do implante durante o período de cicatrização inicial e fornecendo uma cicatrização óssea mais rápida ao redor dos implantes, permitindo o carregamento precoce (Anitua et al., 2008).

Muitos dos efeitos benéficos dos concentrados plaquetários são atribuídos ao seu conteúdo de moléculas bioativas, especificamente fatores de crescimento, que desempenham um papel vital na cura de vários tecidos. Ainda, são conhecidos por aumentar a osteogênese, angiogênese e regeneração de tecidos (Yakar et al., 2002; Shakir et al., 2015) e atuar na inflamação, movimento celular e metabolismo (Andia et al., 2013). Além disso, os concentrados plaquetários podem ter efeitos imunomoduladores, inibindo a secreção de citocinas, reduzindo a inflamação e promovendo a cura do tecido (El-Sharkawy et al., 2007). No entanto, em pacientes

que apresentam alterações sistêmicas, como diabetes, pacientes transplantados, pacientes em tratamento de câncer de cabeça e pescoço entre outros, que são cada vez mais frequentes no consultório odontológico, o resultado benéfico do uso de concentrados plaquetários pode não ser o mesmo comparado a pacientes sem esses comprometimentos (Stähli et al., 2018).

Em pacientes diabéticos a cicatrização deficiente de feridas tem sido um achado comum e um dos mecanismos-chave para isso é a secreção prejudicada dos fatores de crescimento. Nesse sentido, o uso de concentrados plaquetários para corrigir o déficit de fatores de crescimento no local da ferida cirúrgica e melhorar o processo cicatricial pode ser uma alternativa. Um estudo que avaliou a eficácia do plasma rico em fator de crescimento (PRGF) na cura de alvéolos pós-extração em pacientes diabéticos demonstrou que a aplicação desses agregantes plaquetários após a extração de dente favorece uma recuperação mais saudável e mais precoce, acelerando a cicatrização e o fechamento de alvéolos (Mozzati et al., 2014). Já na área da implantodontia, um estudo com pacientes diabéticos relatou que a utilização de PRP não foi benéfica para acelerar a osseointegração (Ibraheem et al., 2015).

Os resultados positivos de aceleração da cicatrização e do fechamento de alvéolos também foram observados em outros estudos com pacientes transplantados (Cocero et al., 2021), e em pacientes com histórico de radioterapia na região de cabeça e pescoço, que necessitam de procedimentos cirúrgicos odontológicos. Nesse último caso, cicatrização da mucosa é necessária para a consolidação óssea, assim, o concentrado plaquetário pode ser considerado o primeiro passo fundamental para evitar a exposição óssea pós extração (Mozzatti et al., 2014).

Ainda, há estudos na literatura que utilizam os concentrados plaquetários para auxiliar o tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. Mozzatti et al. (2012) sugerem também que PRGF pode acelerar a cicatrização de feridas epiteliais, reduzir a inflamação do tecido após a cirurgia, aumentar a regeneração dos tecidos ósseo e epitelial e promover a vascularização do tecido em pacientes com esse comprometimento. Del Fabbro et al. (2015), em uma revisão sistemática da literatura, sugerem que o uso de concentrados de

plaquetas pode ter um efeito benéfico na prevenção da ocorrência pós-cirúrgica ou recorrência de osteonecrose, porém, ressalta-se que esses resultados foram baseados em estudos de baixo nível de evidência.

Diante do exposto, é possível notar que a literatura tem se concentrado muito em pacientes saudáveis e que é necessário um entendimento melhor do uso dos agregantes plaquetários em pacientes que realizaram procedimentos cirúrgicos odontológicos e que apresentam comprometimentos sistêmicos, bem como tentar identificar lacunas do conhecimento nessa temática. Sendo assim, as revisões de escopo parecem ser a metodologia adequada para mapear evidências disponíveis sobre o assunto e identificar lacunas do conhecimento (Peters et al., 2020). Para isso, o presente trabalho visa mapear as evidências disponíveis na literatura em relação ao uso dos agregantes plaquetários em pacientes que realizaram procedimentos cirúrgicos odontológicos e que apresentam comprometimentos sistêmicos.

2 METODOLOGIA

O desenho desse estudo foi baseado nas recomendações de Peters et al. (2020). O protocolo do estudo está disponível na plataforma Open Science Framework através do link <https://osf.io/jsxgd/> e o reporte final do estudo seguiu o PRISMA-ScR (Tricco et al., 2018).

2.1 Critério de Elegibilidade

Tipos de participantes

Pacientes sem restrição de idade que realizaram procedimentos cirúrgicos odontológicos como cirurgia ortognática, remoção de terceiro molar, tratamento cirúrgico para osteonecrose, procedimentos de levantamento de seio maxilar, tratamento de comunicações buco-sinusais, preservação de crista alveolar após extração dentária, reconstruções de fenda alveolar, implantes dentários, cirurgia plástica periodontal, cirurgias de enxerto ósseo e cirurgia endodôntica apical e que apresentaram algum tipo de comprometimento sistêmico como diabetes (tipo 1 ou 2), pacientes que passaram por transplantes de órgãos, pacientes em tratamento de câncer de cabeça e pescoço, pacientes com doenças renais crônicas ou cardiopatias. Ainda, durante o procedimento cirúrgico deve ter sido utilizado qualquer tipo de agregante plaquetário.

Conceito

O conceito de interesse é mapear as evidências disponíveis na literatura sobre o uso de agregantes plaquetários em pacientes com comprometimento sistêmico e que necessitaram de qualquer procedimento cirúrgico odontológico, visto que em pacientes sem comprometimento, uma série de evidências já estão disponíveis na literatura.

Contexto

Não foram aplicadas restrições quanto a idade dos pacientes incluídos, local

de realização do estudo, tipo de agregante plaquetário utilizado, desfecho mensurado no estudo e data de publicação do estudo. No entanto, devido a restrições de financiamento foram incluídos apenas estudos publicados em língua inglesa.

Tipos de fontes de evidências

Foram incluídos qualquer tipo de acompanhamento clínico, tais como ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais (coorte e caso-controle) ou série de casos.

2.2 Pesquisa

As buscas foram realizadas sem restrições de período em bases de dados eletrônicas (PubMed, Scopus e Web of Science). A estratégia de busca foi elaborada com base nos termos do Mesh do PubMed e adaptada para as outras bases (Tabela 1). As referências dos estudos incluídos foram analisadas com objetivo de identificar estudos adicionais. A última busca foi realizada no dia 01/11/2021.

2.3 Triagem

A seleção dos estudos foi conduzida usando o programa EndNote onde foi realizada a remoção das duplicatas. Inicialmente, um teste-piloto foi realizado para testar concordância na seleção dos estudos entre os dois revisores envolvidos nessa fase. Para isso, as referências foram selecionadas aleatoriamente usando o programa Excel. Dois pesquisadores, de forma independente, identificaram os artigos analisando primeiro os títulos e resumos quanto à relevância e a presença dos critérios de elegibilidade. Esses artigos foram classificados como "incluir", "excluir" ou "incerto". Em seguida, os artigos classificados como incluídos e incertos foram selecionados para leitura completa e triagem de elegibilidade adicional pelos mesmos dois revisores, também de forma independente. Discrepâncias na seleção

de títulos/resumos e artigos em texto completo foram resolvidas por meio de uma discussão. Em caso de desacordo, foi obtida a opinião de um terceiro revisor.

2.4 Coleta de dados

Um formulário de extração de dados padronizado foi criado utilizando o programa Excel. Primeiramente, foram selecionados dez estudos incluídos para testar a extração de dados e garantir a consistência na interpretação dos itens. O teste-piloto foi realizado por meio de discussão entre os três revisores envolvidos nessa fase do estudo para visualização de todos os dados extraídos. Posteriormente, dois revisores extraíram metade dos estudos incluídos cada um, e um terceiro revisor verificou a consistência dos dados.

Os seguintes dados foram extraídos: desenho do estudo (ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais -coorte e caso-controle- ou série de casos, ou outro), objetivo do estudo, qual o procedimento cirúrgico realizado (cirurgia ortognática, remoção de terceiro molar, tratamento cirúrgico para osteonecrose óssea, procedimentos de levantamento de seio maxilar, tratamento de comunicações intraorais, preservação de crista alveolar após extração dentária, reconstruções de fenda alveolar, implantes dentários, cirurgia plástica gengival, cirurgias de enxerto ósseo e cirurgia endodôntica apical), qual agregado plaquetário utilizado (P-PRP, L-PRP, PRGF, P-PRF e L-PRF), comprometimento sistêmico, como foi feito o diagnóstico do comprometimento para inclusão no estudo, se o paciente está estável ou não, desfecho analisado e principais resultados.

2.5 Análise de dados

As análises foram realizadas com o software Stata 14.0. Foi realizada uma análise descritiva dos dados, considerando os diferentes comprometimentos sistêmicos, agregantes plaquetários utilizados e procedimentos cirúrgicos odontológicos com o objetivo de mapear as evidências disponíveis bem como identificar lacunas do conhecimento nessa temática.

3 RESULTADOS

A busca nas bases de dados selecionadas resultou na identificação de 314 estudos. Vinte e uma duplicatas foram removidas, restando 293 artigos. Após análise dos títulos e resumos, foram removidos 225 artigos, restando 68. Desses 68, não foi possível obter o texto completo de 3 artigos, mesmo após contato com os autores por e-mail. Os 65 relatórios avaliados por elegibilidade tiveram seus textos completos analisados e 43 destes foram excluídos, restando 22, que foram incluídos no presente estudo. A figura 1 apresenta o diagrama de fluxo da seleção dos estudos. A lista de estudo excluídos e as razões para tal são apresentadas como material suplementar.

A Tabela 2 ilustra as características dos estudos incluídos. O desenho de estudo mais frequente entre os artigos incluídos foi séries de casos, com 10 trabalhos (45,45%). No quesito comprometimento sistêmico, em 19 estudos (86,35%) os pacientes faziam uso de bifosfonatos. Conseqüentemente, a maioria dos estudos (68,18%) realizou como procedimento cirúrgico o tratamento da osteonecrose relacionada ao uso desse medicamento. O agregante plaquetário mais citado foi o P-PRF em 8 trabalhos (36,36%), seguido do P-PRP em 6 (27,27%). Dez trabalhos (45,45%) relataram que os pacientes de suas pesquisas estavam controlados/estáveis durante o estudo. Metade dos estudos não reportaram como foi feito o diagnóstico do comprometimento ou controle para inclusão ou exclusão de pacientes no estudo. E nenhum dos 22 estudos incluídos nessa revisão apresentou valores de exames laboratoriais dos pacientes para determinar a inclusão ou exclusão no estudo.

Tabela 3 apresenta os desfechos analisados e resultados dos estudos incluídos. Considerando os cinco estudos que utilizaram o L-PRF como agregante plaquetário (Maluf et al., 2016; Palma et al., 2020; Park et al., 2017; Sahin et al., 2020; Sahin et al., 2021), e que foram avaliados o tratamento ou a prevenção de casos de osteorradionecrose e osteonecrose da mandíbula relacionada a bifosfonatos ou a outros medicamentos, como o Denosumab. Dois deles parecem

não mostrar o efeito benéfico do L-PRF. Um deles é o ensaio clínico randomizado de Palma et al. (2020), no qual o agregante plaquetário utilizado para prevenir osteorradionecrose não pareceu fornecer quaisquer benefícios adicionais do que aqueles alcançados pela combinação dos protocolos cirúrgicos e medicamentosos usados para exodontias em pacientes com câncer de cabeça e pescoço pós-irradiados. Nos outros 3 estudos (Park et al., 2017; Sahin et al., 2020 e Sahin et al., 2021) os resultados mostraram sucesso no uso do agregante para pacientes que necessitam de terapia antirreabsortiva e que tiveram complicações de osteonecrose da mandíbula.

Oito estudos utilizaram P-PRF como agregante plaquetário. Em cinco deles avaliou-se o tratamento para osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos (Bennardo et al., 2020; De Castro et al., 2016; Esen e Akkulah, 2021; Mourão et al., 2020; Giudice et al., 2018). Os resultados demonstraram a melhora na cicatrização dos sítios cirúrgicos nos casos em que o agregante plaquetário foi utilizado. Em três estudos (Asaka et al. 2017; Miranda et al., 2021; Poxleitner et al., 2020), sendo dois deles ensaios clínicos controlados, o P-PRF foi avaliado e indicado como prevenção da osteonecrose dos maxilares relacionados ao uso de medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos em pacientes que necessitam de extrações.

O P-PRP foi utilizado como agregante plaquetário em seis estudos e todos avaliaram o tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bifosfonatos. Quatro estudos são séries de casos (Coviello et al., 2012; Curi et al., 2007; Longo et al., 2014; Merigo et al., 2018) o que limita a evidência sobre esse agregante. Ainda, em dois deles (Coviello et al., 2012; Curi et al., 2007) os resultados não foram conclusivos apesar de referirem um potencial benefício do agregante. Nos outros estudos que também abordaram P-PRP (Longo et al., 2014; Merigo et al., 2018; Martins et al., 2012; Mauceri et al., 2018) os resultados demonstraram melhora na cicatrização dos tecidos.

Por último, três trabalhos (Adornato et al., 2007; Mozzati et al., 2012; Scoletta et al., 2011) utilizaram o plasma rico em fatores de crescimento como agregante plaquetário. Os dois primeiros utilizaram o agregante para tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bifosfonatos e obtiveram bons

resultados na cicatrização das feridas intraorais, Adornato et al. (2007) em 2/3 dos pacientes e Mozzati et al. (2012) em todos os casos. Esses trabalhos são séries de casos e a utilização deles como evidência também fica limitada. Scoletta et al. (2011) utilizaram o agregante para determinar a segurança e eficácia de um protocolo cirúrgico para extração de dentes em pacientes tratados com bifosfonatos intravenosos e obtiveram somente 2,27% de casos de osteonecrose da mandíbula após o procedimento.

4 DISCUSSÃO

Esse é o primeiro trabalho a tentar mapear as evidências acerca do uso dos agregantes plaquetários em pacientes com comprometimentos sistêmicos que realizaram procedimentos cirúrgicos odontológicos. O principal resultado identificado foi que a maioria dos estudos incluídos focam em pacientes que utilizam bifosfonatos e, conseqüentemente, precisam de tratamento para a osteonecrose associada ao uso desse medicamento. Também parecem demonstrar que os agregantes plaquetários funcionam bem no tratamento e prevenção da osteonecrose dos maxilares (Adornato et al., 2007; Bennardo et al., 2020; Coviello et al., 2012; Curi et al., 2007; De Castro et al., 2016; Mourão et al., 2020; Longo et al., 2014; Merigo et al., 2018; Mozzati et al., 2012).

No entanto, é importante destacar que maioria das evidências identificadas são oriundas de séries de casos, que estão localizados na base da pirâmide de evidência, tornando os resultados ainda muito iniciais e classificando as evidências como fracas (Murad et al., 2016). Esse fato é importante principalmente com o avanço e fortalecimento da odontologia baseada em evidências como um caminho a ser seguido pelos dentistas que querem fazer um trabalho mais respaldado na ciência para melhor tratar seus pacientes. Ainda é importante salientar que, embora estejam localizados na base da pirâmide de evidências, os estudos de série de casos são importantes para a construção do conhecimento e desenvolvimento de hipóteses que serão testadas em ensaios clínicos randomizados (Gontijo et al., 2008).

Os ensaios clínicos randomizados são considerados o delineamento padrão-ouro para se testar intervenções (Friedman et al., 2015). Nesse estudo foram incluídos três ensaios clínicos randomizados, um deles testou o P-PRF (Giudice et al., 2018) para tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicação, concluindo que a aplicação local de P-PRF pode melhorar a cicatrização, reduzir a dor e a infecção pós-operatória. Já os outros dois ECRs, estudaram a utilização do L-PRF. Palma et al. (2020) testaram o L-PRF para prevenção de osteorradionecrose após extração dentária e concluíram que o

agregante plaquetário não pareceu fornecer qualquer benefício adicional na prevenção da osteorradição necrose do que aqueles alcançados pela combinação dos protocolos cirúrgicos e medicamentosos usados para exodontias em pacientes com câncer de cabeça e pescoço pós-irradiados. Park et al. (2017) utilizaram o L-PRF para tratamento da osteonecrose da mandíbula associada ao uso de medicação e teve como resultado que o uso combinado do agregante plaquetário associado com a proteína morfogenética-2 leva a uma resolução precoce mais satisfatória da osteonecrose mandibular em pacientes que precisam continuar a terapia antirreabsortiva do que com o uso somente do agregante.

Em uma das poucas revisões sistemáticas sobre o assunto, Del Fabbro et al. (2015) abordaram o uso de concentrados plaquetários no tratamento e prevenção da osteonecrose da mandíbula associado a bifosfonatos e, apesar de sugerirem que seus resultados devem ser analisados com cautela, pelo baixo nível de evidência dos estudos incluídos, a metanálise mostrou que o uso de concentrados de plaquetas como adjuvante de procedimentos de cirurgia oral pode ter um efeito benéfico nesse sentido. Na revisão sistemática mais recente sobre a temática, Serrano et al. (2022) buscaram avaliar através de ensaios clínicos controlados se o uso de concentrados de plaquetas autólogos imediatamente após a extração dentária preveniria osteorradição necrose em pacientes tratados com radioterapia para câncer de cabeça e pescoço. Apenas dois estudos foram incluídos e uma meta análise não pôde ser realizada. Assim, segundo os autores, de acordo com as evidências encontradas, uma declaração confiável não pôde ser feita apesar dos estudos sugerirem que o uso de concentrados de plaquetas autólogos parece não ser benéfico para os casos avaliados.

As revisões sistemáticas sobre o assunto bem como a identificação de apenas três ensaios clínicos randomizados e os seus respectivos resultados no nosso estudo reforçam que as evidências sobre o uso de agregantes plaquetários em pacientes com comprometimentos sistêmicos que realizaram procedimentos cirúrgico odontológicos, ainda é muito inicial. A falta de dados suficientes na literatura e a falta de evidências pode advir do fato que pacientes não controlados apresentam um fator dificultador para realização de procedimentos cirúrgicos, e em

muitos dos casos envolvendo esses pacientes as cirurgias nem indicadas são.

Como já mencionado anteriormente, mesmo a discussão sendo ainda muito inicial em relação a pacientes comprometidos, a discussão sobre o uso em pacientes saudáveis não é recente. Na última revisão sistemática sobre o assunto, Miron et al. (2021) demonstraram bons resultados no uso do PRF para o tratamento de defeitos periodontais intraósseos. Os dados da revisão sistemática com metanálise mostraram que o desbridamento com retalho aberto e PRF leva a melhorias clínicas estatisticamente significativas na redução do defeito periodontal, ganho de nível de inserção clínica e preenchimento ósseo radiográfico quando comparado ao desbridamento com retalho aberto sozinho. Além disso, os dados sugerem que resultados comparáveis podem ser obtidos quando defeitos intraósseos são preenchidos com PRF ou enxerto ósseo e melhorias estatisticamente significativas em nível de inserção clínica e preenchimento ósseo radiográfico foram observadas quando PRF foi combinado com enxerto ósseo.

Em relação a metodologia do presente estudo, tem-se algumas limitações. A busca realizada em apenas três bases de dados, mesmo sendo as principais, pode ter limitado a identificação de estudos que potencialmente seriam incluídos. O mesmo pode ter ocorrido pela busca ter se limitado a estudos em língua inglesa. Optou-se por limitar a busca apenas nesse idioma por conta dos altos custos de traduções para outras línguas e o não financiamento da presente pesquisa. Em relação aos artigos incluídos, deve-se atentar para a heterogeneidade em relação aos desenhos dos estudos, a ampla gama de agregantes utilizados com as individualidades dos vários procedimentos cirúrgicos realizados, dificultando a comparação entre eles e um consenso sobre os resultados e futuras tendências.

Para um futuro nessa temática sugere-se que mais estudos do tipo ensaio clínico randomizado comparando dois ou mais agregantes plaquetários em um mesmo procedimento cirúrgico podem ser necessários antes que uma tomada de decisão clínica seja feita. Também faltam estudos para outros tipos de comprometimento sistêmico igualmente relevantes, além da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos. Por fim, entende-se que além de saber se os procedimentos funcionam, é importante analisar dentro do contexto

dessa temática o custo-efetividade dos procedimentos pois a utilização dos agregantes plaquetários está relacionado ao uso de equipamentos que, na maioria dos casos, não estão presentes na rotina clínica do dentista.

5 CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo sugerem um potencial benefício no uso de agregantes plaquetários em pacientes comprometidos quando submetidos a procedimentos cirúrgicos odontológicos, porém, os mesmos devem ser interpretados com cautela pois a maioria advém de séries de casos. Além disso sugere-se que ensaios clínicos randomizados adequados e estudos que abordem outros comprometimentos sistêmicos sejam realizados a fim de melhorar o nível de evidência sobre o assunto.

REFERÊNCIAS

1. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(7):971-7
2. Al-Hamed FS, Mahri M, Al-Waeli H, Torres J, Badran Z, Tamimi F. Regenerative Effect of Platelet Concentrates in Oral and Craniofacial Regeneration. *Front Cardiovasc Med.* 2019;3(6):126.
3. Andia I, Maffulli N. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(12):721-30.
4. Anitua E, Orive G, Aguirre JJ, Andía I. Clinical Outcome of Immediately Loaded Dental Implants Bioactivated With Plasma Rich in Growth Factors: A 5-Year Retrospective Study. *J Periodontol.* 2008;79(7):1168-76.
5. Asaka T, Ohga N, Yamazaki Y, Sato J, Satoh C, Kitagawa Y. Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study. *Clin Oral Investig.* 2017;21(7):2165-72.5.
6. Bennardo F, Bennardo L, Del Duca E, Patrino C, Fortunato L, Giudice A, et al. Autologous platelet-rich fibrin injections in the management of facial cutaneous sinus tracts secondary to medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dermatol Ther.* 2020;33(3):e13334.
7. Cocero N, Caratori E, Martini S, Carossa S. Can Plasma Rich in Growth Factors Expedite Healing of Postextraction Tooth Sockets in Patients Undergoing Urgent Liver Transplantation? *J Oral Maxillofac Surg.* 2021; 79(2):305-12.
8. Coviello V, Peluso F, Dehkhargani SZ, Verdugo F, Raffaelli L, Manicone PF, et al. Platelet-rich plasma improves wound healing in multiple myeloma bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw patients. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(1):151-5.
9. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Araújo SR, Feher O, dos Santos MO, et al. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: Report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(2):349-55.
10. De Castro MS, Ribeiro NV, Jr., de Carli ML, Pereira AA, Sperandio FF, Hanemann JA. Photodynamically dealing with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Successful case reports. *Photodiagnosis Photodyn Ther.*

2016; 16:72-5.

11. Del Fabbro M, Giorgia Gallesio G, Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur J Cancer*. 2015; 51(2):62-74.

12. Dohan Ehrenfest MD, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009; 27(3):158-67.

13. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol*. 2007;7(4):661-9.

14. Esen A, Akkulah S. Management of Large Oroantral Fistulas Caused by Medication-Related Osteonecrosis with the Combined Sequestrectomy, Buccal Fat Pad Flap and Platelet-Rich Fibrin. *J Maxillofac Oral Surg*. 2021;20(1):76-82.

15. Feigin, K, Shope B. Use of Platelet-Rich Plasma and platelet-Rich Fibrin in Dentistry and Oral Surgery: Introduction and Review of the Literature. *J Vet Dent*. 2019; 36(2):109-23.

16. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB. *Fundamentals of Clinical Trials*. 5^a ed. 2015. Nova York: Springer. 560p.

17. Giudice A, Barone S, Giudice C, Bennardo F, Fortunato L. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;126(5):390-403.

18. Gontijo B, Rocha DM, Flor EM. Relatos de caso: seu papel em um periódico médico. *An Bras Dermatol*. 2008;83(6):561-5.

19. Hill AB. *Statistical methods in clinical and preventive medicine*. Edimburgo: Livingstone, 1962.

20. Ibraheem EMA, Amany Mohy-Eldeen A. Impact of Platelet-Rich Plasma on Bone Height Changes around Platform Switched Implants Supporting Mandibular Overdentures in Controlled Diabetic Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015;15(3):722-6.

21. Longo F, Guida A, Aversa C, Pavone E, Di Costanzo G, Ramaglia L, et al. Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: personal experience and review of the literature. *Int J Dent*. 2014; 2014:298945.

22. Maluf G, Pinho MC, Cunha SR, Santos PS, Fregnani ER. Surgery Combined with LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw: Case Report. *Braz Dent J.* 2016;27(3):353-8.
23. Martins MA, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tenis CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol.* 2012;48(1):79-84.
24. Mauceri R, Panzarella V, Maniscalco L, Bedogni A, Licata ME, Albanese A, et al. Conservative Surgical Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw with Er,Cr:YSGG Laser and Platelet-Rich Plasma: A Longitudinal Study. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:3982540.
25. Meinert CL. *Clinical trials: design, conduct and analysis.* New York: Oxford University Press, 1986.
26. Menezes AMB, Santos IS. Curso de epidemiologia básica para pneumologistas: 3ª parte - estudos de intervenção. *J. Pneumologia* 25 (5) • Out 1999.
27. Merigo E, Cella L, Oppici A, Cristina Arbasi M, Clini F, Fontana M, et al. Combined Approach to Treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Lasers Med Sci.* 2018;9(2):92-100.
28. Miranda M, Gianfreda F, Raffone C, Antonacci D, Pistilli V, Bollero P. The Role of Platelet-Rich Fibrin (PRF) in the Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Biomed Res Int.* 2021; 2021:4948139.
29. Miron RJ, Moraschini V, Kobayashi MF, Zhang Y, Kawase T, Cosgarea R, et al. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 2021. 25:2461–2478.
30. Mourão FABC, Calasans-Maia MD, Del Fabbro M, Le Drapper Vieira F, Coutinho de Mello Machado R, Capella R, et al. The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020;121(1):84-9.
31. Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R, Scoletta M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. *Oral Oncol.* 2012;48(5):469-74.
32. Mozzati M, Gallesio G, Romana S, Bergamasco L, Pol, R. Efficacy of Plasma-Rich Growth Factor in the Healing of Postextraction Sockets in Patients Affected by

Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(3):456-62.

33. Mozzati M, Gallesio G, Gassino G, Palomba A, Bergamasco L. Can Plasma Rich in Growth Factors Improve Healing in Patients Who Underwent Radiotherapy for Head and Neck Cancer? A Split-Mouth Study. *J Craniofac Surg.* 2014;25(3): 938-43.

34. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evidence Based Medicine*, 21(4), 125–127. 2016.

35. Palma LF, Marcucci M, Remondes CM, Chambrone L. Leukocyte- and platelet-rich fibrin does not provide any additional benefit for tooth extraction in head and neck cancer patients post-radiotherapy: a randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(6):e799-e804.

36. Park JH, Kim JW, Kim SJ. Does the Addition of Bone Morphogenetic Protein 2 to Platelet-Rich Fibrin Improve Healing After Treatment for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(6):1176-84.

37. Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil H. Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIManual for Evidence Synthesis*, JBI, 2020. [online] Available from <https://synthesismanual.jbi.global>.

38. Poxleitner P, Steybe D, Kroneberg P, Ermer MA, Yalcin-Ülker GM, Schmelzeisen R, et al. Tooth extractions in patients under antiresorptive therapy for osteoporosis: Primary closure of the extraction socket with a mucoperiosteal flap versus application of platelet-rich fibrin for the prevention of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020;48(4):444-51.

39. Şahin O, Akan E, Tatar B, Ekmekcioğlu C, Ünal N, Odabaşı O. Combined approach to treatment of advanced stages of medication-related osteonecrosis of the jaw patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021.

40. Şahin O, Tatar B, Ekmekcioğlu C, Aliyev T, Odabaşı O. Prevention of medication related osteonecrosis of the jaw after dentoalveolar surgery: An institution's experience. *J Clin Exp Dent.* 2020;12(8):e771-e6.

41. Scoletta M, Arduino PG, Pol R, Arata V, Silvestri S, Chiecchio A, et al. Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(2):456-62.

42. Serrano RV, Gomes TP, da Silva FM, Chambrone L, Marques MM, Palma LF. Autologous platelet concentrates in extraction sockets for the prevention of

osteoradionecrosis: a systematic review of controlled clinical trials. *Oral Maxillofac Surg.* 2022 Jan. Online ahead of print.

43. Shakir S, MacIsaac ZM, Naran S, Smith DM, Bykowski MR, et al. Transforming growth factor beta 1 augments calvarial defect healing and promotes suture regeneration. *Tissue Eng Part A.* 2015;21(5-6):939-47.

44. Stähli A, Strauss FJ, Gruber R. The use of platelet-rich plasma to enhance the outcomes of implant therapy: A systematic review. *Clin Oral Impl Res.* 2018; 29(18):20-36.

45. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-73.

46. Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, Ackert-Bicknell CL, Wu Y, Liu JL, et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest.* 2002;110(6):771-81.

APÊNDICE

Tabela 1. Estratégia de busca

| PubMed |
|--|
| <p>("Bisphosphonate" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw" OR "Osteonecrosis" OR "Osteoradionecrosis" OR "Transplant Recipients" OR "Mouth Neoplasms" OR "Oral Cancer" OR "Compromised Patients" OR "Type 1 Diabetes" OR "Type 2 Diabetes" OR "Diabetes Mellitus") AND ("Oral Health"[Mesh] OR "Oral Health" OR "Health, Oral" OR "Dentistry"[Mesh] OR "Dentistry" OR "Dental Research"[Mesh] OR "Dental Research" OR "Oral Surgical Procedures"[Mesh] OR "Oral Surgical Procedures" OR "Procedures, Oral Surgical" OR "Surgical Procedure, Oral" OR "Oral Surgical Procedure" OR "Procedure, Oral Surgical" OR "Maxillofacial Procedures" OR "Maxillofacial Procedure" OR "Procedure, Maxillofacial" OR "Procedures, Maxillofacial")) AND ("Platelet-Rich Plasma" OR "PRP" OR "Pure Platelet-Rich Plasma" OR "P-PRP" OR "Leukocyte and platelet-rich plasma" OR "L-PRP" OR "Platelet-Rich Fibrin" OR "PRF" OR "Pure Platelet-Rich Fibrin" OR "P-PRF" OR "Leukocyte" OR "platelet-rich fibrin" OR "L-PRF")</p> |
| Scopus |
| <p>(Compromised Patients) AND (Oral Health OR Health, Oral OR Dentistry OR Dental Research OR Oral Surgical Procedures OR Procedures, Oral Surgical OR Surgical Procedure, Oral OR Oral Surgical Procedure OR Procedure, Oral Surgical OR Maxillofacial Procedures OR Maxillofacial Procedure OR Procedure, Maxillofacial OR Procedures, Maxillofacial) AND (Platelet-Rich Plasma OR PRP OR Pure Platelet-Rich Plasma OR P-PRP OR Leukocyte and platelet-rich plasma OR L-PRP OR Platelet-Rich Fibrin OR PRF OR Pure Platelet-Rich Fibrin OR P-PRF OR Leukocyte OR platelet-rich fibrin OR L-PRF)</p> |
| Web of Science |
| <p>((TS=(Bisphosphonate OR Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw OR Osteonecrosis OR Osteoradionecrosis OR Transplant Recipients OR Mouth Neoplasms OR Oral Cancer OR Compromised Patients OR Type 1 Diabetes OR Type 2 Diabetes OR Diabetes Mellitus)) AND TS=(Oral Health OR Health, Oral OR Dentistry OR Dental Research OR Oral Surgical Procedures OR Procedures, Oral Surgical OR Surgical Procedure, Oral OR Oral Surgical Procedure OR Procedure, Oral Surgical OR Maxillofacial Procedures OR Maxillofacial Procedure OR Procedure, Maxillofacial OR Procedures, Maxillofacial)) AND TS=(Platelet-Rich Plasma OR PRP OR Pure Platelet-Rich Plasma OR P-PRP OR Leukocyte and platelet-rich plasma OR L-PRP OR Platelet-Rich Fibrin OR PRF OR Pure Platelet-Rich Fibrin OR P-PRF OR Leukocyte OR platelet-rich fibrin OR L-PRF)</p> |

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

| Característica | N (%) |
|---|--------------|
| Desenho do estudo | |
| Série de casos | 10 (45,45) |
| Estudo clínico retrospectivo | 4 (18,18) |
| Ensaio controlado randomizado | 3 (13,64) |
| Ensaio clínico controlado ou não controlado | 3 (13,64) |
| Estudo de coorte | 2 (9,09) |
| Comprometimento sistêmico | |
| Pacientes que fazem uso de bifosfonatos | 19 (86,35) |
| Pacientes que fazem uso contínuo de Denosumab | 1 (4,55) |
| Pacientes que fazem uso de agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos | 1 (4,55) |
| Pacientes submetidos a tratamento para câncer de cabeça e pescoço | 1 (4,55) |
| Procedimento cirúrgico | |
| Tratamento de osteonecrose relacionada ao uso de bifosfonatos | 15 (68,18) |
| Extração dentária | 6 (27,27) |
| Tratamento da osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação | 1 (4,55) |
| Agregante plaquetário | |
| P-PRF | 8 (36,36) |
| P-PRP | 6 (27,27) |
| L-PRF | 5 (22,73) |
| PRGF | 3 (13,64) |
| Paciente estava controlado/estável durante o estudo | |
| Sim | 10 (45,45) |
| Não claro | 8 (36,36) |
| Não reportado | 4 (18,18) |
| Como foi feito o diagnóstico do comprometimento ou controle para inclusão ou exclusão de pacientes do estudo? | |
| Não reportado | 11 (50,00) |
| Não claro | 7 (31,82) |
| Histórico médico | 2 (9,09) |
| Auto-reporte | 2 (9,09) |
| Estudo apresentava valores de exames laboratoriais dos pacientes para determinar a inclusão ou exclusão do estudo? | |
| Não | 22 (100) |

Tabela 3. Desfechos analisados e resultados dos estudos incluídos

| Estudo | Objetivo | Agregante plaquetário | Desfecho | Resultado |
|-------------------------|--|------------------------------|--|--|
| Adornato MC et al. 2007 | Relatar a própria experiência no manejo de pacientes com osteonecrose induzida por bifosfonatos | PRGF | Fechamento ou não da ferida após debridamento cirúrgico com o uso do PRGF e membrana de colágeno | O fechamento da ferida teve sucesso em 2/3 dos pacientes. |
| Asaka T et al. 2017 | Avaliar a eficácia do PRF como um acelerador da cicatrização de feridas em pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos orais e que requeriram extrações dentárias. | P-PRF | Se o PRF induz epitelização precoce ou não em pacientes que receberam terapia com bifosfonatos orais para tratar osteoporose. | Epitelização precoce confirmada em todos os pacientes com PRF. PRF pode reduzir o risco de cicatrização deficiente em pacientes com dentes extraídos submetidos a terapia de bifosfonatos orais. Que o PRF pode ser útil na prevenção da osteonecrose de mandíbula associada ao uso de bifosfonatos orais. |
| Bennardo F et al. 2020 | Descrever o manejo dos tratos sinusais cutâneos faciais secundários para osteonecrose da mandíbula associada a medicamentos com injeções de PRF autólogas. | P-PRF | Se PRF pode melhorar a cicatrização das feridas do trato sinusal cutâneo. | Nossos resultados sugeriram que o uso de PRF pode melhorar a cicatrização dos tratos sinusais cutâneos secundária a osteonecrose da mandíbula associada a medicamentos, especialmente se combinada a terapia medicamentosa com um procedimento cirúrgico nas lesões. |
| Coviello V et al. 2012 | Avaliar se PRP traz benefícios na cicatrização de feridas em pacientes com mieloma múltiplo que desenvolveram osteonecrose dos maxilares após extração dentária. | P-PRP | Se o PRP melhoraria a cicatrização de feridas em pacientes com mieloma múltiplo que apresentaram osteonecrose dos maxilares após extração dentária e que faziam uso de terapia com bifosfonatos intravenosos. | Os achados do estudo não são conclusivos, mas apontam para um potencial benéfico dos efeitos do PRP na cicatrização de feridas em pacientes com osteonecrose associada aos bifosfonatos. |
| Curi MM et al. 2007 | Relatar a própria experiência no manejo de pacientes com osteonecrose induzida por bifosfonatos | P-PRP | Se o PRP melhoraria a cicatrização de feridas em pacientes em tratamento para o câncer que apresentaram osteonecrose dos maxilares após extração dentária e que faziam uso de terapia com bifosfonatos intravenosos. | Os achados do estudo não são conclusivos, mas apontam para um potencial benéfico dos efeitos do PRP na cicatrização de feridas em pacientes com osteonecrose associada aos bifosfonatos. |

| | | | | |
|---|--|-------|---|--|
| de Castro MS et al. 2016 | Relatar a própria experiência no manejo de pacientes com osteonecrose induzida por bifosfonatos tratados com terapia fotodinâmica associado a PRF. | P-PRF | Se a terapia fotodinâmica melhora a condição dos pacientes com osteonecrose induzida por bifosfonatos com ou sem o uso de PRF. | Terapia fotodinâmica ajuda no reparo da osteonecrose, tem melhor resultado associando o PRF |
| Esen A et al. 2021 | Descreve a eficácia do manejo da osteonecrose maxilar relacionada com bifosfonatoterapia, que resultou na formação de uma fístula oroantral, por meio de realização de sequestrotomia, PRF e retalho de gordura (bola de Bichat) | P-PRF | A eficácia do tratamento de fístulas oroantrais causadas por osteonecrose associada ao uso de medicação com ressecção marginal associado ao uso de PRF e retalho de gordura (bola de Bichat). | Pacientes foram tratados com sucesso combinando ressecção marginal, PRF e retalho de gordura. |
| Fernando de Almeida Barros Mourão C et al. 2020 | Descrever o resultado do tratamento cirúrgico de osteonecrose induzida por medicação com o adjunto do PRF. | P-PRF | Se o resultado do tratamento cirúrgico seria bem-sucedido em seus pacientes | As membranas de PRF foram eficazes para fechar o tecido mole e resolver a dor na osteonecrose associada a medicação |
| Giudice A et al. 2018 | Avaliar a eficácia da PRF após cirurgia óssea em comparação com a cirurgia isolada no tratamento de osteonecrose da mandíbula associada a medicamentos | P-PRF | Desfecho primário foi integridade da mucosa 6 meses após a cirurgia. Se os casos com PRF evoluíram melhor do que os casos sem PRF | Aplicação local de PRF após cirurgia óssea pode melhorar a qualidade de vida limitada ao curto prazo de acompanhamento e redução da dor e pós-operatório infecções. |
| Longo F et al. 2014 | Avaliar o efeito terapêutico do PRP na promoção de cicatrização de feridas em pacientes com osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos. | P-PRP | Melhor terapia para os casos de necrose dos maxilares, entre não cirúrgico, cirúrgico ou cirúrgico com PRP | Bons resultados de cicatrização com o uso do PRP nos casos que necessitaram cirurgia. Sugere que estudos controlados e randomizados poderiam fornecer evidência definitiva de sua eficácia. |
| Maluf G et al. 2016 | Descreve dois casos em que foi utilizado LPRF combinada com ressecção óssea no tratamento da osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação. | L-PRF | Resposta tecidual | O uso de LPRF combinado com ressecção óssea não resultou em resposta tecidual completa no tratamento da osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação. Mesmo assim, o uso de LPRF pode ser considerado no tratamento de pacientes com osteonecrose de mandíbula relacionada ao Denosumabe. |

| | | | | |
|------------------------|--|-------|--|--|
| Martins MA et al. 2012 | Comparar retrospectivamente o efeito de três tratamentos diferentes no resultado da cura da osteonecrose da mandíbula relacionada com bifosfonatos em pacientes com câncer. | P-PRP | Resposta ao tratamento. Resposta parcial (ausência de dor e presença de exposição óssea), resposta completa (ausência de dor e exposição óssea) e nenhuma resposta (persistência da dor e exposição óssea) | A maioria dos pacientes que apresentou resposta completa foi tratada com terapia farmacológica associada a terapia cirúrgica e PRP mais fototerapia a laser. Essa associação melhora significativamente a cura de osteonecrose da mandíbula relacionada com bifosfonatos em pacientes oncológicos. |
| Mauceri R et al. 2018 | Avaliar a eficiência de um tratamento cirúrgico conservador combinando laser Er, Cr: YSGG e plasma rico em plaquetas para o tratamento de osteonecrose da mandíbula relacionada com bifosfonatos em pacientes com câncer. | P-PRP | Tratamento bem-sucedido (ausência de sinais clínicos e radiológicos de recidiva de osteonecrose da mandíbula relacionada com bifosfonatos - cicatrização) ou melhora (transição de um estágio superior para um inferior) | Os resultados sugerem que uma abordagem cirúrgica combinada com laser Er, Cr: YSGG e PRP beneficia pacientes com câncer com problemas gerais de saúde. Este protocolo possibilitou a cura de 30% dos locais tratados cirurgicamente e a melhora clínica de 50% das lesões dos pacientes. |
| Merigo E et al. 2018 | Apresentar a experiência da Unidade de Odontostomatologia e Cirurgia Maxilo-Facial do Hospital de Piacenza (Itália) com uma abordagem combinada, baseada na utilização de laser, piezocirurgia e PRP, para o tratamento da osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação | P-PRP | Melhora da osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação (transição para um estágio inferior da classificação de Ruggiero) ou recuperação completa | A maioria dos pacientes (92,85%) atingiu a cicatrização completa com acompanhamento mínimo de 6 meses. A utilização sequencial de diferentes dispositivos de alta tecnologia durante todas as etapas do tratamento da osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação permite uma cirurgia mais rápida e menos invasiva com um processo de cicatrização pós-operatório mais confortável |
| Miranda M et al. 2021 | Investigar se pacientes em uso de agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos podem apresentar a mesma prevalência de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação após extrações dentárias dependendo do uso ou não de PRF. | P-PRF | Desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação | No grupo controle, 19,2% dos pacientes desenvolveram osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação, enquanto no grupo de estudo, nenhum caso de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação foi relatado. O uso de concentrado de plaquetas em pacientes com alto risco de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação é uma técnica de fácil utilização e com excelente relação custo-benefício em cirurgia oral. |

| | | | | |
|-----------------------|---|-------|--|---|
| Mozzati M et al. 2012 | Avaliar a eficácia do PRGF no tratamento cirúrgico da osteonecrose da mandíbula relacionada com bifosfonatos. | PRGF | Os pacientes foram examinados pela detecção de sinais de osteonecrose da mandíbula relacionada com bifosfonatos (dor, inchaço, não cicatrização, osso necrótico exposto e/ou fístulas com conexão ao osso). A ausência de sinais clínicos e radiográficos foi determinado como tratamento bem-sucedido. | Nenhuma complicação intra-operatória foi observada, e todos os casos foram tratados com sucesso. O uso do PRGF demonstra resultados positivos para este tratamento cirúrgico. PRGF pode aumentar a vascularização e regeneração dos tecidos ósseo e epitelial. |
| Palma LF et al. 2020 | Avaliar se o uso de L-PRF pode prevenir osteoradionecrose após extração dentária em pacientes com câncer de cabeça e pescoço pós-irradiado, bem como a ocorrência de outras complicações pós-operatórias. | L-PRF | Diagnóstico de osteoradionecrose e outras complicações pós-operatórias (dor, edema, alveolite, deiscência de sutura, sangramento contínuo e comunicação oroantral) | Nenhum caso de osteoradionecrose ou outra complicação cirúrgica foi observado. L-PRF não pareceu fornecer quaisquer benefícios adicionais do que aqueles alcançados pela combinação dos protocolos cirúrgicos e medicamentosos usados para exodontias em pacientes com câncer de cabeça e pescoço pós-irradiados. |
| Park JH et al. 2017 | Comparar o desfecho cicatricial do uso combinado de proteína morfogenética óssea-2 e L-PRF com o uso único de L-PRF no tratamento da osteonecrose de mandíbula relacionada a medicamentos. | L-PRF | Os resultados de cura foram classificados em completa (cobertura total da mucosa com ausência das evidências clínicas ou radiográficas de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação em 4 semanas de pós-operatório), atrasada (evidência clínica/radiográfica de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação presente em 4 semanas, mas havia resolvido completamente com cobertura total da mucosa em 16 semanas) e nenhuma resolução (persistência de sinais e sintomas clínicos ou progressão radiográfica de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação com osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fístula em | O uso combinado da proteína morfogenética óssea-2 e L-PRF leva à resolução precoce de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação; portanto, os pacientes que precisam continuar a terapia antirreabsortiva podem se beneficiar do regime combinado. |

| | | | | |
|--------------------------|--|-------|---|---|
| | | | 16 semanas de pós operatório) | |
| Poxleitner P et al. 2020 | Comparar o fechamento primário do alvéolo de extração com a aplicação de fibrina rica em plaquetas (PRF) sem o fechamento primário subsequente para a prevenção da osteonecrose da mandíbula em pacientes que receberam terapia anti-reabsortiva para osteoporose. | P-PRF | O tratamento foi considerado bem-sucedido se os pacientes tivessem cobertura completa da mucosa no local da extração no exame de controle 90 dias após a cirurgia. | Todos os pacientes tinham cobertura mucosa completa sem quaisquer sinais de osteonecrose da mandíbula relacionada ao agente antirreabsortivo no exame de controle final 90 dias após a cirurgia. O uso de PRF pode ser recomendado como medida preventiva em pacientes que necessitam de exodontias durante a terapia anti-reabsortiva para osteoporose. |
| Şahin O et al. 2021 | Avaliar a técnica cirúrgica descrita no tratamento dos estágios avançados da osteonecrose medicamentosa em pacientes mandibulares. | L-PRF | O sucesso foi avaliado pela manutenção da cobertura total da mucosa sem sinais de infecção residual em 1 mês (T1), 3 meses (T2), 6 meses (T3) e 1 ano (T4) após a cirurgia. | A cicatrização completa da mucosa foi alcançada em todos os pacientes no terceiro mês. O protocolo cirúrgico apresentado neste estudo (cirurgia óssea piezoelétrica ultrassônica, L-PRF e laser Nd: YAG) mostra resultados promissores para o manejo cirúrgico de estágios avançados de pacientes com osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação de alto risco |
| Şahin O et al. 2020 | Avaliar os procedimentos cirúrgicos descritos para prevenir o desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação após cirurgia dentoalveolar em pacientes recebendo terapia com bifosfonatos. | L-PRF | Os resultados foram avaliados para cicatrização de feridas. O tratamento foi considerado bem-sucedido quando a cicatrização completa da mucosa foi alcançada no campo cirúrgico no 1º e 3º mês controles sem fístula ou sintomas ósseos expostos. | O protocolo cirúrgico descrito pode ser considerado para reduzir o risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação após a cirurgia dentoalveolar devido à sua alta taxa de sucesso. |
| Scoletta M et al. 2011 | Determinar a segurança e eficácia de um protocolo cirúrgico para extração de dentes em pacientes tratados com bifosfonatos intravenosos. | PRGF | Cura dos alvéolos | A osteonecrose da mandíbula relacionada ao bisfosfonato ocorreu em 2,27% dos locais pós-extração. Protocolo proposto parece ser um possível tratamento de escolha para pacientes tratados com bifosfonatos que necessitam de exodontia, apresentando boa eficácia clínica. |

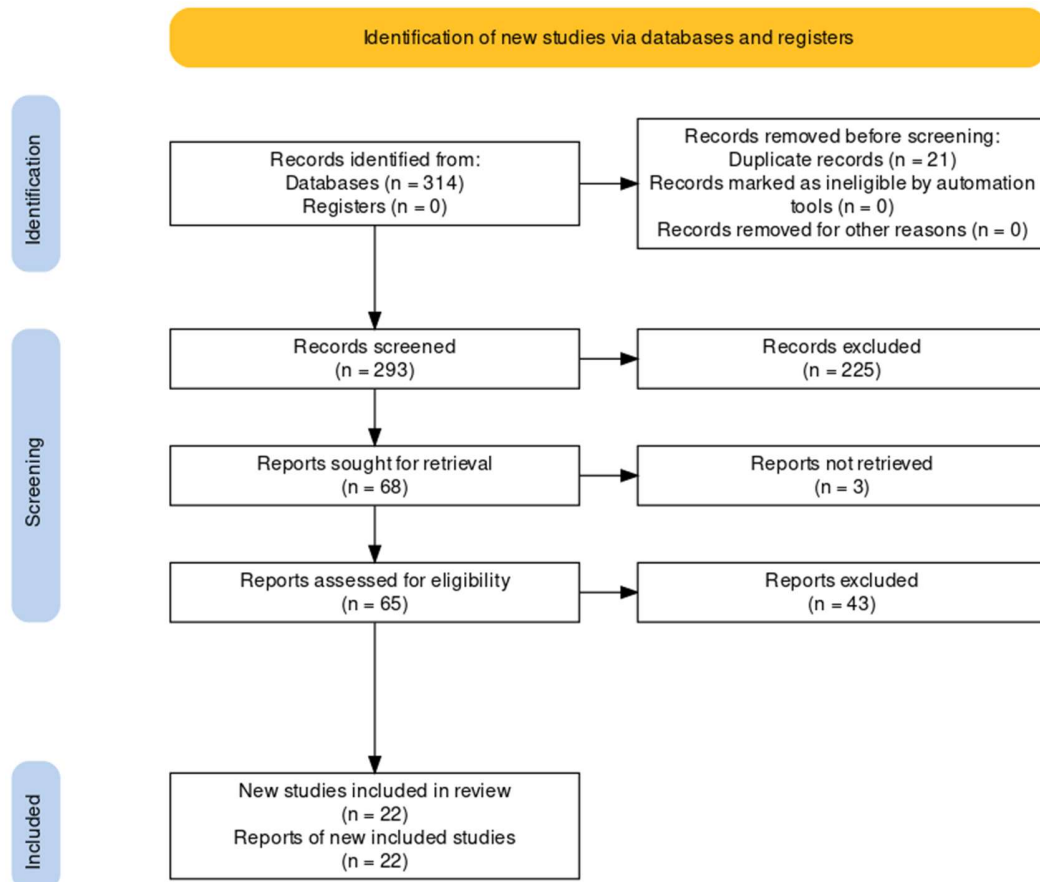


Figura 1. Diagrama de fluxo de seleção dos estudos

MATERIAL SUPLEMENTAR

Características dos estudos excluídos

| Estudo | Razões para exclusão |
|----------------------------------|--|
| Albanese A et al. 2013 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (revisão narrativa). |
| Andrade CX et al. 2021 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (in vitro). |
| Anitua E et al. 2020 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (carta ao editor). |
| Anitua E et al. 2013 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (relato de caso). |
| Antonini F et al. 2010 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (relato de caso). |
| Ballini A et al. 2018 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (relato de caso). |
| Batstone MD et al. 2012 | Extração profilática - antes de fazer radioterapia |
| Bernardi S et al. 2019 | O agregante plaquetário foi utilizado em apenas um caso |
| Cano-Durán JA et al. 2017 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (Revisão de literatura). |
| Cardoso CL et al. 2019 | O estudo não foi realizado em pacientes (utilizou modelo animal - rato) |
| Castro AB et al. 2021 | Os pacientes não apresentavam comprometimento sistêmico |
| Czako et al. 2010 | Não foi encontrado o texto completo do estudo. |
| Chen YT et al. 2019 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (relato de caso). |
| De Angelis P et al. 2019 | Os pacientes não apresentavam comprometimento sistêmico |
| de Souza Tolentino E et al. 2019 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (Revisão sistemática). |
| Del Fabbro M et al. 2015 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (Revisão sistemática). |
| Donos N et al. 2019 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (Revisão narrativa). |
| Feigin K et al. 2019 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (Revisão de literatura). |

| | |
|--------------------------------|--|
| Fornaini C et al. 2017 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (relato de caso). |
| Ghanaati S et al. 2018 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (Revisão de literatura). |
| Gil IG et al. 2019 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (relato de caso). |
| Giudice A et al. 2020 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (relato de caso). |
| Gönen ZB et al. 2017 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (relato de caso). |
| González-Serrano J et al. 2021 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (Revisão sistemática). |
| Inchingolo F et al. 2017 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (carta ao editor). |
| Kanoriya D et al. 2017 | Os pacientes não apresentavam comprometimento sistêmico |
| Kanoriya D et al. 2016 | Os pacientes não apresentavam comprometimento sistêmico |
| Lopez-Jornet P et al. 2016 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (Revisão sistemática). |
| Malik et al. 2012 | Não foi encontrado o texto completo do estudo. |
| Maluf G et al. 2020 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (relato de caso). |
| Marx RE 2009 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (revisão de literatura). |
| Mihaylova Z et al. 2017 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (revisão de literatura). |
| Pardo-Zamora G et al. 2021 | Agregante plaquetário foi utilizado em apenas um paciente |
| Pispero A et al. 2019 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (relato de caso). |
| Razmara F et al. 2021 | O estudo não foi realizado em pacientes (utilizou modelo animal - rato) |
| Samieirad S et al. 2021 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (relato de caso). |
| Sarkarat F et al. 2014 | O estudo não foi realizado em pacientes (utilizou modelo animal - rato) |

| | |
|-----------------------|--|
| Schaaf H et al. 2008 | Os pacientes não apresentavam comprometimento sistêmico |
| Schliephake H 2015 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (Revisão sistemática). |
| Soydan SS et al. 2014 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (relato de caso). |
| Stähli A et al. 2018 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (Revisão sistemática). |
| Steller D et al. 2019 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (in vitro). |
| Suresh N et al. 2015 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (relato de caso). |
| Toro LF et al. 2019 | O estudo não foi realizado em pacientes (utilizou modelo animal - rato) |
| Tsai LL et al. 2016 | Design do estudo incompatível com os critérios de elegibilidade (relato de caso). |
| Zhang et al. 2020 | Não foi encontrado o texto completo do estudo. |