



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Odontologia
Trabalho de Conclusão de Curso

**Osteonecrose Induzida por Medicação e o Plasma Rico em Fibrinas
como Tratamento: uma revisão de literatura**

Gama-DF
2023

BÁRBARA DOS SANTOS DE MATOS

**Osteonecrose Induzida por Medicação e o Plasma Rico em Fibrinas
como Tratamento: uma revisão de literatura**

Artigo apresentado como requisito para conclusão
do curso de Bacharelado em Odontologia pelo
Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof. Ms. Arthur Silva da Silveira

Gama-DF
2023

BÁRBARA DOS SANTOS DE MATOS

**Osteonecrose induzida por medicação e o plasma rico em fibrinas como tratamento: uma
revisão de literatura**

Artigo apresentado como requisito para conclusão
do curso de Bacharelado em Odontologia pelo
Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 27 de junho de 2023.

Banca Examinadora

Prof. Ms. Arthur Silva da Silveira
Orientador

Prof. Cláudia Lúcia Moreira
Examinador

Prof. Eduardo Telles de Menezes
Examinador

Osteonecrose Induzida por Medicação e o Plasma Rico em Fibrinas como Tratamento: uma revisão de literatura

Bárbara dos Santos de Matos

Resumo:

A osteonecrose induzida por medicação (MRONJ), inicialmente foi descrita relacionada aos bisfosfonatos. Contudo, sabe-se hoje da existência de outras medicações, além dos bisfosfonatos, relacionadas a essa patogênese, como denosumabs, antiangiogênicos e alguns imunomoduladores biológicos e imunossupressores. Esse efeito adverso é raro, porém muito grave. A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), define esse efeito indesejado como osso exposto na cavidade oral que não cicatriza por mais de oito semanas e pode ser sondado por uma fístula extraoral ou intraoral em pacientes não irradiados em região de cabeça e pescoço. Até o momento, ainda não existe um protocolo claro a ser seguido para o tratamento, entretanto, o plasma rico em fibrinas (PRF), especialmente o L-PRF, vem sendo estudado e utilizado como uma opção de terapêutica dessa patogênese. Isso se deve ao fato de ser um material autólogo, biocompatível, barato, de fácil manipulação e que estimula a angiogênese, osteogênese e tem a capacidade de realizar a homeostase inflamatória. Resultados promissores vem sendo obtidos ao realizar o tratamento cirúrgico e usufruir de uma membrana de L-PRF. O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia do plasma rico em fibrina no tratamento da MRONJ.

Palavras-chave: Osteonecrose; plasma rico em fibrinas; bisfosfonato.

Abstract:

Medication-induced osteonecrosis (MRONJ) was initially described in relation to bisphosphonates. However, it is known today that there are other medications, in addition to bisphosphonates, related to this pathogenesis, such as denosumabs, antiangiogenics and some biological immunomodulators and immunosuppressants. This adverse effect is rare but very serious. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) defines this unwanted effect as exposed bone in the oral cavity that does not heal for more than eight weeks and can be probed through an extraoral or intraoral fistula in non-irradiated patients in the head and neck region. So far, there is still no clear protocol to be followed for the treatment, however, fibrin-rich plasma (PRF), especially L-PRF, has been studied and used as a therapeutic option for this pathogenesis. This is due to the fact that it is an autologous, biocompatible, inexpensive, easy-to-handle material that stimulates angiogenesis, osteogenesis and has the ability to perform inflammatory homeostasis. Promising results have been obtained when performing surgical treatment and using an L-PRF membrane. The aim of this study was to evaluate the efficacy of fibrin-rich plasma in the treatment of MRONJ.

Keywords: osteonecrosis; fibrin rich plasma; bisphosphonate.

1 INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicação, de acordo com a Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais (AAOMS), é uma reação adversa rara, porém grave. É caracterizada por osso exposto na cavidade oral que pode ser sondado através de uma fístula intraoral ou extraoral e não cicatriza por mais de oito semanas. Essa patogênese ocorre em pacientes que não foram irradiados em região de cabeça e pescoço e fizeram ou fazem uso de drogas antirreabsortivas, antiangiogênicas, alguns imunomoduladores biológicos e imunossupressores. Pode ocorrer em mandíbula e maxila, mas comumente acomete mandíbula. A AAOMS dividiu esse efeito adverso em estágios que vão de 0 a 3 (ANASTASILAKIS et al., 2022; EGUIA; BAGAN; CARDONA, 2020; RUSILAS; BALČIŪNAITĖ; ŽILINSKAS, 2020).

Marx (2003), relatou o primeiro caso de osteonecrose avascular em pacientes que estavam sendo tratados com bisfosfonato para osteoporose e câncer. De acordo com isso, nomeou a doença em osteonecrose dos maxilares relacionada aos bisfosfonatos (BRONJ). Mais tarde, descobriu-se que essa patogênese não estava relacionada apenas aos bisfosfonatos, mas também a outras drogas antirreabsortivas, como denosumabes, drogas antiangiogênicas, alguns imunossupressores, como corticóides e imunomoduladores biológicos. Sendo assim, a nomenclatura mudou para uma que fosse menos específica, osteonecrose dos maxilares relacionada a medicação (MRONJ) (EGUIA; BAGAN; CARDONA, 2020; ZELINKA et al., 2021).

Desde a descoberta desse efeito adverso, muitos estudos estão sendo feitos, porém, sua etiopatogenia exata ainda não está bem definida nem há um consenso na literatura sobre a melhor opção de tratamento e protocolo ideal. As opções de tratamento são classificadas em conservadoras, cirúrgicas e não cirúrgicas adjuvantes, sendo que podem ser usadas em combinação. A terapia conservadora consiste na utilização de enxaguantes bucais, antibiótico terapia sistêmica, boa higiene oral e debridamento local. A AAOMS indica que a primeira opção de tratamento deve ser a conservadora e em caso de falha, o tratamento cirúrgico é recomendado. Entretanto, estudos atuais relatam resultados promissores do tratamento cirúrgico em todos os estágios de necrose óssea (PARISE et al., 2022; RUSILAS; BALČIŪNAITĖ; ŽILINSKAS, 2020).

Com isso, a abordagem cirúrgica, juntamente com o plasma rico em fibrinas, em especial o L-PRF, vem sendo cada vez mais utilizado na medicina e odontologia, em procedimentos regenerativos para auxiliar a cicatrização dos tecidos. Isso se deve ao fato desse concentrado autólogo oferecer fatores de crescimento autólogos. Esses fatores de crescimento atraem células de

defesa, como os leucócitos e macrófagos, além de células tronco e fibroblastos. Além disso, outros fatores de crescimento também estão presentes, como endotelial vascular, fator de crescimento derivado de plaquetas, epidérmico e transformador-beta. Foi utilizada essa abordagem em 2007 pela primeira vez como uma opção de tratamento para a necrose óssea dos maxilares e desde então vem sendo cada vez mais estudada e utilizada por auxiliar na cicatrização parcial e total das feridas (MIRANDA et al., 2021; PARISE et al., 2022).

Diante do que foi relatado acima, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a eficácia do plasma rico em fibrina no tratamento da osteonecrose induzida por medicação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicação (Figura 1) é uma reação adversa rara, porém muito grave, dos tecidos moles e duros, relacionada a agentes antirreabsortivos e outras medicações. É caracterizada por osso exposto na cavidade oral que não cicatriza por mais de oito semanas e pode ser sondado através de uma fístula intraoral ou extraoral em pacientes que não foram submetidos a tratamentos com radiação na região de cabeça e pescoço. Pode ser acompanhada de dor, dentes com mobilidade, eritema, inflamação, trismo e pus. Além disso, pode afetar tanto mandíbula quanto maxila, mas comumente acomete a mandíbula (ALDHALAAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020; ANASTASILAKIS et al., 2022; EGUIA; BAGAN; CARDONA, 2020; MIRANDA et al., 2021).

Figura 1 – Osteonecrose induzida por medicação



Fonte: NICOLATOU-GALITIS, 2019

Usualmente, esse efeito adverso é induzido por procedimentos cirúrgicos na cavidade oral, como exodontias e cirurgias de implante, entretanto, a doença periodontal também é um fator de risco. Na prática odontológica é comum encontrar casos de pacientes com osteonecrose induzida por medicação que possuem doença periodontal localizada ou generalizada e acúmulo de biofilme. Sabe-se que o biofilme é rico em bactérias e a combinação de bactérias com a medicação antirreabsortiva pode induzir a necrose óssea. Outros fatores de risco para a indução, está em fazer raspagens periodontais, traumas induzidos por próteses mal adaptadas, tratamento endodôntico,

xerostomia e má higiene bucal (ALDHALAAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020; ANASTASILAKIS et al., 2022; KAWAHARA; KUROSHIMA; SAWASE, 2021).

Sempre que possível, deve-se fazer uma avaliação odontológica antes do paciente começar a usar esses medicamentos e todos os problemas da cavidade oral devem ser tratados antes do início do tratamento com a medicação. Essa avaliação deve ser feita antes, pois depois do início do tratamento com a medicação, qualquer procedimento invasivo na cavidade oral poderá induzir a osteonecrose. Vale ressaltar que a causa exata ainda não foi determinada e atualmente não há evidência clínica sobre fatores que a desencadeiem que não estejam relacionados à medicação antirreabsortiva e outras medicações (ALDHALAAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020; ANASTASILAKIS et al., 2022).

Os critérios para diagnóstico da osteonecrose induzida por medicação foram estabelecidos pela Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) baseado na história farmacológica do paciente e também através das características clínicas e radiográficas. A AAOMS também definiu a osteonecrose induzida por medicação em estágios que vão de 0 a 3 (Tabela 1) (ALDHALAAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020; ANASTASILAKIS et al., 2022a; RUSILAS; BALČIŪNAITĖ; ŽILINSKAS, 2020).

Tabela 1 – Estágios da osteonecrose

Estágios	Características clínicas
Estágio 0	Sem evidência clínica de necrose óssea, entretanto o paciente pode apresentar alguma sintomatologia e também achados radiográficos
Estágio 1	Exposição do osso necrótico, presença de fístula, porém sem presença de inflamação e infecção dos tecidos moles adjacentes, sem sintomatologia
Estágio 2	Exposição do osso necrótico, presença de fístula, dor, infecção, edema dos tecidos moles adjacentes, com ou sem secreção purulenta
Estágio 3	Exposição do osso necrótico, presença de fístula, infecção, dor, edema e pelo menos uma das características a seguir: fratura patológica, fístula extraoral, evidência radiográfica de osteólise com extensão até o assoalho maxilar ou borda inferior da mandíbula

Fonte: Adaptada de (RUSILAS; BALČIŪNAITĖ; ŽILINSKAS, 2020)

As drogas antirreabsortivas estão sendo amplamente utilizadas para o tratamento da osteoporose, dor óssea, fratura patológica, doença de Paget, pois reduzem significativamente o risco de fraturas em pacientes com doenças ósseas benignas. Entre as drogas antirreabsortivas que podem induzir a osteonecrose, estão os bisfosfonatos e denosumabes. Esses medicamentos vão diminuir o risco de fraturas ósseas, pois aumentam a densidade do osso. Além disso, vão agir sob os osteoclastos, fazendo com que a reabsorção óssea seja retardada e inibida por meio de diferentes modos farmacológicos de ação (ANASTASILAKIS et al., 2022a; EGUIA; BAGAN; CARDONA, 2020; KAWAHARA; KUROSHIMA; SAWASE, 2021).

Com o aumento do número de doenças sistêmicas, conseqüentemente, aumenta a quantidade de medicamentos administrados e também os casos de necrose do tecido ósseo. Uma vez que, estudos recentes apontaram novas drogas, como alguns antiangiogênicos, imunomoduladores biológicos e imunossupressores (metotrexato e corticosteroides) que também podem induzir essa reação indesejada. Salienta-se que o risco desse efeito adverso varia de uma medicação para outra, além de depender também da posologia da medicação, tempo de tratamento, via de administração, condição sistêmica do paciente e a existência de patologias. Fato é que bisfosfonatos e denosumabes são fatores de risco primários para o desenvolvimento da osteonecrose (ALDHALAAN; BAQAIS; .AL-OMAR, 2020; KAWAHARA; KUROSHIMA; SAWASE, 2021).

Ao falar dos bisfosfonatos, vale citar que são medicações utilizadas para o tratamento de doenças como a osteoporose, doença de Paget, prevenção de hipercalemia, metástase óssea e podem ser administrados por via oral ou intravenosa. Por via intravenosa é comumente usado em pacientes com metástases ósseas e por via oral, comumente utilizado em pacientes com osteoporose. Essa droga tem a capacidade de se unir ao osso, pois possui afinidade com a hidroxiapatita. É liberada durante a reabsorção óssea, induzindo a apoptose dos osteoclastos e reduzindo o processo de remodelação óssea. Devido a essa propriedade, os efeitos dos bisfosfonatos podem durar até 10 anos após a interrupção da medicação. O risco de desenvolver osteonecrose é maior em pacientes que fazem o uso intravenoso da droga e também em pacientes fumantes, devido ao efeito da nicotina na cavidade oral (EGUIA; BAGAN; CARDONA, 2020; NICOLATOU-GALITIS et al., 2019).

Por sua vez, os denosumabes, também conhecidos como antirreabsortivos biológicos, são anticorpos monoclonais humanos, utilizados para reduzir complicações esqueléticas em pacientes

com perda óssea. O denosumabe é um anticorpo que irá restringir a função da citocina RANKL, uma molécula produzida pelos osteoblastos para diferenciar pré-osteoclastos. É justamente pela inibição dessa citocina e por inibir a interação RANKL com RANK que ocorrerá a limitação da diferenciação, função e sobrevivência dos osteoclastos, fazendo com que a reabsorção óssea seja diminuída. Seu modo de ação é diferente dos bisfosfonatos, pois não possuem afinidade pela hidroxiapatita, com isso, não ficarão aderidos a matriz óssea, nem induzir a apoptose celular. Além disso, possuem uma meia-vida curta quando comparados aos bisfosfonatos, pois os inibidores de RANKL não se ligam ao osso e seu efeito é diminuído em seis meses desde a interrupção do tratamento (ALDHALAAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020; EGUIA; BAGAN; CARDONA, 2020; NICOLATOU-GALITIS et al., 2019).

Bem como, os antiangiogênicos também são anticorpos monoclonais, ou seja, agem em um receptor específico, que nesse caso são os receptores do fator de crescimento vascular. Essas medicações que agem inibindo os fatores de crescimento vascular, reduzem a formação de novos vasos sanguíneos. Essas drogas vão desempenhar um papel importante no desenvolvimento da necrose óssea, uma vez que isquemia a região, justamente por interferir na formação de novos vasos sanguíneos. A etiopatogenia relacionada a essa medicação ainda não é bem definida, porém, sabe-se que a inibição da angiogênese contribui de forma negativa para a remodelação óssea, retardando essa remodelação e também cicatrização frente a uma agressão óssea. Os antiangiogênicos são utilizados em pacientes com câncer para prevenir metástases, visto que a neoangiogênese é fundamental para o crescimento e desenvolvimento de tumores (ALDHALAAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020; EGUIA; BAGAN; CARDONA, 2020).

Assim também, os imunomoduladores biológicos, geralmente são anticorpos monoclonais humanizados. São utilizados para o tratamento de artrite reumatóide, colite ulcerativa, doença de Crohn, alguns processos cancerígenos, entre outras comorbidades. Esses anticorpos monoclonais se ligam especificamente aos mediadores da resposta inflamatória. Contudo, não há atualmente evidências significativas para considerá-los medicações de risco para o desenvolvimento da osteonecrose, porém, sabe-se que causam a inibição da remodelação óssea. Entretanto, visto que há uma possibilidade de desenvolver esse efeito adverso, os pacientes em uso dessas drogas devem ser tratados com protocolos de prevenção, igualmente aos que utilizam bisfosfonatos e denosumabes (EGUIA; BAGAN; CARDONA, 2020).

Imunossupressores, como os corticoides, em uso prolongado, aumentam o risco de desenvolver essa patologia, devido ao menor suprimento de sangue para o tecido ósseo. Geralmente ocorre no fêmur, tibia e úmero. No entanto, na cavidade oral, ainda não há evidências suficientes de que desenvolverá o efeito adverso por si só, diferentemente de quando é associado a outras medicações, como os denosumabes e bisfosfonatos. Além dos corticoides, vale citar o metotrexato, potente imunossupressor utilizado para tratar artrite reumatoide, tumores e doenças inflamatórias, que poderá desencadear a necrose do osso. A etiopatogenia exata dessa droga ainda não é exata, porém pode estar associado com a propriedade de prejudicar a proliferação de osteoblastos (EGUIA; BAGAN; CARDONA, 2020).

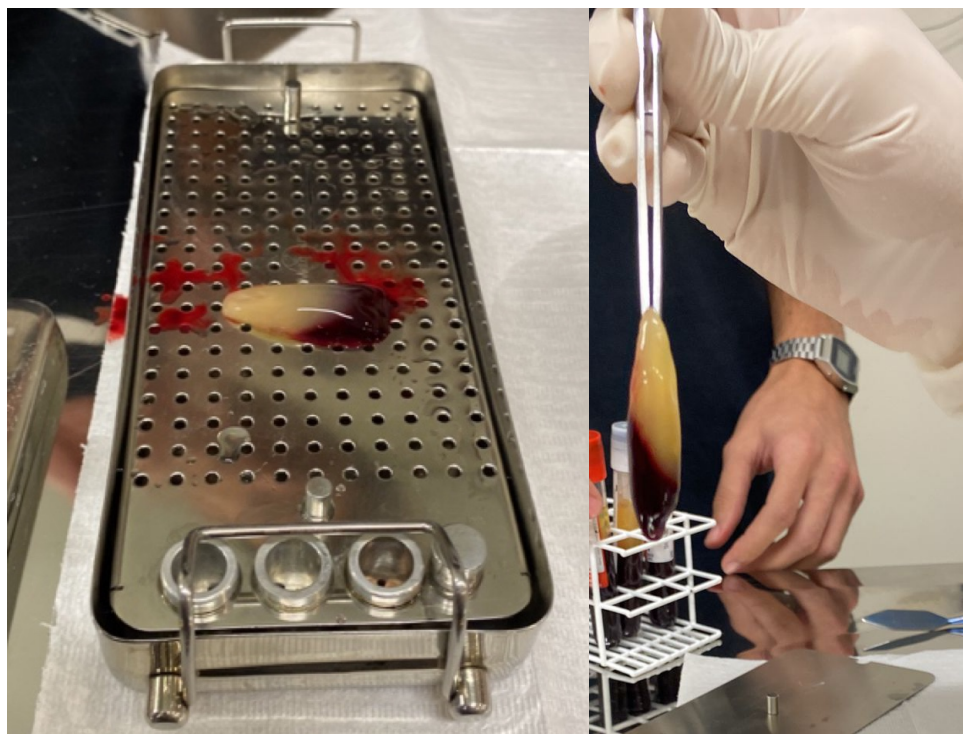
Apesar de não existir um protocolo de tratamento claro para a osteonecrose dos maxilares induzida por medicação e nem um padrão ouro específico, o uso do plasma rico em fibrinas caracteriza uma nova opção para o tratamento. Retratado pela primeira vez por Choukroun et al., o plasma rico em fibrinas (PRF) foi descrito como um concentrado de plaquetas autólogas, de segunda geração, sem acrescentar qualquer substrato, produzido apenas pela centrifugação. O concentrado de plaquetas autólogas, em especial o L-PRF, vem sendo estudado para melhorar a cicatrização dos tecidos. Tanto na prevenção quanto no tratamento, visa diminuir a dor, controlar a infecção, prevenir o desenvolvimento de novas áreas necróticas e dar qualidade de vida ao paciente. Esses concentrados são utilizados tanto na medicina quanto odontologia para promover a regeneração e cicatrização dos tecidos, principalmente os tecidos moles. Sabe-se que a falta de epitélio deixa o osso exposto aos microrganismos presentes na cavidade oral, fazendo com que a infecção seja recorrente e persistente. Todavia, é importante salientar, que a prevenção e o controle dos fatores de risco é essencial para evitar essa patogênese (BLATT et al., 2022; EGUIA; BAGAN; CARDONA, 2020; FORTUNATO et al., 2020; RUSILAS; BALČIŪNAITĖ; ŽILINSKAS, 2020; SZENTPETERI et al., 2020).

Ainda que existam controvérsias no uso do PRF para o tratamento, é de conhecimento a liberação de fatores de crescimento. Entre eles, fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento básico de fibroblastos, epidérmico, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento transformador-beta. Além de produzir agentes anti-inflamatórios, estimulando assim a angiogênese e osteogênese, por exemplo. Devido a liberação lenta desses fatores de crescimento, entre 7 a 28 dias, o PRF é o mais favorável e o mais utilizado. Vale ressaltar que a resposta à terapia é influenciada pelo tipo de medicação e dose administrada. O L-PRF compreende

um material autólogo, com uma ampla concentração de leucócitos e fatores de crescimento, que estimulam além da neoangiogênese, elemento crucial na cicatrização de feridas, a homeostase inflamatória e produção de colágeno. O uso desse concentrado autólogo é recente, por isso, mais estudos baseados em evidência são necessários para fundamentar sua aplicação, embora a literatura relate inúmeros casos de aplicação desse concentrado autólogo (FERNANDO DE ALMEIDA BARROS MOURÃO et al., 2020; FORTUNATO et al., 2020; MUÑOZ-SALGADO et al., 2020; RUSILAS; BALČIŪNAITĖ; ŽILINSKAS, 2020; TENORE et al., 2020).

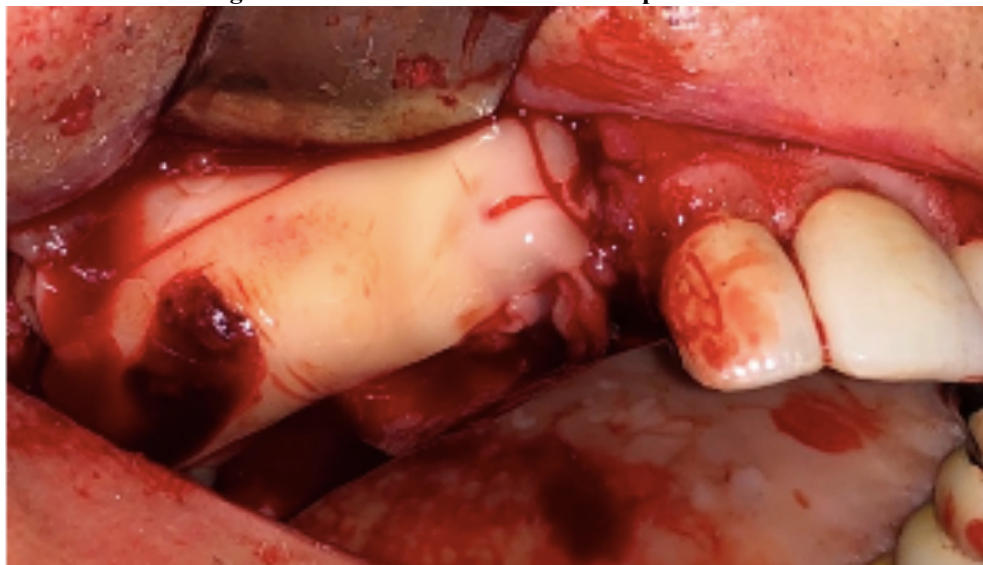
O protocolo para os estágios 0 e 1 é conservador, optando-se por enxaguantes bucais, boa higiene oral e antimicrobianos. Já para os estágios 2 e 3, o protocolo consiste em cirurgia com retalho mucoperiosteal sob anestesia local para expor o osso. O sequestro ósseo e o tecido de granulação devem ser removidos com curetas cirúrgicas ou brocas em alta rotação (sempre irrigando com solução salina a 0,9% para evitar o aquecimento do osso remanescente) até que o osso apresente sangramento. Para o preparo da membrana de L-PRF, o sangue do paciente deve ser coletado através de um acesso endovenoso, armazenado em tubos sem anticoagulantes de 9ml e levado para a centrífuga de imediato em 2700 rotações por minuto durante 12 minutos em centrífugas *Intra Spin (Intra-Lock)*. Após os 12 minutos, os coágulos de L-PRF (concentrados de plaquetas amarelo) devem ser retirados dos tubos, separando-os dos glóbulos vermelhos da camada inferior (Figura 2), com pinças cirúrgicas adequadas. Posteriormente, devem ser comprimidos por uma placa de metal estéril para a obtenção da membrana. Prontamente, ao adquirir a membrana, deve-se levá-la para a superfície do osso (Figura 3) e fazer o fechamento primário do retalho rebatido anteriormente com fio de *nylon 3.0*. O tratamento com L-PRF é considerado um sucesso quando o tecido mole está bem cicatrizado, sem exposição óssea na região tratada e não há presença de qualquer sintoma (GIUDICE et al., 2018; ÖZALP et al., 2021; PARISE et al., 2022; RUSILAS; BALČIŪNAITĖ; ŽILINSKAS, 2020; TENORE et al., 2020).

Figura 2 – Coágulo de L-PRF



Fonte: Do autor, 2023

Figura 3 – Membrana de L-PRF na superfície óssea



Fonte: (TENORE et al., 2020)

3 METODOLOGIA

De acordo com Fonseca (2002), a pesquisa bibliográfica é a metodologia recomendada para a realização de uma revisão de literatura. Essa metodologia consiste em fazer um levantamento da bibliografia, acerca das referências teóricas analisadas anteriormente e publicadas através de meios escritos e eletrônicos, como livros, artigos e bancos de dados eletrônicos. A finalidade da pesquisa bibliográfica é atualizar e aperfeiçoar o conhecimento, por meio de obras científicas já publicadas.

Segundo Boccato (2006), a pesquisa bibliográfica é o primeiro passo de qualquer pesquisa científica. Além disso, busca solucionar um problema através de uma revisão crítica baseada em evidência acerca do tema selecionado, com o intuito de investigar, desenvolver o conhecimento e contribuir com a confecção de pesquisas. A pesquisa bibliográfica é de suma importância para o levantamento de informações relevantes para a construção da pesquisa científica. Após a escolha do tema, o autor deve traçar caminhos para fazer a seleção de obras com embasamento científico que contribuam para a pesquisa.

Para este trabalho, foi realizada uma pesquisa bibliográfica, a fim de identificar publicações atuais acerca da osteonecrose induzida por medicação e o plasma rico em fibrinas como tratamento. A estratégia de busca e seleção foi baseada em três etapas:

- 1) Acesso a base de dados do PubMed, considerando os artigos em língua inglesa, utilizando os filtros de 2018 a 2023. As palavras-chaves utilizadas foram: osteonecrose, bisfosfonatos e plasma rico em fibrina.

- 2) Critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos. Foram incluídos trabalhos em língua inglesa, utilizando os filtros de 2018 a 2023, estudos que relatavam osteonecrose nos ossos maxilares (maxila e mandíbula), estudos em humanos e animais, estudos que abordavam o uso do plasma rico em fibrina. Foram excluídos trabalhos duplicados, estudos que estavam em outro idioma que não fosse o inglês, artigos que relatavam a osteonecrose em ossos que não fossem os ossos maxilares (maxila e mandíbula) e revisões sistemáticas que abordavam apenas osteorradiationecrose. Na seleção de artigos, 25 foram selecionados e ao final, 17 estudos foram incluídos.

- 3) O resumo e objetivo dos artigos encontradas que abrangiam os critérios de inclusão e exclusão foram lidos para que finalmente pudesse ser feita a seleção dos estudos utilizados para a confecção do trabalho.

4 DISCUSSÃO

A MRONJ é um efeito adverso raro, porém grave, dos tecidos moles e duros, relacionado ao uso de bisfosfonatos, denosumabes, antiangiogênicos e alguns imunomoduladores biológicos e imunossupressores. A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) define a osteonecrose como osso exposto na cavidade oral, que pode ser sondado através de uma fístula intraoral ou extraoral em pacientes que não foram irradiados em região de cabeça e pescoço. Sua etiopatogenia ainda não é bem definida e até o momento não existe um padrão ouro de tratamento para essa complicação. Sem embargo, estudos recentes demonstram resultados promissores na cicatrização total ou parcial das feridas e desaparecimento de todos os sintomas ao utilizar o plasma rico em fibrinas (PRF). Está é uma opção autóloga, barata, de fácil manipulação e segura, que além de possuir vários fatores de crescimento, estimula a homeostase inflamatória, angiogênese e osteogênese (ANASTASILAKIS et al., 2022; EGUIA; BAGAN; CARDONA, 2020; FERNANDO DE ALMEIDA BARROS MOURÃO et al., 2020; PARISE et al., 2022).

Em concordância, os autores do presente trabalho, definem a osteonecrose dos maxilares induzida por medicação, como uma complicação grave que compromete a qualidade de vida do paciente. Uma vez que é acompanhada de dor, eritema, pus, gosto ruim na boca, inflamação e também prejudica a função. Muitos estudos investigaram o desenvolvimento dessa patogênese, porém, sua etiopatogenia ainda não é bem definida. Por este motivo, há controvérsias em relação ao diagnóstico e tratamento. Em razão disso, a prevenção é imprescindível (ALDHALAAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020; ANASTASILAKIS et al., 2022; EGUIA; BAGAN; CARDONA, 2020; PARISE et al., 2022; TENORE et al., 2020).

De acordo com (PARISE et al., 2022) em assentimento com (TENORE et al., 2020), apontam o L-PRF ou PRF como uma boa opção de tratamento, já que é um material autólogo, biocompatível, barato, seguro e de fácil manipulação. Além disso, indicam a intervenção cirúrgica utilizando L-PRF como a melhor opção quando comparado com o tratamento conservador utilizando enxaguantes bucais, higiene oral adequada e antimicrobianos sistêmicos. Uma vez que os tratamentos cirúrgicos vem demonstrando resultados superiores aos conservadores na cicatrização completa da mucosa. No passado, recomendava-se que qualquer procedimento invasivo deveria ser evitado e adiado o máximo que se conseguisse e realizado apenas em pacientes sintomáticos. Contudo, estudos recentes sugerem antecipar o tratamento cirúrgico, sempre que

indicado, para minimizar a carga cirúrgica no paciente e aumentar as chances de cura a longo prazo.

Em acessão, (ÖZALP et al., 2021) relatam que as taxas de sucesso foram 33% menores quando não utilizado o tratamento cirúrgico, em virtude de o tratamento conservador muitas vezes não melhorar e até mesmo contribuir para o agravado das lesões. Isso demonstra a melhor eficácia do tratamento invasivo, uma vez que retira o osso necrótico, incapaz de se regenerar e quando não tratado, aumenta o risco de complicações. (RUSILAS; BALČIŪNAITĖ; ŽILINSKAS, 2020) e (ZELINKA et al., 2021) indicam também o insucesso do tratamento conservador em estágios moderados e avançados de necrose óssea e apontam que por mais que seja a primeira opção de escolha para estágios leves, seus resultados são decepcionantes. Uma explicação para os resultados promissores do tratamento invasivo cirúrgico, está na presença de leucócitos e plaquetas na membrana de L-PRF, homeostase inflamatória e seus fatores de crescimento. Entre os fatores de crescimento estão a neoangiogênese, fator de crescimento endotelial vascular, epidérmico, fator de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento de plaquetas. Embora esse tratamento invasivo venha apresentando melhores resultados, a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais propõe a abordagem cirúrgica apenas em casos mais avançados de necrose e para aqueles que não respondem ao tratamento conservador.

Em assentimento, (MIRANDA et al., 2021) e (FORTUNATO et al., 2020) expõem o L-PRF e sua eficácia, pois são quimiotáticos para vários tipos de células, entre elas, células de defesa, como os macrófagos, leucócitos e neutrófilos. Outrossim, os fatores de crescimento têm influência direta na proliferação e diferenciação de células progenitoras. Ademais, as fibrinas, uma vez unidas às plaquetas, atuam como um receptáculo para os fatores de crescimento que são liberados ao longo do tempo, em torno de 7 a 14 dias segundo (MIRANDA et al., 2021) e de 7 a 28 dias de acordo com (TENORE et al., 2020). Em concordância os dois autores relatam também o fato de a membrana servir como uma barreira entre o osso e a cavidade oral, evitando o contato direto com os microorganismos presentes na boca, além de induzir uma regeneração local.

Ainda em consonância, (FERNANDO DE ALMEIDA BARROS MOURÃO et al., 2020) defendem a abordagem cirúrgica juntamente ao PRF e apresentam como outro benefício, o efeito antimicrobiano. Esse efeito advindo do concentrado plaquetário, é um instrumento natural e favorável, benéfico para reduzir infecções bacterianas no pós-operatório. Sabe-se que as bactérias são associadas a essa patogênese, devido a isso, todos os mecanismos que controlem a infecção e

proliferação desses microorganismos são benéficas para o paciente e cirurgião dentista, favorecendo os resultados.

Do mesmo modo, (MUÑOZ-SALGADO et al., 2020) e (ÖZALP et al., 2021) relatam que o uso do L-PRF demonstra eficácia não só no tratamento, como também na prevenção em pacientes em uso de drogas antirreabsortivas, antiangiogênicos e alguns imunomoduladores biológicos. Não só isso, denotam ainda a aceleração da cicatrização, redução do risco de complicações pós-operatórias, influência na regeneração de defeitos ósseos, além das propriedades antimicrobianas. (ÖZALP et al., 2021) aborda ainda o resultado de um estudo feito em pacientes em estágio II e III de osteonecrose, preconizando o tratamento cirúrgico junto ao L-PRF, com um resultado de 95% de cicatrizações completas ou parciais, indicando assim, ser uma alternativa promissora.

Por outro lado, (BLATT et al., 2022) indica que o procedimento cirúrgico, juntamente com uma membrana de PRF não influencia estatisticamente nos resultados da cicatrização das feridas, não auxilia na melhora da dor nem qualidade de vida em pacientes que não tenham doenças malignas. Isso se deve ao fato de a taxa de deiscência de sutura ter sido relatada no acompanhamento pós-operatório dos pacientes tratados. Como possível explicação para esse resultado, pode-se citar que a liberação dos fatores de crescimento e o tamanho da membrana vão depender da idade e sexo do paciente. Entretanto, o uso do PRF foi considerado seguro e eficaz em pacientes oncológicos. Os autores relatam que mais estudos são necessários para comprovar e fazer alegações definitivas.

Ainda que estudos apontem estratégias terapêuticas diferentes dependendo do estágio da patogênese e defendam abordagens conservadoras, mais trabalhos vem sendo publicados na atualidade, defendendo e favorecendo a abordagem cirúrgica para o tratamento. Dito isso, mais estudos baseados em evidência são necessários para fazer afirmações definitivas sobre um padrão outro de tratamento, mesmo que os resultados publicados tenham sido promissores (FORTUNATO et al., 2020; ÖZALP et al., 2021; PARISE et al., 2022; TENORE et al., 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, o plasma rico em fibrinas, em especial o L-PRF, vem sendo muito utilizado na Odontologia para o tratamento desse efeito adverso. Novos estudos vêm demonstrando resultados promissores na cicatrização completa e parcial de feridas, osteogênese e desaparecimento dos sintomas ao utilizar esse concentrado autólogo. Isso se deve aos seus fatores de crescimento, além de possuir a capacidade de realizar homeostase inflamatória, pois atrai células de defesa como macrófagos, neutrófilos e leucócitos. Ademais, o uso da membrana de L-PRF cria uma barreira, evitando que a ferida fique em contato direto com os microorganismos presentes na cavidade oral, conseqüentemente, evita complicações e acelera o processo cicatricial. Entretanto, mais investigações são necessárias para comprovar a eficácia do plasma rico em fibrinas como terapia, mesmo que estudos clínicos demonstrem o sucesso na cicatrização dos tecidos. Outrossim, até o momento, não há um protocolo de tratamento padronizado.

REFERÊNCIAS

ALDHALAAN, N. A.; BAQAIS, A.; AL-OMAR, A. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. **Cureus**, 11 fev. 2020.

ANASTASILAKIS, A. D. et al. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 107, n. 5, p. 1441–1460, 1 maio 2022.

BLATT, S. et al. Non-Interventional Prospective Observational Study of Platelet Rich Fibrin as a Therapy Adjunctive in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 3, 1 fev. 2022.

EGUIA, A.; BAGAN, L.; CARDONA, F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal** Medicina Oral S.L., , 1 jan. 2020.

FERNANDO DE ALMEIDA BARROS MOURÃO, C. et al. The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series. **Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 121, n. 1, p. 84–89, 1 fev. 2020.

FORTUNATO, L. et al. **Is the application of platelet concentrates effective in the prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review.** **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery** Churchill Livingstone, , 1 mar. 2020.

GIUDICE, A. et al. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 126, n. 5, p. 390–403, 1 nov. 2018.

KAWAHARA, M.; KUROSHIMA, S.; SAWASE, T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. **International Journal of Implant Dentistry**, v. 7, n. 1, dez. 2021.

MIRANDA, M. et al. The Role of Platelet-Rich Fibrin (PRF) in the Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). **BioMed Research International**, v. 2021, 2021.
MUÑOZ-SALGADO, A. et al. Leukocyte and platelet rich fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, p. 0–0, 2020.

NICOLATOU-GALITIS, O. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 127, n. 2, p. 117–135, 1 fev. 2019.

ÖZALP, Ö. et al. Promising results of surgical management of advanced medication related osteonecrosis of the jaws using adjunctive leukocyte and platelet rich fibrin. **BMC Oral Health**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.

PARISE, G. K. et al. Efficacy of fibrin-rich platelets and leukocytes (L-PRF) in tissue repair in surgical oral procedures in patients using zoledronic acid—case–control study. **Oral and Maxillofacial Surgery**, 2022.

RUSILAS, H.; BALČIŪNAITĖ, A.; ŽILINSKAS, J. **Autologous platelet concentrates in treatment of medication related osteonecrosis of the jaw** *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*. [s.l: s.n.].

SZENTPETERI, S. et al. The Effect of Platelet-Rich Fibrin Membrane in Surgical Therapy of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 78, n. 5, p. 738–748, 1 maio 2020.

TENORE, G. et al. Management of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) using leukocyte-and platelet-rich fibrin (l-PRF) and photobiomodulation: A retrospective study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 11, p. 1–16, 1 nov. 2020.

ZELINKA, J. et al. The use of platelet-rich fibrin in the surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: 40 patients prospective study. **Biomedical Papers**, v. 165, n. 3, p. 322–327, 1 set. 2021.