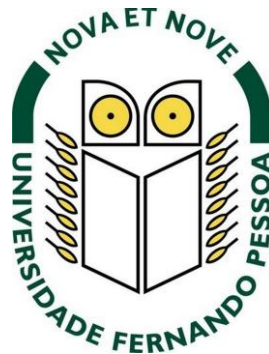


Joana Maria Azevedo Braamcamp de Mancellos

Sistema autólogo de plasma rico em fatores de crescimento  
(PRGF) no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada  
ao uso de bifosfonatos



Universidade Fernando Pessoa

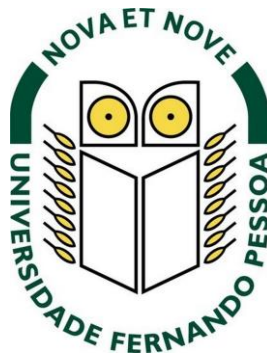
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2018



Joana Maria Azevedo Braamcamp de Mancellos

Sistema autólogo de plasma rico em fatores de crescimento  
(PRGF) no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada  
ao uso de bifosfonatos



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2018

Joana Maria Azevedo Braamcamp de Mancellos

Sistema autólogo de plasma rico em fatores de crescimento  
(PRGF) no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada  
ao uso de bifosfonatos

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do  
grau de Mestre em Medicina Dentária.

---

Porto, 2018

## RESUMO

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos é uma patologia óssea necrosante que causa morbidade significativa e cujo tratamento é amplamente debatido pela comunidade científica. Os estudos científicos procuram demonstrar o benefício do tratamento desta patologia com sistemas autólogos de plasma ricos em fatores de crescimento.

Esta revisão bibliográfica tem como objectivo a explicação da doença e exposição das estratégias de tratamento da mesma, ponderando o benefício dos sistemas autólogos de plasma ricos em fatores de crescimento.

A concretização deste trabalho foi possível pelo estudo de artigos gratuitos seleccionados do PubMed, Elsevier e SciELO em português, inglês e espanhol entre 2004 e 2018.

Foi possível concluir que os sistemas autólogos de plasma ricos em fatores de crescimento são benéficos como complemento ao tratamento cirúrgico dos estádios 2/3 de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos e em casos em que o tratamento conservador não foi suficiente.

**Palavras-chave:** “sistemas autólogos de plasma ricos em fatores de crescimento”, “PRGF”, “PRGF no tratamento da OMAB”, “tratamento cirúrgico da OMAB”, “osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos”, “OMAB”, “Anitua PRGF”.

## **ABSTRACT**

Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates is a necrotizing bone pathology that causes significant morbidity and whose treatment is widely debated by the scientific community. Scientific studies seek to demonstrate the benefit of treating this pathology with autologous plasma systems rich in growth factors.

This review aims to explain the disease and expose its treatment strategies by weighing the benefit of autologous plasma systems rich in growth factors. The accomplishment of this work was possible by the study of free articles selected from PubMed, Elsevier and SciELO in Portuguese, English and Spanish between 2004 and 2018.

It was possible to conclude that autologous plasma systems rich in growth factors are beneficial as a complement to the surgical treatment of stages 2/3 of osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates and in cases where conservative treatment was not sufficient.

**Keywords:** “platelet-rich growth factors”, “PRGF”, “PRGF treatment BRONJ”, “surgical treatment of BRONJ”, “biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw”, “BRONJ”, “Anitua PRGF”

## **AGRADECIMENTOS**

É com especial carinho que agradeço à minha família todo o esforço e acompanhamento que me deram durante esta formação. Agradeço aos meus pais, avós, irmão e cunhada que tornaram esta experiência algo marcante na minha vida. Agradeço a todos os meus amigos, colegas e professores que me acompanharam durante estes anos. Por fim, um especial obrigada aos pacientes que tive oportunidade de atender na clínica da UFP que, muitas vezes sem o saberem, me motivaram a aplicar-me mais e a acreditar que com esta profissão posso mesmo ajudar outras pessoas a serem saudáveis e felizes.

## ÍNDICE GERAL

Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Agradecimentos.....	vii
Índice de tabelas.....	ix
Índice de abreviaturas.....	x
I. Introdução.....	1
1. Materiais e Métodos.....	2
II. Desenvolvimento.....	2
1. Fisiopatologia da OMAB.....	2
2. Relação entre a terapia com bifosfonatos e a OMAB.....	3
3. Medidas preventivas da OMAB.....	4
4. Diagnóstico e estádios da OMAB.....	5
5. Tratamento por estádios da OMAB.....	6
6. Definição e classificação dos sistemas autólogos de plasma.....	9
7. Sistemas autólogos de plasma ricos em fatores de crescimento (PRGF).....	9
8. Segurança da utilização do PRGF.....	11
9. Aplicações clínicas do PRGF.....	11
10. Aplicabilidade do PRGF no tratamento de OMAB.....	12
11. Preparação do PRGF em clínicas médico-dentárias.....	12
III. Discussão.....	15
IV. Conclusão.....	17
V. Referências bibliográficas.....	18

**ÍNDICE DE TABELAS**

Tabela 1 – Estádios e estratégias de tratamento .....7

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

PRGF: *Platelet-rich growth factors*; sistemas autólogos de plasma ricos em factores de crescimento

OMAB: Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos

AAOMS: *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

P-PRP: plasmas puros ricos em plaquetas

L-PRP: plasma rico em plaquetas e leucócitos

P-PRF: fibrina pura rica em plaquetas

L-PRF: fibrina rica em plaquetas e leucócitos

PDGF: factor de crescimento derivado das plaquetas

TGF  $\beta$ 1 &  $\beta$ 2: factores de crescimento transformantes beta 1 e beta 2

VEGF: factor de crescimento vascular endotelial

IL-1: interleucina – 1

bFGF: factor de crescimento de fibroblastos básico

PAF-4: factor ativador de plaquetas – 4

CTAD: citrato de sódio

## I. INTRODUÇÃO

Esta revisão bibliográfica aborda os sistemas autólogos de plasma ricos em fatores de crescimento (PRGF) como um método complementar ao tratamento cirúrgico de estados avançados da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMAB), uma patologia necrosante desenvolvida em indivíduos medicados com fármacos que interferem no metabolismo ósseo. Como exemplo destes sistemas, apresenta-se o protocolo clínico de preparação do sistema Endoret<sup>®</sup> (prgf<sup>®</sup>) (BTI Biotechnology Institute, S.L.). (Ruggiero et al., 2014; Anitua et al., 2016)

O aumento do número de casos de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMAB) e a diminuída morbidade dos seus portadores torna esta patologia um tema amplamente estudado e debatido na atualidade, nomeadamente, no que diz respeito ao seu tratamento. Neste sentido, com este trabalho, procura-se explicar a doença e apresentar os resultados de estudos recentes quanto à utilização de sistemas autólogos de plasma ricos em fatores de crescimento (PRGF) no tratamento dos estádios avançados desta patologia, permitindo que esta informação chegue de forma simplificada aos Médicos Dentistas que desejem aprofundar o tema e para que possam decidir quais as melhores opções de tratamento face às necessidades dos seus pacientes. (Lopes et al., 2009; Brozoski et al., 2012)

Para tal, foi necessário reunir a informação mais recente acerca de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos, terapêutica com bifosfonatos, sistemas autólogos de plasma e, do tratamento desta doença com os sistemas autólogos de plasma ricos de fatores de crescimento (PRGF). Estes tópicos foram estudados em artigos gratuitos disponíveis no PubMed, Elsevier e SciELO do ano 2004 ao 2018.

Como resultado, foi possível fazer-se uma explicação simplificada da osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bifosfonatos (OMAB), definir quais as melhores estratégias de atuação e como associá-las com os sistemas autólogos de plasma ricos em fatores de crescimento (PRGF). Sendo possível concluir que a utilização destes concentrados é benéfica como complemento ao tratamento cirúrgico dos estádios 2 e 3 de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMAB), em casos em que o tratamento conservador não foi suficiente para tratar a patologia e como método preventivo em extrações dentária em pacientes a fazer terapia com bifosfonatos. (Pal et al., 2012; Fioravanti et al., 2015; Anitua et al., 2016)

## **1. MATERIAIS E MÉTODOS**

A concretização desta revisão bibliográfica foi possível com recurso a bases de dados informáticas como o PubMed, Elsevier e SciELO, utilizando as palavras-chave: “ONJ”, “BRONJ”, “MRONJ”, “biphosphonates osteonecrosis of jaw”, “BRONJ treatment”, “platelet concentrates”, “PRGF treatment jaw”, “plasma rich in growth factors”, “OMAB”, “osteonecrose dos maxilares”.

Como critérios de pesquisa foi utilizada uma janela temporal entre 2004 e 2018 e foram incluídos trabalhos de investigação, casos clínicos e revisões bibliográficas, redigidos em português, espanhol e inglês de acesso gratuito. Numa primeira fase, foram selecionados os estudos com base nos seus títulos, sendo esta seguida da leitura dos resumos dos artigos selecionados. Com a leitura dos resumos já foi possível excluir artigos que não se enquadravam no tema desta revisão bibliográfica. Numa fase posterior e em consequência da leitura completa dos artigos, alguns revelaram-se úteis e adequados ao tema em questão, enquanto que outros foram excluídos. Desta forma, foram selecionados 23 artigos e divididos em 3 grupos: osteonecrose, bifosfonatos e sistemas autólogos de plasma de forma a organizar conteúdos e simplificar o desenvolvimento deste trabalho. O conteúdo destes artigos permitiu reunir a informação necessária acerca do sistema autólogo de plasma rico em fatores de crescimento (PRGF) no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos.

## **II. DESENVOLVIMENTO**

### **1. FISIOPATOLOGIA DA OMAB**

O termo “osteonecrose” define o processo de necrose ou morte do tecido ósseo. Esta necrose do tecido ósseo ocorre como consequência da supressão da remodelação óssea, isquemia e esclerose óssea. (Lopes et al., 2009; Ruggiero et al., 2014; Cano-Durán et al., 2017)

Os ossos são estruturas inervadas e irrigadas, apresentando sensibilidade, elevado metabolismo e capacidade de regeneração. Este processo de regeneração está associado à designada remodelação óssea, resultante do equilíbrio entre a atividade

dos osteoclastos e dos osteoblastos e apresenta diferentes velocidades nas diversas partes do sistema esquelético. (Ruggiero et al., 2014; Zanata et al., 2014; Ribeiro et al., 2017)

Os osteoclastos são células ósseas cuja principal função consiste na destruição de áreas lesadas ou envelhecidas do osso, abrindo caminho para a regeneração dos tecidos pelos osteoblastos. A destruição de áreas lesadas ou envelhecidas do osso designa-se reabsorção óssea e ocorre durante a remoção de cálcio do tecido ósseo. Por seu turno, o processo de regeneração ocorre durante a deposição do cálcio no tecido ósseo. Quando ocorre uma deposição exagerada de cálcio no osso, verifica-se a formação de calos ósseos ou esporas, que podem causar interferência nos movimentos. Por outro lado, a remoção exagerada de cálcio provoca enfraquecimento dos ossos, tornando-os flexíveis e sujeitos a fractura. (Ruggiero et al., 2014; Ribeiro et al., 2017)

As áreas do sistema esquelético com taxas de remodelação e reabsorção mais elevadas são mais sujeitas à ocorrência de osteonecrose, como é o caso do tecido ósseo dos maxilares. (Rasmusson et al., 2014; Ruggiero et al., 2014; Cano-Durán et al., 2017)

## **2. RELAÇÃO ENTRE A TERAPIA COM BIFOSFONATOS E A OMAB**

A incapacidade de regeneração e remodelação do tecido ósseo pode ser resultante de *stress* mecânico, extração dentária, lesões causadas pelo uso de prótese, infeção dentária e doença periodontal. A associação entre estes factores dentários locais e baixos níveis de atividade osteoclástica resultante da terapia com alguns fármacos antireabsortivos pode favorecer o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares. Considera-se, pois, que a patologia possa surgir como efeito secundário da toma de alguns medicamentos, como é o caso dos bifosfonatos, atribuindo-se a designação de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMAB).

(Lopes et al., 2009; Alzoman, 2011; Brozoski et al., 2012; Ikeda et al., 2014; Ruggiero et al., 2014; Cano-Durán et al. 2017; Meira et al., 2017; Ribeiro et al., 2017; Villarroel-Dorrego et al., 2017)

Os bifosfonatos constituem um grupo de medicamentos responsáveis pela regulação da calcificação e inibição da reabsorção óssea. Os pacientes a fazer terapia com estes

fármacos caracterizam-se por apresentar níveis baixos de atividade osteoclástica e de remodelação óssea em todo o sistema esquelético. (Lopes et al., 2009; Lee et al., 2014; Rasmusson et al., 2014; Morrison et al., 2015; Goodwin et al., 2017; Ribeiro et al., 2017)

Os bifosfonatos atuam a nível tecidual, inibindo a reabsorção óssea e diminuindo a remodelação óssea. A nível celular, atuam diretamente sobre os osteoclastos, inibindo a sua função de várias formas: inibem o recrutamento de osteoclastos, diminuem o seu tempo de vida e inibem a sua atividade na superfície óssea. A nível molecular, os bifosfonatos atuam ligando-se ao receptor de superfície dos osteoclastos ou a uma enzima intramolecular. Desta forma, afirma-se que os bifosfonatos têm uma atividade antiosteoclástica. (Lopes et al., 2009; Alzoman, 2011; Brozoski et al., 2012; Rasmusson et al., 2014)

### **3. MEDIDAS PREVENTIVAS DA OMAB**

O risco de desenvolver OMAB faz com que seja necessário a aplicação de medidas preventivas. Desta forma, é aconselhado que a terapia com estes fármacos se inicie após optimização da saúde oral do paciente e que este seja informado e educado face à possibilidade de desenvolver a doença. Os pacientes a fazerem uso de bifosfonatos devem, também, ser motivados à higiene oral e à realização de consultas de controlo no âmbito de medicina dentária, assim como, aconselhados a eliminar possíveis hábitos pouco favoráveis como o uso de tabaco e álcool. (Lopes et al., 2009; Rasmusson et al., 2014; Ruggiero et al., 2014; Zanata et al., 2014; Rodriguez-Lozano et al., 2016; Ribeiro et al., 2017)

### **4. DIAGNÓSTICO E ESTÁDIOS DA OMAB**

O diagnóstico clínico de OMAB deve seguir os seguintes critérios:

- i. Tratamento atual ou passado com drogas antireabsortivas ou antiangiogénicas,
- ii. Exposição óssea ou osso que pode ser analisado através de fístula intra ou extra-oral que persiste mais de 8 semanas,

- iii. Sem história de radioterapia ou lesões com metástases ósseas maxilares evidentes. (Ruggiero et al., 2014)

A caracterização clínica da OMAB está dependente do estágio em que se encontra a patologia. Assim sendo, o diagnóstico pode exigir a realização de exames auxiliares de diagnóstico e a execução de um diagnóstico diferencial. (Ikeda et al., 2014; Rasmusson et al., 2014; Ruggiero et al., 2014; Morrison et al., 2015; Rodriguez-Lozano et al., 2016; Cano-Durán et al. 2017)

O sistema de estádios foi desenvolvido por Ruggiero et al. (2006), tendo posteriormente sido adoptado pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) (2014) com as atualizações de 2007, 2009 e 2014. Distingue-se 5 estádios de OMAB: paciente de risco, estágio 0, estágio 1, estágio 2 e estágio 3. Os pacientes de risco são pacientes assintomáticos sem evidência de necrose óssea que estão a ser tratados com drogas antireabsorptivas ou antiangiogénicas orais ou intravenosas (IV). Os pacientes em estágio 0 não apresentam evidências clínicas de necrose óssea mas manifestam sintomas e revelam achados radiográficos como os apresentados abaixo:

- i. Sintomas: odontalgia sem causa dentária, dor na mandíbula que pode irradiar para a região da articulação temporomandibular, dor no seio maxilar, funções neurosensoriais alteradas
- ii. Sinais clínicos: mobilidade dentária sem associação a doença periodontal crónica, fistula periodontal ou periapical sem associação a necrose pulpar causada por cárie, trauma ou restaurações
- iii. Achados radiográficos: Perda óssea alveolar ou reabsorção sem etiologia periodontal, alterações na densidade óssea e sem formação de osso nos alvéolos após extração, regiões de osteosclerose envolvendo osso alveolar ou osso basilar, ligamento periodontal aumentado de volume e escurecido. (Ruggiero et al., 2014; Rodriguez-Lozano et al., 2016)

Estes achados caracterizam este estágio de OMAB e podem surgir em pacientes com história prévia de estádios 1, 2 ou 3 de OMAB sem apresentar exposição óssea. Pacientes em estágio 1, caracterizam-se por apresentar exposição de osso necrosado ou osso que pode ser analisado através de fístula intra-oral; assintomático e sem

sinais de infecção. Os pacientes em estágio 1 podem apresentar os achados radiográficos mencionados no estágio 0 localizados na região óssea alveolar. No estágio 2, os pacientes apresentam exposição de osso necrosado ou osso que pode ser analisado através de fístula intra-oral; assintomático e sem sinais de infecção. Os pacientes em estágio 2 têm sintomatologia e podem apresentar os achados radiográficos mencionados no estágio 0 localizados na região óssea alveolar. Por fim, o estágio 3, caracteriza-se por exposição de osso necrosado ou osso que pode ser analisado através de fístula intra-oral; assintomático e sem sinais de infecção e pelo menos 1 dos critérios apresentados: exposição óssea que se estende para além da região óssea alveolar (bordo inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar, processo zigomático na maxila) resultando em fratura patológica, fístula extra-oral, comunicação nasal, osteólise que se estende até bordo inferior da mandíbula ou bordo inferior do seio maxilar. (Ruggiero et al., 2014)

No diagnóstico de OMAB pode ser útil recorrer a exames auxiliares de diagnóstico, entre eles, destaca-se a utilidade da ortopantomografia, radiografia periapical, radiografia interproximal, tomografia computadorizada e ressonância magnética. No que diz respeito ao diagnóstico diferencial, deve distinguir-se a osteonecrose dos maxilares das seguintes situações clínicas: osteíte alveolar, sinusite, gengivite, periodontite, cárie dentária, doença periapical, odontalgia, nevralgias atípicas, lesões fibro-ósseas, sarcoma, osteomielite crônica esclerosante e doenças temporomandibulares. (Lopes et al., 2009; Ikeda et al., 2014; Rasmusson et al., 2014; Ruggiero et al., 2014; Morrison et al., 2015; Cano-Durán et al. 2017)

## **5. TRATAMENTO POR ESTÁDIOS DA OMAB**

Na presença de OMAB os dentistas devem seguir as recomendações da AAOMS para tratamento da patologia e executar o planeamento de acordo com o estágio da doença. A cessação da toma de bifosfonatos não é suficiente para tratar a patologia, contudo, deve ser ponderada de acordo com o caso em questão. (Ikeda et al., 2014; Lee et al., 2014; Rasmusson et al., 2014; Zanata et al., 2014; Rodriguez-Lozano et al., 2016; Cano-Durán et al. 2017; Meira et al., 2017; Ribeiro et al., 2017)

As estratégias de tratamento atribuídas a cada estágio apresentam-se na tabela e estão de acordo com as recomendações da AAOMS (2014).

**Tabela 1: Estádios e Estratégias de Tratamento**

<b>Estádios de OMAB*</b>	<b>Estratégias de tratamento†</b>
<u>Paciente de Risco:</u> pacientes tratados com bifosfonatos orais ou IV sem aparente necrose óssea	Não se faz tratamento Informar o paciente sobre OMAB
Estádio 0: sem evidências clínicas de necrose óssea e achados clínicos não específicos, alterações radiográficas e sintomas	Medicação para controlo da dor Antibioterapia oral
<u>Estádio 1:</u> exposição de osso necrosado ou osso que pode ser analisado através de fístula intra-oral; assintomático e sem sinais de infeção	Bochechos com antibacterianos Controlos dentários regulares Informar o paciente sobre OMAB Ponderar a suspensão da terapia com bifosfonatos
<u>Estádio 2:</u> exposição de osso necrosado ou osso que pode ser analisado através de fístula intra-oral; infeção evidenciada pela dor e eritema na região de exposição óssea com ou sem drenagem purulenta	Antibioterapia oral Bochechos com antibacterianos Medicação para controlo da dor Desbridamento para aliviar inflamação do tecido mole e controlar infeção
<u>Estádio 3:</u> exposição de osso necrosado ou osso que pode ser analisado através de fístula intra-oral em pacientes com dor, infeção e $\geq 1$ dos seguintes: exposição óssea que se estende para além da região óssea alveolar (bordo inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar, processo zigomático na maxila) resultando em fractura patológica, fístula extra-oral, comunicação nasal, osteólise que se estende até bordo inferior da mandíbula ou bordo inferior do seio maxilar	Bochechos com antibacterianos Medicação para controlo da dor Antibioterapia oral Desbridamento ou cirurgia ressectiva

\* Exposição óssea ou osso que pode ser analisado através de fístula intra ou extra-oral que persiste mais de 8 semanas em pacientes tratados (atualmente ou no passado) com medicação antireabsortiva ou antiangiogénica e sem história de radioterapia ou lesões com metástases ósseas maxilares evidentes.

¥ Independentemente do estágio em que se encontra a doença, devem ser extraídos todos os fragmentos ósseos móveis, desde que isso não implique exposição de osso saudável. (Ruggiero et al., 2014)

O tratamento cirúrgico é recomendado nos estádios 2 e 3 de OMAB ou em casos em que o tratamento conservador não foi suficiente. Estima-se que 50% dos casos de OMAB estádios 2 e 3 são tratados com métodos conservadores, em comparação com a estimativa de tratamento destes estádios de 80% face a um tratamento cirúrgico. O tratamento cirúrgico envolve a eliminação do osso necrosado por cirurgia conservadora ou ressectiva; sendo que na maioria dos casos se realiza raspagem do osso necrosado até se atingir osso saudável, uma superfície tecidual característica pela sua cor e hemorragia. Estes tratamentos cirúrgicos podem ser associados a terapias complementares, como o uso de sistemas autólogos de plasma ricos em fatores de crescimento (PRGF). (Pal et al., 2012; Lee et al., 2014; Ruggiero et al., 2014; Rodriguez-Lozano et al., 2016; Cano-Durán et al. 2017)

## **6. DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DOS SISTEMAS AUTÓLOGOS DE PLASMA**

Os sistemas autólogos de plasma consistem em preparações de concentrados ricos em fatores de crescimento (PRGF) libertados pelas plaquetas que promovem regeneração tecidual enquanto interferem na cicatrização. Desta forma, podem ser úteis no tratamento da OMAB e como método preventivo da doença em extrações dentária em pacientes a fazer terapia com bifosfonatos. (Kiran et al., 2011; Anitua et al., 2004)

Estas soluções de plasma surgem em 1970 como uma evolução dos adesivos de fibrina, sendo sugerida a sua aplicabilidade em cirurgia oral por Whitman et al. (1977). Anitua et al. (1999) realizam o primeiro estudo com o plasma rico em fatores de crescimento, dando lugar a uma nova sub-família e avaliando os seus efeitos sobre os tecidos moles e duros. (Kiran et al., 2011; Pal et al., 2012)

Ao longo dos anos, têm sido desenvolvidas novas técnicas e novos equipamentos associados a estes sistemas autólogos de plasma com o intuito de desenvolver a técnica mais vantajosa e de saber realmente como a adaptar às diferentes situações clínicas. Desta forma, surgem diversos concentrados de plasma e técnicas associadas ao seu preparo. Pela necessidade de os distinguir, em 2009 foi proposta uma classificação, tendo em consideração os parâmetros: conteúdo celular da preparação e arquitetura da fibrina. Esta classificação divide estes concentrados em 4 famílias distintas, designadas plasma puro rico em plaquetas (P-PRP) ou plasma rico em plaquetas pobre em leucócitos, plasma rico em plaquetas e leucócitos (L-PRP), fibrina pura rica em plaquetas (P-PRF) ou fibrina rica em plaquetas pobre em leucócitos e fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF). (Kiran et al., 2011; Ehrenfest et al., 2014)

## **7. SISTEMAS AUTÓLOGOS DE PLASMA RICOS EM FACTORES DE CRESCIMENTO (PRGF)**

Os sistemas autólogos de plasma ricos em factores de crescimento (PRGF) classificam-se como sendo da família dos plasmas puros ricos em plaquetas (P-PRP). São uma das técnicas mais utilizadas desta família de concentrados e caracterizam-se pela sua elevada concentração em factores de crescimento, apresentado também as proteínas: fibrina, fibronectina e vitronectina. Um exemplo comercial destes sistemas é o sistema Endoret<sup>®</sup> (prgf<sup>®</sup>) (BTI Biotechnology Institute, S.L., Miñano, Álava, Spain), ao qual esta revisão bibliográfica dá especial ênfase. (Anitua et al., 2004; Kiran et al., 2011; Ehrenfest et al., 2014)

Por definição, o PRGF consiste num concentrado autólogo de plaquetas contido num pequeno volume de plasma com elevada concentração em proteínas autólogas e revela-se útil na reparação e regeneração de tecidos moles e duros pela sua capacidade de acelerar o processo natural de cicatrização e por aumentar a sua eficiência. Desta forma, o PRGF é um concentrado autólogo que atua por mecanismos intrínsecos ao organismo, apenas intensificando os processos que naturalmente ocorrem como resposta a uma lesão ou trauma. (Anitua et al., 2004; Kiran et al., 2011; Kumar et al., 2013; Ehrenfest et al., 2014)

Uma lesão tecidual provoca uma resposta inflamatória no organismo, iniciando o processo de cicatrização com a formação de um coágulo sanguíneo constituído maioritariamente por glóbulos vermelhos, leucócitos e plaquetas. Destes constituintes, as plaquetas são as que apresentam um papel mais importante sendo responsáveis não só pela homeostasia mas também pelo início e manutenção do processo de cicatrização tecidual. (Anitua et al., 2004; Kiran et al., 2011; Prakash et al., 2011; Ehrenfest et al., 2014)

Os fatores de crescimento são proteínas sintetizadas pelos megacariócitos e libertadas no plasma para serem capturadas e armazenadas pelas plaquetas. As plaquetas são, então, elementos sanguíneos que armazenam e secretam fatores de crescimento que, por sua vez, se caracterizam pelas suas propriedades quimiotáticas e mitóticas, desempenhando um papel fundamental nos processos de regeneração e cicatrização dos tecidos moles e duros. A ativação das plaquetas leva à secreção destes fatores de crescimento capazes de se ligarem a receptores de membrana presentes nas células, induzindo a ativação de uma proteína sinalizadora que, por sua vez, leva à ativação de uma sequência de genes responsável por induzir angiogénese, mitose, produção de colagénio, diferenciação celular, recrutamento de outras células até ao local da lesão, entre outros mecanismos fundamentais à cicatrização. (Kiran et al., 2011; Prakash et al., 2011; Kumar et al., 2013; Ehrenfest et al., 2014)

Os concentrados de plasma, quando colocados sobre um tecido manipulado cirurgicamente, funcionam de forma semelhante ao processo natural de cicatrização, com a vantagem de ser muito mais rápidos. Nestes, as plaquetas são ativadas por centrifugação, cloreto de cálcio ou trombina adicionados ao preparo de plasma. Deste modo, o PRGF atua pela libertação dos grânulos ricos em fatores de crescimento armazenados nas plaquetas. Os fatores de crescimento libertados pelas plaquetas ativadas são: fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fatores de crescimento transformantes beta 1 e beta 2 (TGF  $\beta$ 1 &  $\beta$ 2), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fator de crescimento celular endotelial derivado de plaquetas, interleucina – 1 (IL-1), fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF) e fator ativador de plaquetas - 4 (PAF-4). (Anitua et al., 2004; Kiran et al., 2011; Prakash et al., 2011; Pal et al., 2012)

A secreção dos fatores de crescimento inicia-se aproximadamente 10 minutos após a formação do coágulo sanguíneo e a maioria dos fatores de crescimento são libertados

no decorrer da primeira hora (95%). Assim sendo, o PRGF deve ser colocado sobre a lesão a tratar nos 10 minutos que se seguem ao início da formação do coágulo sanguíneo. (Kiran et al., 2011; Kumar et al., 2013)

## **8. SEGURANÇA DA UTILIZAÇÃO DO PRGF**

Relativamente à segurança associada ao uso do PRGF, a sua natureza autóloga torna-o bastante seguro, já que o dador é o receptor e que, desta forma, não há risco de hipersensibilidade ou de transmissão de doenças. Alguns autores associam o uso dos sistemas autólogos de plasma com o risco de desenvolver coagulopatias, contudo, este risco apenas parece estar associado ao uso da trombina bovina. Desta forma, a segurança destes preparos pode ser reforçada pela substituição da trombina bovina por trombina humana recombinante, trombina autóloga ou trombina extra-purificada. (Kiran et al., 2011; Kumar et al., 2013)

## **9. APLICAÇÕES CLÍNICAS DO PRGF**

A capacidade do PRGF acelerar a cicatrização de tecidos moles e duros faz com que seja alvo de estudo quanto às suas aplicabilidades no âmbito da cirurgia oral e maxilofacial. Atualmente, este concentrado rico em fatores de crescimento tem as seguintes aplicações clínicas:

- i. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMAB)
- ii. Defeitos de continuidade e fracturas
- iii. Regeneração periodontal de implantes dentários
- iv. Regeneração óssea vertical e horizontal
- v. Defeitos intra-ósseos
- vi. Cirurgias de reconstrução dos maxilares
- vii. Reparação de fístulas orais
- viii. Reparação da fenda palatina alveolar
- ix. Preservação e cicatrização de alvéolos após extração dentária
- x. Procedimentos de subida do seio maxilar

- xi. Procedimentos em tecidos moles como retalhos gengivais, retalhos subepiteliais, entre outros. (Kiran et al., 2011; Prakash et al., 2011; Pal et al., 2012)

## **10. APLICABILIDADE DO PRGF NO TRATAMENTO DA OMAB**

Os pacientes com osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMAB) caracterizam-se por reduzida capacidade de remodelação, regeneração e cicatrização, pelo que a aplicação de PRGF em lesões pós-cirúrgicas pode ser bastante benéfico para o sucesso do tratamento da patologia. A eliminação do tecido ósseo necrosado associada à colocação da solução de PRGF sobre o tecido ósseo saudável revelou-se benéfico em alguns estudos, pela sua capacidade em aumentar a eficácia e acelerar a remodelação, regeneração e cicatrização. Entre os estudos realizados, destaca-se um dos estudos por Lee et al. (2009), cujos resultados comprovam ser benéfico o uso de PRGF como terapia complementar à cirurgia ressectiva no tratamento de OMAB. (Anitua et al., 2004; Zanata et al., 2014; Ribeiro et al., 2017)

As soluções de PRGF também revelam aplicabilidade na preservação e cicatrização de alvéolos após extração dentária, o que poderá ser particularmente útil em pacientes sem OMAB a fazer uso de bifosfonatos. A extração dentária, quando realizada em pacientes a fazer terapia com bifosfonatos, normalmente funciona como um evento precipitante de OMAB, pelo que a associação de PRGF pode ser benéfica. Ao aumentar a capacidade de remodelação, regeneração e cicatrização podemos atuar de forma a prevenir o aparecimento da doença. (Brozoski et al., 2012)

## **11. PREPARAÇÃO DO PRGF EM CLÍNICAS MÉDICO-DENTÁRIAS**

Quanto à preparação dos sistemas autólogos de plasma, é importante referir que se aceitam diferentes técnicas cujos protocolos se apresentam como semelhantes, podendo variar na escolha do anti-coagulante (EDTA - ácido etilendiamino tetra-acético, CTAD – citrato de sódio), velocidade, duração da centrifugação e presença de ativadores plaquetários. O sistema Endoret® (prgf®) (BTI Biotechnology Institute, S.L.) apresentado nesta revisão recorre à utilização de citrato de sódio (CTAD) como

anti-coagulante a 580g durante 8 minutos e recorre ao cloreto de sódio como ativador plaquetário. (Anitua et al., 2004; Kiran et al., 2011; Pal et al., 2012; Fioravanti et al., 2015; Anitua et al., 2016)

A técnica de preparação do PRGF apropriada para ser usada em clínicas dentárias designa-se por separação celular de preparação de concentrados de plaquetas e caracteriza-se por exigir pouca quantidade de sangue e por possibilitar a formação de um gel, coágulo, enxerto ou membrana de fibrina rico em factores de crescimento. Nesta revisão bibliográfica, dá-se especial foco ao sistema Endoret® (prgf®) (BTI Biotechnology Institute, S.L.) pela sua aplicabilidade no tratamento da OMAB. (Kiran et al., 2011; Ehrenfest et al., 2014)

O atual protocolo do sistema Endoret® (prgf®) (BTI Biotechnology Institute, S.L.) foi apresentado em 2016, designando-se “PRGF-B” por Anitua et al. (2016). Esta adaptação surge como uma melhoria ao protocolo “PRGF-A” face à necessidade de resposta às novas exigências do Quadro Regulamentar Europeu e com o objectivo de aperfeiçoar o protocolo para obtenção de resultados mais favoráveis. (Anitua et al., 2016)

O sistema Endoret® (prgf®) (BTI Biotechnology Institute, S.L.) é comercializado sob a forma de um *kit* essencial à realização do procedimento laboratorial. O procedimento “PRGF-B” inicia-se com a colheita de sangue venoso do paciente e colocação num tubo de 9mL contendo 0,4mL de citrato de sódio (CTAD) a 3.8%, recorrendo ao uso de cateteres e tubos incluídos no *kit*. O citrato de sódio funciona como anti-coagulante e tem como objectivo evitar a ativação plaquetária e desgranulação. Após a colheita, realiza-se centrifugação a 580g durante 8 minutos a temperatura ambiente na centrifugadora Endoret® (prgf®) System IV (BTI Biotechnology Institute, S.L.), de forma a separar os elementos figurados do sangue do plasma acelular. De seguida, recorre-se a pipetas específicas para fracionamento das amostras, tendo como referência a graduação dos tubos colectores. O objectivo deste passo é separar o plasma em duas frações distintas, descartando as frações celulares. A primeira fração (fração 1) corresponde à parte mais superficial do plasma, designada fração pobre em factores de crescimento e será usada para produzir uma membrana de fibrina autóloga. A segunda fração do plasma a ser recolhida (fração 2) designa-se por fração rica em factores de crescimento e dará origem a um coágulo de fibrina autólogo. Depois de separadas as frações, são armazenadas a 37°C.

Como ativador de plaquetas, adiciona-se uma solução de cloreto de cálcio na concentração de 20 microlitros por 1mL de PRGF, anulando o efeito do citrato de sódio (CTAD). A fração 2 só será ativada alguns minutos antes de ser utilizada, enquanto que a fração 1 é ativada logo no início da cirurgia para que se possa obter uma membrana de fibrina estável. O cloreto de cálcio tem a função de anular o efeito do anticoagulante e a trombina auxilia na ativação do fibrinogénio que se converte em fibrina e cadeias derivadas da mesma. (Anitua et al., 2016)

No final deste procedimento laboratorial obtém-se uma solução autóloga de plasma rica em fatores de crescimento que pode ser usada como método complementar no tratamento cirúrgico dos estádios 2 e 3 de OMAB ou em casos em que o tratamento conservador não foi suficiente. No decorrer do procedimento cirúrgico e após remoção do osso necrosado, poderá aplicar-se o coágulo resultante da fração 2 do PRGF sobre o osso saudável e a membrana de fibrina da fração 1 para posteriormente se suturar os tecidos. Finalizado o ato cirúrgico, o paciente deve ser informado dos cuidados pós-operatórios referentes ao procedimento cirúrgico e aconselhado a fazer bochechos com antibacterianos. A prescrição de medicação para o controlo da dor e antibioterapia pode ser necessária e deve ser planeada de acordo com o caso em questão. (Ruggiero et al., 2014; Anitua et al., 2016)

### III. DISCUSSÃO

Nos últimos anos têm sido publicados diversos estudos sobre sistemas autólogos de plasma ricos em fatores de crescimento (PRGF). (Anitua et al., 2004; Pal et al., 2017) Anitua et al. (1999) foram responsáveis por um dos primeiros estudos desenvolvidos sobre a cicatrização de alvéolos dentários recorrendo à medicina regenerativa. Este estudo consistia em de 20 indivíduos, divididos em dois grupos: grupo de controlo e grupo de estudo. No grupo de estudo foi possível observar uma cicatrização acelerada e bem estruturada ao nível dos tecidos moles e duros, enquanto que no grupo de controlo foi observada uma pequena quantidade de tecido conectivo e pouca quantidade de osso maturo. Este estudo pode relacionar-se com o estudo realizado por Célio-Mariano et al. (2012) que consistiu no estudo de 15 indivíduos com dentes molares inclusos bilaterais, aos quais foram extraídos estes dentes em que um dos alvéolos dentários recebeu PRGF. A remodelação óssea foi avaliada por recurso a medidas de densidade óssea tendo demonstrado uma remodelação acelerada nos alvéolos tratados com PRGF. Apesar das diferenças na densidade óssea serem insignificantes seis e sete meses após a extração dentária, a formação e remodelação óssea revelaram-se muito maiores nos primeiros três meses após extração com a aplicação do PRGF. (Pal et al., 2017)

Num estudo conduzido por Gürbüz et al. (2010), não foram encontradas diferenças significativas na cicatrização de alvéolos dentários com ou sem PRGF ao recorrer-se ao estudo por cintigrafia óssea. Os autores justificam os resultados pelas diferenças obtidas na contagem de plaquetas e quantidade de factores de crescimento consequentes do protocolo de preparação dos concentrados de plasma. Os autores concluem também neste estudo que o efeito do PRGF na cicatrização dos tecidos é dose-dependente e que soluções com números muito elevados de plaquetas podem ter um efeito inibitório sobre a remodelação óssea pela estimulação da formação de osteoclastos. (Pal et al., 2017)

Num estudo conduzido por Curi et al. (2011) foram avaliados 25 pacientes com osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMAB) em que o tratamento conservador não foi suficiente para tratar a doença. Estes pacientes foram tratados com cirurgia ressectiva e aplicação de PRGF, dos quais 20 pacientes manifestaram completa cicatrização dos tecidos 36 meses após cirurgia. Neste estudo,

concluiu-se que o tratamento combinado de cirurgia ressectiva com PRGF em pacientes com OMAB é eficaz na maioria dos pacientes e que deve ser considerado como uma alternativa de tratamento em casos avançados da patologia. Lee et al. (2007) revelaram resultados semelhantes quanto à eficácia do PRGF na remodelação óssea e cicatrização dos tecidos. (Pal et al., 2017)

#### IV. CONCLUSÃO

O tratamento cirúrgico da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMAB) conjugado com a aplicação de soluções de sistemas autólogos de plasma ricos em fatores de crescimento (PRGF) é um tema que exige mais estudos científicos que reforcem o benefício deste método de tratamento.

Através da análise dos artigos científicos selecionados, foi possível expor o benefício dos sistemas autólogos de plasma ricos em fatores de crescimento (PRGF) na melhoria da eficácia e rapidez dos processos de remodelação, regeneração e cicatrização dos tecidos ósseos e moles. Desta forma, foi possível relacionar as características destes concentrados com os objetivos que se pretendem alcançar com o tratamento cirúrgico da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMAB).

O estudo dos dois diferentes protocolos clínicos de preparação dos concentrados do sistema Endoret<sup>®</sup> (prgf<sup>®</sup>) (BTI Biotechnology Institute, S.L.) permitiu reforçar que o novo protocolo apresentado por Anitua et al. (2016) revela uma melhoria significativa face ao protocolo anterior do autor; apresentando-o como método de escolha na preparação do PRGF em clínicas médico-dentárias.

Em suma, com a realização desta revisão bibliográfica, foi possível concluir que os sistemas autólogos de plasma ricos em fatores de crescimento (PRGF) são benéficos como método preventivo em extrações dentária em pacientes a fazer terapia com bifosfonatos e como método complementar ao tratamento cirúrgico de estádios 2 e 3 de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMAB) ou em casos em que o tratamento conservador não foi suficiente para tratar a patologia e apresenta-se o protocolo de 2016 do sistema Endoret<sup>®</sup> (prgf<sup>®</sup>) (BTI Biotechnology Institute, S.L.) como uma opção de procedimento clínico a adoptar.

## V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alzoman, H. (2012). Prevalence of jaw osteonecrosis among patients receiving bisphosphonates in Riyadh. *King Saud University Journal of Dental Sciences*, 2, pp. 29-32.
- Anitua, E. *et al.* (2004). PRGF (Plasma Rich Growth Factors), *Dental Dialogue*, 3, pp. 1-15.
- Anitua, E. *et al.* (2016). Implementation of a more physiological plasma rich in growth factor (PRGF) protocol: Anticoagulant removal and reduction in activator concentration, *Platelets – Taylor & Francis*, 27(5), pp. 459-466.
- Brozoski, M. A. *et al.* (2012). Osteonecrose maxilar associada ao uso de bifosfonatos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(2), pp. 260-270.
- Cano-Durán, J. A. *et al.* (2017). Medication-Related osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). Casereportand Update, *Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 16(5), pp. 72-77.
- Ehrenfest, D. *et al.* (2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives, *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 4(1), pp. 3-9.
- Fioravanti, C. *et al.* (2016). Autologous blood preparations rich in platelets, fibrin and growth factors, *Oral Implantology*, 8(4), pp. 96-113.
- Goodwin, J. S. *et al.* (2017). Risk of Jaw Osteonecrosis After Intravenous Bisphosphonates in Cancer Patients and Patients Without Cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(1), pp. 106-113.
- Ikeda, T. *et al.* (2015). Successful treatment of Biphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: New strategies for the treatment of BRONJ, *Bone*, 73, pp. 217-222.

Kiran, N. K., Mukunda, K. S. e Tilak Raj, T. N. (2011). Platelet concentrates: a promising innovation in dentistry, *Journal of Dental Sciences and Research*, 2(1), pp. 50-61.

Kumar, K. *et al.* (2013). A Prospective Study Involving the Use of Platelet Rich Plasma in Enhancing the Uptake of Bone Grafts in the Oral and Maxillofacial Region, *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 12(4), pp. 387-394.

Lee, L. *et al.* (2014). Clinical treatment outcomes for 40 patients with bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of the Formosan Medical Association*, 113, pp. 166-172.

Lopes, I. *et al.* (2009). Osteonecrose da Mandíbula Associada ao uso de Bifosfonatos: uma patologia secundária grave, *Arquivos de Medicina*, 23(5): 181-5

Meira, H. C. *et al.* (2013). Mandibular osteonecrosis associated with bisphosphonate use after implant placement: case report, *Dental Press*, 7(2), pp. 107-114.

Morrison, A. *et al.* (2015). Osteonecrosis of the Jaw: An Update for Dentists. [Em linha]. Disponível em <<http://jcda.ca/article/f19>>. [Consultado em 01/12/2017].

Pal, U. S. *et al.* (2012). Platelet-rich growth factor in oral and maxillofacial surgery, *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 3(2), pp.118-123.

Prakash, S. e Thakur, A. (2011). Platelet concentrates: past, present and future, *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 10(1), pp. 45-49.

Rasmusson, L. e Abtahi, J. (2014). Biphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors and Treatment. [Em linha]. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/471035>>. [Consultado em 01/12/2017].

Ribeiro, G. H. *et al.* (2017). Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. [Em linha]. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.008>>. [Consultado em 01/12/2017].

Rodriguez-Lozano, F. J. e Oñate-Sánchez R. E. (2016). Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 21 (5), pp. 595-600.

Ruggiero, S. L. *et al.* (2014). American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update, *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 72, pp. 1938-1956.

Villarroel-Dorrego, M. *et al.* (2017). Estudio de apoptosis y adhesión intercelular en mucosa oral de pacientes con osteonecrosis inducida por bifosfonatos. [Em linha]. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.10.002>>. [Consultado em 01/12/2017].

Zanata, A. *et al.* (2014). Osteonecrose mandibular associada ao uso de bifosfonatos de sódio em paciente com mieloma múltiplo, *Revista Portuguesa de Estomatologia. Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 55(2), pp. 115-120.