

Artigo de Relato de Caso
Case Report Article

Uso de fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) como tratamento adjuvante da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (Omam): série de casos

Use of fibrin rich in platelets and leukocytes (L-PRF) as adjuvant treatment for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ): case series

Vivian Palata Viola¹
Raquel D'Aquino Garcia Caminha¹
Karina Gabryella Maringonda Vicente¹
Cássia Maria Fischer Rubira¹
Paulo Sérgio da Silva Santos¹

Autor para correspondência:

Vivian Palata Viola
Rua Paulo Carvalho, 150 – Jardim Universitário
CEP 14784472 – Barretos – SP – Brasil
E-mail: vivianpviola@usp.br

¹ Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo – Bauru – SP – Brasil.

Data de recebimento: 19 ago. 2022. Data de aceite: 3 nov. 2022.

Palavras-chave:
osteonecrose; fibrina
rica em plaquetas;
cirurgia bucal.

Resumo

Introdução: A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (Omam) é uma complicação resultante da terapia com medicamentos antirreabsortivos e/ou antiangiogênicos, sendo considerada grave e de difícil controle e até o momento não apresenta tratamento estabelecido como padrão ouro. Sendo assim, novas abordagens estão sendo relatadas e o manejo cirúrgico associado ao uso dos concentrados plaquetários, como a fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF), representa uma opção com bons resultados. **Objetivo:** Relatar uma série de três casos de Omam tratados com L-PRF. **Material e métodos:** Este estudo relata uma série de três casos de Omam que foram desencadeados por extrações dentárias e espontaneamente em dois pacientes que faziam uso de alendronato

(VO) e um paciente que fazia uso de pazopanibe, sendo submetidos a abordagem cirúrgica associada ao uso do LPRF. **Resultados:** O seguimento pós-operatório (média de 21 meses) revelou o fechamento completo da Omam em todos os casos, com ausência de novos sinais clínicos ou imaginológicos de osteonecrose. **Conclusão:** Baseando-se nos achados da literatura e na experiência relatada nesta série de casos, a abordagem cirúrgica associada a membrana de L-PRF é uma opção promissora na abordagem da Omam (estágio 2).

Keywords:

osteonecrosis; platelet-rich fibrin; oral surgery.

Abstract

Introduction: Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a complication resulting from antiresorptive and/or antiangiogenic drug therapy. Therefore, new approaches are being reported, and surgical management associated with the use of platelet concentrates, such as leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF), represents an option with good results. **Objective:** To report a series of 3 cases of MRONJ treated with L-PRF. **Material and methods:** This study reports a series of three cases of MRONJ that were triggered by dental extractions and spontaneously in 2 patients taking alendronate (VO) and 1 patient taking pazopanib, undergoing surgical approach associated with the use of L-PRF. **Results:** Postoperative follow-up (mean of 21 months) revealed complete closure of the MRONJ in all cases with no new clinical or imaging signs of osteonecrosis. **Conclusion:** Based on the findings in the literature and the experience reported in this case series, we can state that the surgical approach associated with L-PRF membrane is a promising option in the approach of MRONJ (stage 2).

Introdução

Segundo a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), a osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (Omam) é definida como uma área de osso exposto na região maxilofacial que não apresenta sinais de cicatrização num período maior que 8 semanas em pacientes que utilizam ou utilizaram medicamentos antirreabsortivos ou antiangiogênicos, sem histórico de irradiação na região de cabeça e pescoço e/ou sinais de doença metastática nos maxilares [1, 4, 7, 10, 11, 15, 16]. Descrita pela primeira vez por Marx em 2003, mesmo sendo uma condição impactante na qualidade de vida dos que manifestam a Omam, ainda não possui um tratamento padrão ouro estabelecido. Atualmente o objetivo principal do seu manejo é a estabilização do quadro mediante controle da dor, da infecção local e impedir a progressão da doença [1, 9, 10, 13, 15, 16].

Vários estudos recomendam abordagens conservadoras para o manejo da Omam, que consistem no tratamento sistêmico com antibióticos,

uso de enxaguante bucal antimicrobiano e desbridamento mínimo do osso necrótico [2, 5, 7, 12-15]. Além desse tipo de tratamento, a abordagem cirúrgica também é sugerida nos casos dos estadiamentos mais avançados e inclui a remoção do osso necrótico até que se encontre margens ósseas normais. Tal abordagem tem apresentado resultados satisfatórios, com taxas de cura em até 85% dos casos [5, 10, 15]. Uma alternativa empregada atualmente tem sido a combinação de diferentes abordagens terapêuticas como: oxigenação hiperbárica, hormônio da paratireoide (teriparatida), fotobiomodulação com *laser* de baixa potência, ozonioterapia, cirurgia guiada por fluorescência e associação dos concentrados plaquetários em conjunto com a abordagem cirúrgica; dos estudos analisados, esta última é a que apresenta maior potencial de sucesso [5].

A fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) é um concentrado de plaquetas de segunda geração, desenvolvido no início dos anos 2000 por Choukroun *et al.*, que é obtido mediante

centrifugação do sangue do próprio indivíduo sem a necessidade de adição de nenhum componente químico. As membranas de L-PRF, por sua alta densidade de fibras de fibrina, apresentam uma alta resistência aos estresses mecânicos frequentes na cavidade oral, além de apresentar dissolução lenta, o que permite a liberação progressiva de citocinas e fatores de crescimento endoteliais vasculares (VEGF), atuando na regulação imunológica [1, 2, 4, 6, 7, 9, 15]. Sahin *et al.* [13], Valente *et al.* [16], Maluf *et al.* [9] e Kim *et al.* [7] são exemplos de autores que expuseram na literatura bons resultados com a associação das membranas de L-PRF ao desbridamento cirúrgico. Além disso, novas pesquisas realizadas apontam que a variedade de fatores de crescimento é ainda maior do que o esperado, como mostra o estudo *in vitro* de Hermina-Nogueira *et al.* [6], porém é necessário que mais autores exponham seus resultados para que este seja definido como um tratamento eficaz.

Com base nas evidências promissoras de sucesso com a utilização de L-PRF no tratamento da Omam, este estudo tem como objetivo relatar o manejo dessa condição em três pacientes utilizando a associação de sequestrectomia do osso necrótico e o uso de membranas de fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF), além de realizar uma breve revisão bibliográfica.

Material e métodos

Três pacientes com Omam foram tratados com sequestrectomia, curetagem do osso necrótico e preenchimento da loja cirúrgica com L-PRF em nossa instituição no período de novembro de 2018 a junho

de 2021 (os dados dos pacientes são apresentados na tabela I). A amostra foi composta por duas mulheres e um homem, com idade mínima de 59 e máxima de 84 anos, sendo a idade média de 71,5 anos. Destes, dois pacientes (50%) fizeram uso de alendronato (AL) via oral, um para tratamento de artrite e o outro de osteoporose. Um dos pacientes possuía o diagnóstico de carcinoma de células renais metastático, tendo realizado tratamento oncológico com pazopanibe. Todos os pacientes apresentavam sintomatologia dolorosa e sinais clínicos de exposição óssea (classificação grau 2 segundo a proposta da AAOMS, 2022). Extração dentária foi o fator desencadeante da Omam em dois casos e um caso teve surgimento espontâneo, ou seja, sem causa aparente. Dos três casos relatados, dois ocorreram em mandíbula, sendo a região mais acometida entre os casos.

Aos três prescreveu-se antibiótico previamente ao procedimento cirúrgico, sendo amoxicilina o medicamento de escolha. O procedimento cirúrgico foi realizado sob anestesia local, seguida de incisão e exposição do tecido necrótico, sequestrectomia, curetagem da região até a presença de tecido ósseo sangrante, preenchimento da loja cirúrgica com membranas de L-PRF e sutura com náilon 4.0. As membranas foram posicionadas dentro da cavidade com sua porção de células vermelhas em contato com o osso remanescente. O processo de fabricação das membranas de L-PRF foi feito com a coleta de 10 a 30 ml de sangue do próprio paciente em tubos de 10 ml (sem adição de agentes anticoagulantes), que foram imediatamente centrifugados a 2700 rpm por 12 min em centrífuga de processo LPRF (Sistema Intra-Lock®). Os dados referentes à cirurgia de L-PRF estão descritos na tabela II.

Tabela I - Características clínicas

Pacientes	Idade	Sexo	Doença de base	Medicamento	Local da Omam	Classificação (AAOMS 2014) ^{2, 11-12}	Sinais/sintomas	Fator desencadeante	Tempo após o uso do medicamento
1	59	M	Carcinoma de células renais	Pazopanibe	Rebordo alveolar da maxila esquerda	2	Dor, exposição óssea	Extração dentária	1 semana
2	84	F	Artrite	Alendronato	Rebordo alveolar da mandíbula região anterior	2	Dor, exposição óssea	Espontânea	-
3	72	F	Osteoporose	Alendronato	Rebordo alveolar da mandíbula posterior direita	2	Dor, exposição óssea	Extração dentária mandíbula e maxila	14 meses

Tabela II – Dados referentes à cirurgia

Pacientes	Antibiótico utilizado	Tempo para remoção de suturas	Recobrimento da exposição	Tempo de seguimento
1	Amoxicilina	7 dias	Sim	36 meses
2	Amoxicilina	9 dias	Sim	6 meses
3	Amoxicilina	14 dias	Sim	32 meses

Resultados

Todos os casos foram acompanhados após a abordagem cirúrgica e seguem em acompanhamento. Clinicamente, 100% dos casos apresentaram recobrimento da área exposta e os pacientes relataram ausência de sintomatologia dolorosa após o tratamento da área com a remoção cirúrgica do tecido necrótico associado à utilização de membranas de L-PRF.

Discussão

A Omam é uma complicação grave da terapia com antirreabsortivos e/ou antiangiogênicos, como por exemplo os bisfosfonatos, denosumabe e pazopanibe, usados para o tratamento de doenças ósseas, como a osteopenia e osteoporose, e metástases.

As drogas antirreabsortivas (bisfosfonatos e denosumabe) e antiangiogênicas (pazopanibe) são utilizadas para várias doenças ósseas como osteoporose, doença de Paget e doenças ósseas metastáticas. O mecanismo de ação dos bisfosfonatos baseia-se na inibição da diferenciação e função dos osteoclastos e aumento da apoptose, interferindo diretamente no processo de reabsorção e remodelação óssea. O denosumabe, um anticorpo monoclonal também com ação antirreabsortiva, atua nos precursores dos osteoclastos com a inibição do RANK-L, impedindo a formação, diferenciação e função dos osteoclastos [2, 4, 9, 12-14]. Os medicamentos antiangiogênicos têm como função evitar o processo de angiogênese e consequentemente impedir o crescimento tumoral e minimizar os riscos de metastização. A osteonecrose envolve diretamente os fatores relacionados ao suprimento vascular dos ossos, portanto, a diminuição da vascularização é considerada uma das principais hipóteses fisiopatológicas [12].

A Omam não tem ainda uma fisiopatologia totalmente elucidada, sendo assim, seu tratamento não possui um padrão estabelecido. Sabe-se que a remodelação óssea alterada ou a supressão excessiva da reabsorção óssea, a inibição da angiogênese induzida pelos medicamentos, associada a microtraumas constantes, a supressão da imunidade inata ou adquirida, deficiência de vitamina D, toxicidade nos tecidos moles e a presença de inflamação ou infecção são condições que estão associadas aos fatores desencadeantes [4, 5, 7, 9, 11, 12]. Fatores locais, como extrações dentárias, cirurgias periapicais e periodontais que envolvam tecido ósseo, traumas locais e procedimentos odontológicos realizados sem a cautela necessária nesse grupo de pacientes, também são facilitadores do desenvolvimento da Omam [10]. Esta série de casos reforça tal teoria, pois se observou que dois dos três casos descritos tiveram como possível fator desencadeante exodontias. A literatura afirma que a mandíbula é a região mais acometida, o que se pode notar também nos presentes casos, em que, de três descritos, dois acometem a mandíbula.

Diante de uma comorbidade tão complexa é extremamente importante focar na sua prevenção com correta triagem odontológica, adequação da saúde bucal, por meio de tratamento odontológico prévio à terapia com esses medicamentos, para que assim se reduza o risco do aparecimento de condições associadas ao desenvolvimento da Omam [12, 15, 16].

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos é classificada de acordo com os estádios de complicações com base em critérios clínicos e radiográficos [5, 9, 11, 12]. Seguindo esses critérios de avaliação, todos os casos relatados neste trabalho estão classificados como estágio 2, o que pode explicar o sucesso da abordagem com o uso de L-PRF, visto que não foram casos de extrema gravidade ou com grandes áreas de exposição e/ou fraturas ósseas.

O principal objetivo do tratamento da Omam é a estabilidade do quadro mediante controle da dor, da infecção, o que conseqüentemente impedirá a progressão da lesão, preservando assim a qualidade de vida dos pacientes. Assim como sua fisiopatologia não pode ser definida com apenas um fator, o tratamento também é considerado multifatorial [10, 11].

A associação dos concentrados plaquetários em conjunto com a abordagem cirúrgica mostrou uma taxa de sucesso que variou de 60 a 100% em um estudo em que diferentes modalidades terapêuticas foram avaliadas, evidenciando assim a eficácia dos concentrados plaquetários autólogos, e é possível associar esses resultados encontrados aos obtidos na presente série de casos [5].

O concentrado de plaquetas apresenta uma alta concentração de vários fatores de crescimento de proteínas, como por exemplo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), proteínas relacionadas à ativação plaquetária e citocinas. Todos esses fatores são importantes estimuladores e aceleradores da cicatrização e regeneração tecidual [2, 6, 7, 11].

Apresentada por Joseph Choukron em 2001, a fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF) é um concentrado de plaquetas de segunda geração obtida por meio da centrifugação de sangue total autólogo sem a necessidade de adição de nenhum componente anticoagulante. Atualmente a L-PRF é o concentrado de plaquetas mais utilizado, graças a sua fácil obtenção e segurança na utilização [2, 3, 7, 9, 11, 17].

Em comparação aos outros concentrados de plaquetas utilizados, a presença de leucócitos nesse tipo de membrana contribui para a presença de outras proteínas, o que o torna mais completo e complexo que os demais. A L-PRF tem como característica a liberação dos fatores de crescimento de maneira lenta e mais eficaz, tendo um papel importante na proliferação e diferenciação celular, estando envolvida também na neovascularização da região. Os leucócitos presentes nessa membrana atuam como agentes anti-infecciosos, na regulação imunológica e produção de VEGF. Portanto, pode-se afirmar que a L-PRF acelera a cicatrização de feridas epiteliais, promove a vascularização tecidual e multiplicação de fibroblastos e serve como arcabouço relevante no apoio ao crescimento e diferenciação osteoblástica [1, 6-9, 10, 12].

Duas revisões da literatura [2, 4] mostraram que o uso de L-PRF associado ao desbridamento cirúrgico apresentou influência expressiva na cicatrização completa das feridas e na resolução dos casos e chegaram à conclusão de que se trata

de um método seguro, rápido e eficaz para o tratamento da Omam.

Vários relatos de autores que utilizaram o tratamento cirúrgico e o uso de L-PRF estão descritos na literatura com bons índices de sucesso. É o caso de Sahin *et al.* [13] com o relato de um caso; Valente *et al.* [16], que em um estudo envolvendo 14 pacientes com exposição óssea tratados com cirurgia e L-PRF obtiveram um índice de sucesso total de 73,3%; Maluf *et al.* [9], que obtiveram 100% de sucesso no tratamento de dois casos; e Kim *et al.* [7], que alcançaram 77% de sucesso no tratamento de 34 pacientes.

Existem também pesquisas e relatos de autores que empregaram membranas de L-PRF associadas a outros meios de tratamento, como descrevem Bouland *et al.* [1], que recorreram à terapia combinada utilizando a abordagem cirúrgica associada ao uso de L-PRF e fração vascular estromal de tecido adiposo, obtendo sucesso em seus dois casos descritos; e Tenore *et al.* [15], que, em um estudo comparativo entre três grupos com diferentes abordagens para o tratamento da Omam, conseguiram os melhores resultados no grupo tratado com L-PRF após o desbridamento cirúrgico associado a fotobiomodulação com *laser* de baixa potência, em que todos os pacientes desse referido grupo apresentaram cicatrização completa da região.

Alguns acreditam que as L-PRFs, mesmo com suas altas concentrações de fatores de crescimento, não apresentam proteínas morfogenéticas ósseas (BMP), as quais, por causa de seu grande potencial de osteoindução, realizariam um efeito de reversão no osso suprimido por remodelação em Omams. Park *et al.* [11] propuseram a adição da proteína morfogenética óssea-2 (BMP-2) às membranas de L-PRF para o tratamento da Omam. Os resultados encontrados revelam que essa associação é realmente benéfica, tendo encontrado resultados de 96,7% de sucesso para pacientes tratados com BMP-2 e L-PRF. Porém o estudo de análise e descrição das proteínas presentes no secretoma das membranas de L-PRF evidencia a presença da proteína BMP-7, que está associada ao processo de formação óssea ectópica [6]. No referido estudo os autores também relatam a possibilidade de novos fatores serem encontrados na L-PRF. Sendo assim, não poderíamos dizer que tal tipo de concentrado apresenta um número ainda maior de fatores de crescimento do que realmente se afirmava, afinidade com as mais diversas linhagens celulares do que pensamos e que poderá revelar um número ainda maior de meios de utilização?

Conclusão

Esta série de três casos apresentada, embora limitada, confirma que a combinação do desbridamento cirúrgico com utilização de membranas de L-PRF como tratamento dos pacientes com osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos mostrou ser um método de fácil execução e, por tratar-se de um enxerto autólogo, sem contraindicações. As membranas de L-PRF apresentam benefícios graças à sua grande concentração de importantes fatores de crescimento envolvidos na reparação de diferentes tecidos. São necessárias ainda mais análises histológicas sobre o mecanismo de ação da L-PRF e seus benefícios a diferentes tipos de células, além de estudos com amostras mais amplas, a fim de se obter uma melhor compreensão sobre a atuação desse tipo de concentrado plaquetário.

Referências

1. Bouland C, Meuleman N, Widelec J, Keiani-Mothlah K, Voisin C, Lagneaux L et al. Case reports medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) treated with uncultured stromal vascular fraction and L-PRF. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2021 Apr;122(2):212-8.
2. Cano-Durán JA, Peña-Cardelles JF, Ortega-Concepción D, Rodríguez VMP, Garcia-Riart M, López-Quiles J. The role of leukocyte rich and platelet rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *J Clin Exp Dent.* 2017 Aug 1;9(8):e1051-e1059.
3. Dragonas P, Katsaros T, Avila-Ortiz G, Chambrone L, Schiavo JH, Palaiologou A. Effects of leukocyte-platelet rich fibrin (L-PRF) in different intraoral bone grafting procedures: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Feb;48(2):250-62.
4. Faria MF, Cabral ELS, Castro WRS, Florentino DRM, Costa Junior JF, Souza RP et al. Fibrin rich in leukocytes and platelets (L-PRF) and bisphosphonate-induced osteonecrosis: we need to advertise now. *IJTSRD.* 2019; 3(3):2456-70.
5. Govaerts D, Piccarta F, Ockermana A, Coropciucu R, Politisa C, Jacobsa R. Adjuvant therapies for MRONJ: a systematic review. *Bone.* 2020 Dec;141:115676.
6. Hermida-Nogueira L, Barrachina MN, Morán L, Bravo S, Diz P, Garcia A et al. Deciphering the secretome of leukocyte-platelet rich fibrin: towards a better understanding of its wound healing properties. *Scientific Reports.* 2020;10:14571.
7. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leukocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Nov;52(9):854-9.
8. Knapen M, Gheldof D, Drion P, Layrolle P, Rompen E, Lambert F. Effect of leukocyte-and-platelet-rich fibrin (L-PRF) on bone regeneration: a study in rabbits. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015 Jan;17(Suppl 1):e143-52.
9. Maluf G, Caldas RJ, Santos PSS. The use of leukocyte-and platelet-rich fibrin (LPRF) in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Jan;76(1):88-96.
10. Maluf G, De Pinho MC, Da Cunha SRB, Santos PSS, Fregnani ER. Surgery combined with LPRF in Denosumab osteonecrosis of the jaw: case report. *Braz Dent J.* 2016 27(3):353-8.
11. 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 Jun;75(6):1176-84.
12. Ruggiero SL, Dodson TBD, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position papers on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2022 Update.
13. Sahin O, Aliyev T, Tatar B. Leukocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) for the treatment of medication relate osteonecrosis of the jaw (MRONJ) with long term follow-up. *Biomed J Sci & Tech Res.* 2018 Feb;2(2):2511-3.
14. Sahin O, Odabas O, Ekmekcioglu C. Ultrasonic Piezoelectric bone surgery combined with leukocyte and platelet-rich fibrin and pedicled buccal fat pad flap in denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniofac Surg.* 2019 Jul;30(5):e434-e436.

15. Tenore G, Zimbalatti A, Rocchetti F, Graniero F, Gaglioti D, Mohsen A. Management of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) using leukocyte-and-platelet-rich fibrin (L-PRF) and photobiomodulation: a retrospective study. *J Clin Med V.* 2020;9(11):3505.
16. Valente NA, Chatelain S, Alfonsi F, Mortellaro C, Barone A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: the use of leukocyte-platelet rich fibrin as an adjunct in the treatment. *J Craniofac Surg.* 2019 Jun;30(4):1095-101.
17. Wang Z, Mudala M, Sun Y, Liu Y, Wang J, Wang Y et al. The effects of leukocyte-platelet rich fibrin (L-PRF) on suppression of the expressions of the pro inflammatory cytokines and proliferation of Schwann Cell and neurotrophic factors. *Scientific Reports.* 2020 Feb 12;10(1):2421.