

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

GUILHERME SIMPIONE

**Uso do L-PRF como adjuvante no tratamento da osteonecrose dos
maxilares por medicamentos: *revisão sistemática***

BAURU

2021

GUILHERME SIMPIONE

**Uso do L-PRF como adjuvante no tratamento da osteonecrose dos
maxilares por medicamentos: *revisão sistemática***

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Estomatologia, Radiologia e Imaginologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

BAURU

2021

Simpione, Guilherme

Uso do L-PRF como adjuvante no tratamento da osteonecrose dos maxilares por medicamentos: *revisão sistemática* / Guilherme Simpione. -- Bauru, 2021.

71 p.: il.; 31 cm.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura: _____

Data: 01/12/2021



Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia de Bauru

**Assistência Técnica Acadêmica
Serviço de Pós-Graduação**

FOLHA DE APROVAÇÃO

Dissertação apresentada e defendida por
GUILHERME SIMPIONE
e aprovada pela Comissão Julgadora
em 21 de janeiro de 2022.

Prof. Dr. **VICTOR TIEGHI NETO**
HCB

Prof. Dr. **VALTUIR BARBOSA FELIX**
UFAL

Prof.^a Dr.^a **IZABEL REGINA FISCHER RUBIRA DE BULLEN**
FOB-USP

Prof. Dr. **PAULO SERGIO DA SILVA SANTOS**
Presidente da Banca
FOB - USP

Prof.^a Dr.^a **Izabel Regina Fischer Rubira de Bullen**
Presidente da Comissão de Pós-Graduação

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por sempre ser meu alicerce em minhas escolhas, a meus pais Maria de Lourdes Giraldi Simpione e Gisvaldo Aparecido Simpione, ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos, que sempre acreditou no meu potencial e me aconselhou e a todos que de alguma maneira me ajudaram a chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a **Deus** e a **Nossa Senhora Aparecida**, por tudo que sou e que consegui em toda minha vida até aqui, sempre me amparando em momentos de dificuldade e me mostrando o caminho para vencer as batalhas da melhor maneira possível. Quero agradecer meus pais, **Gisvaldo Aparecido Simpione** e **Maria de Lourdes Giraldi Simpione**, que não tiveram a oportunidade de estudar quando jovens, porém nunca mediram esforços para eu ter esta oportunidade e me dar o suporte financeiro e emocional necessário. Quero agradecer aos familiares que sempre me apoiaram e incentivaram a estudar, principalmente ao meu avô materno, **José Giraldi**, que estará presente para sempre em minha memória e meu coração, que me aconselhava desde criança a sempre fazer as coisas com vontade e procurar ser o melhor possível no que eu estava fazendo.

Agradeço a minha namorada **Isabela Câmera Messias Bueno**, que apesar de muitas vezes discordarmos em opiniões e situações, e acredito que tudo seja para um crescimento pessoal, sempre me apoiou e me deu todo o carinho em horas que estava vulnerável.

Agradeço a todos os professores que percorreram esta trajetória educacional, desde criança até os dias atuais, e em especial ao **Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos**, que no meio acadêmico foi muito mais que um professor e orientador, muitas vezes dando conselhos que um pai dá ao seu filho, e me sentia assim, um filho acadêmico, dentro de uma família que é o Departamento de Estomatologia – FOB USP, ao qual sempre vou ser grato a todos os professores que passaram e incansavelmente transmitiam seus conhecimentos a nós, **José Humberto Damante, Izabel Regina Fischer Rubira Bullen, Cássia Maria Fischer Rubira, Ana Lúcia Alvares Capelloza**. Agradeço imensamente a Departamento de Cirurgia – FOB USP, em especial ao **Prof. Dr. Eduardo Santana** a qual desde a graduação me ensinou técnicas cirúrgicas e juntamente ao meu orientador, durante o mestrado, me auxiliaram em e resolveram um problema difícil que meu pai apresentou.

Agradeço a todos os colaboradores que de alguma maneira me ajudaram e se tornaram verdadeiros amigos, em especial Aos funcionários do Departamento, **Alexandre, Fernanda, Roberto, Marco, Luciana, Josieli e Andreia**, e funcionários do Centro de Pesquisa Clínica (CPC), **Anderson, Sueli, Poliana e Marcelo**.

Agradeço aos colegas de pós-graduação, **Raquel, Dayanne, Aneliza, Gabriel, Gabriela, Tamires, Patrícia, Reyna, Brena, Aloizio, Natália, Rogério Caldas, Gustavo, Verônica, Mariela** e peço desculpas se esqueci de alguém.

Aos funcionários do Hospital Estadual de Bauru, que por um período do mestrado estive presente aprendendo a vivência diária da Odontologia Hospitalar.

Agradeço a todos os demais que conviveram comigo durante este período de pós-graduação e colaboraram para o meu crescimento pessoal e profissional.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** – Código de Financiamento 001.

EPÍGRAFE

“ Mas em todas estas coisas somos mais que vencedores,
por meio daquele que nos amou. ”

- Romanos 8:37

Uso do L-PRF como adjuvante no tratamento da osteonecrose dos maxilares por medicamentos: *revisão sistemática*

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos foi descrita inicialmente em 2003, porém até hoje não se tem um protocolo estabelecido para o seu tratamento, porém o objetivo das intervenções é manter a qualidade de vida dos indivíduos e sobretudo diminuir a chance de infecções e recidivas. Desde a descoberta até os dias atuais surgiram novas técnicas que auxiliam no tratamento destes indivíduos e dentre elas está o uso do L-PRF como adjuvante no tratamento cirúrgico, que é um concentrado plaquetário rico em fibrina, leucócitos e fatores de crescimento que ajudam no processo de reparo dos tecidos moles. O objetivo deste estudo foi observar a eficácia do uso do L-PRF no tratamento cirúrgico da OMAM e assim, demonstrar cientificamente se pode ser uma alternativa no tratamento de pacientes com essa condição. A presente revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA e o protocolo para esta revisão sistemática foi registrado no PROSPERO (CRD42021273730). Foram realizadas buscas nas bases de dados online: PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, BVS, Cochane Library e nas bases de dados da literatura cinza: OpenGrey, ProQuest, IBICT/BDTD e Google Scholar, sendo coletados trabalhos até o período de setembro de 2021. Um total de 488 publicações, após os critérios de inclusão e posterior triagem de títulos e resumo, 475 artigos foram excluídos e 13 artigos foram selecionados para leitura completa. Outros 7 foram excluídos devido à incompatibilidade do tipo de estudo e não possuía texto completo para leitura. Ao final, 6 trabalhos preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para o trabalho. Apesar de poucos estudos na literatura para ter um embasamento com um elevado grau de evidência científica, e pontos que precisam ser melhorados em trabalhos futuros sobre esse tema, pode-se afirmar que o uso do L-PRF como adjuvante no tratamento cirúrgico da OMAM é uma boa opção terapêutica, para um problema que compromete gravemente a qualidade de vida dos pacientes, devido ao seu custo benefício, facilidade na obtenção e a taxa de sucesso dos trabalhos apresentados.

Palavras-chave: Osteonecrose, Fibrina Rica em Plaquetas, Cirurgia Bucal

ABSTRACT

Use of L-PRF as an adjuvant in the treatment of osteonecrosis of the jaw by medication: systematic review

Drug-associated osteonecrosis of the jaws was initially described in 2003, but until today there is no established protocol for its treatment, but the objective of interventions is to maintain the quality of life of individuals and, above all, reduce the chance of infections and recurrences. Since the discovery until the present day, new techniques have emerged that help in the treatment of these individuals and among them is the use of L-PRF as an adjuvant in surgical treatment, which is a platelet concentrate rich in fibrin, leukocytes and growth factors that help in the soft tissue repair process. The aim of this study was to observe the effectiveness of using L-PRF in the surgical treatment of OMAM and thus scientifically demonstrate whether it can be an alternative in the treatment of patients with this condition. This systematic review was conducted in accordance with PRISMA guidelines and the protocol for this systematic review was registered in PROSPERO (CRD42021273730). Searches were carried out in online databases: PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, BVS, Cochane Library and in gray literature databases: OpenGrey, ProQuest, IBICT/BDTD and Google Scholar, with work being collected up to the period of September 2021. A total of 488 publications, after the inclusion criteria and subsequent screening of titles and abstract, 475 articles were excluded and 13 articles were selected for full reading. Another 7 were excluded due to incompatibility of the type of study and did not have the full text for reading. In the end, 6 works met the inclusion criteria and were selected for the work. Despite the few studies in the literature to have a basis with a high degree of scientific evidence, and points that need to be improved in future works on this topic, it can be stated that the use of L-PRF as an adjuvant in the surgical treatment of OMAM is one is a good therapeutic option for a problem that seriously compromises the quality of life of patients, due to its cost-effectiveness, ease of obtaining and the success rate of the studies presented.

Key words: Osteonecrosis, Platelet-Rich Fibrin, Oral Surgery

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Fluxograma da seleção de artigos.....43

FIGURA 2. Frequência e porcentagem de remissão total da OMAM.....44

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Estadiamento da OMAM.....	27
TABELA 2. Identificação dos estudos.....	37
TABELA 3. Detalhamento das informações dos estudos.....	37
TABELA 4. Escala de avaliação de qualidade dos estudos de Coorte - Newcastle/Ottawa.....	38
TABELA 5. Lista de verificação de avaliação crítica para estudos randomizados controlados – Joanna Briggs Institute.....	38

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
CA	Câncer
EGF	Fator de crescimento epitelial
FGF	Fator de crescimento fibroblástico
FOB	Faculdade de Odontologia de Bauru
IGF	Fator de crescimento semelhante a insulina
L-PRF	Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos
min	Minuto
OMAB	Osteonecrose dos Maxilares Associado a Bisfosfonatos
OMAM	Osteonecrose dos Maxilares Associado a Medicamentos
PDGF	Fator de crescimento derivado da plaqueta
PECO	Participantes, Exposição, Controle e Resultado
PRISMA	Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyzes
rpm	Rotação Por Minuto
TGF	Fator de crescimento transformado alfa e beta
USP	Universidade de São Paulo
VEGF	Fator de crescimento endotélio vascular

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	25
2.	PREPOSIÇÃO.....	29
3.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
3.1	Registro e protocolo.....	35
3.2	Critérios de elegibilidade.....	35
3.2.1	Critérios de inclusão.....	35
3.2.2	Critérios de exclusão.....	35
3.3	Fontes de informações.....	35
3.4	Estratégia de busca.....	36
3.5	Seleção dos estudos.....	36
3.6	Extração de dados.....	36
3.7	Risco de viés em cada estudo.....	38
3.8	Resumo dos Resultados.....	39
3.9	Risco de viés entre os estudos.....	39
4.	RESULTADOS.....	41
5.	DISCUSSÃO.....	45
6.	CONCLUSÃO.....	49
	REFERÊNCIAS.....	53
	ANEXOS.....	59

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares foi descrita inicialmente por Marx em 2003 (MARX, 2003), mas hoje já é reconhecida como um efeito colateral de algumas drogas utilizadas em pacientes com osteoporose, câncer e metástases ósseas, doença de Paget entre outras. Inicialmente a osteonecrose dos maxilares era somente designado a classe dos bisfosfonatos e denominava-se Osteonecrose dos Maxilares relacionada a Bisfosfonatos (OMAB), porém com o passar dos anos e a observação dessa complicação em pacientes que utilizavam outras classes de medicamentos, como os antirreabsortivos e antiangiogênicos, fez a AAOMS alterar a nomenclatura para Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (OMAM). Para realizar o diagnóstico de OMAM o indivíduo deve apresentar as seguintes características: tratamento atual ou já realizados com bisfosfonatos, antirreabsortivos ou antiangiogênicos, exposição óssea presente em boca por mais de 8 semanas, sem histórico de radioterapia em região de cabeça e pescoço (RUGGIERO e colab., 2014).

Não se tem uma causa específica da OMAM, porém parece estar relacionada ao tempo de tratamento utilizando esses medicamentos, doses acumuladas e via de administração, sendo a incidência diretamente proporcional as doses e ao tempo de tratamento (BEDOGNI e colab., 2011). OMAM desenvolve-se na grande maioria das vezes após procedimentos odontológicos invasivos como: extrações dentárias, curetagem periodontal, instalação de implantes dentários, porém, pacientes com Doença Periodontal possuem maior chance de desenvolver OMAM (RUGGIERO e colab., 2014). Essa condição pode ser diagnosticada e estadiada dependendo das características clínicas presentes observado na Tabela 1.

Tabela 1. Estadiamento da OMAM

Estágio	Sintomas
Risco	Nenhum osso exposto / necrótico aparente em pacientes que foram tratados com antirreabsortivo ou agentes antiangiogênicos.
Estágio 0	Achados e sintomas clínicos inespecíficos, como dor na mandíbula ou osteosclerose, mas nenhuma evidência clínica de osso exposto.
Estágio 1	Osso exposto, necrótico ou fístula que chega ao osso sem sintomas ou evidência de infecção.
Estágio 2	Osso exposto, necrótico ou fístula que chega ao osso, associado a infecção, dor e eritema em as regiões do osso exposto, drenagem purulenta também pode estar presente.
Estágio 3	Osso exposto, necrótico ou fístula que chega ao osso em pacientes com dor, infecção e uma ou mais características: fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oral antral / oro nasal ou osteólise estendendo-se até a borda inferior ou assoalho do seio da face.

Não existe um protocolo de tratamento específico, porém, dependendo do quadro clínico do indivíduo e o estadiamento da lesão, uma equipe multidisciplinar deve tomar a decisão na realização de procedimentos conservadores ou invasivos para o tratamento da OMAM (RUGGIERO, 2015). A AAOMS descreve um tratamento mais conservador em estágios iniciais (1 e 2) como uso de antimicrobianos, como a clorexidina 0,12%, debridamento, antibiótico sistêmico e controle da dor com medicamentos, porém em estágios mais avançados há a necessidade de intervenção cirúrgica para remoção do osso necrótico e fechamento da exposição para evitar infecções e complicações. Contudo a cirurgia nem sempre é bem-sucedida, devido à complexidade do quadro clínico de alguns indivíduos, criando uma área que precisa de células imunológicas para combater infecções e realizar a cicatrização, porém a vascularização não é suficiente devido aos medicamentos, assim, a utilização de produtos que auxiliam nessa etapa podem trazer muitos benefícios e inclusive acelerar o processo de reparo, como é o caso do L-PRF (KATSARELIS e colab., 2015; M. DOHAN EHRENFEST e colab., 2012).

O L-PRF é um concentrado plaquetário que possui em sua composição altas concentrações de Plaquetas, Leucócitos e consequentemente fatores de crescimento e citocinas que modulam o processo de reparo e cicatrização (KANG e colab., 2011). Esse composto foi publicado por Chockrun em 2000, denominado L-PRF, o qual é um concentrado plaquetário de 2ª geração (CHOCKUN e colab., 2000; DOHAN e colab., 2006) e as substâncias que estão presentes no são: fator de crescimento derivado da plaqueta (PDGF), fator de crescimento transformado alfa e beta (TGF), fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento semelhante a insulina (IGF), fator de crescimento epitelial (EGF) e fator de crescimento endotélio vascular (VEGF0) (DOHAN e colab., 2006; ISOBE e colab., 2017).

No protocolo de produção do L-PRF não está presente a trombina bovina ou anticoagulantes, como alguns outros compostos produzidos a partir do sangue dos indivíduos e utilizado nas áreas da saúde. O sangue do indivíduo é capturado e colocado em um tubo de ensaio e centrifugado por 10 min a 3000rpm, e após a finalização é necessário esperar 20min para a maturação do L-PRF (CHOCKUN e colab., 2000; DOHAN e colab., 2006). Dentre as vantagens da utilização deste concentrado plaquetário é a biocompatibilidade, sendo um composto produzido a partir do próprio sangue do indivíduo, simplicidade de preparo, baixo custo e a não utilização de substâncias externas para o preparo, o que diminui a chance de infecção e contaminação (CASTRO e colab., 2019; DOHAN EHRENFEST e colab., 2009; EHRENFEST, 2010; PAPER e colab., 2015).

2. PREPOSIÇÃO

2. PREPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho é observar a eficácia do uso do L-PRF no tratamento cirúrgico da OMAM e assim, demonstrar cientificamente se pode ser uma alternativa no tratamento de pacientes com essa condição.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyzes) guidelines (PAGE e colab., 2021). Todos os estudos selecionados responderam a seguinte questão segundo a estratégia PECO: Qual a eficácia do uso de L-PRF como coadjuvante no tratamento cirúrgico da osteonecrose medicamentosa dos maxilares? Os participantes (P) eram indivíduos com osteonecrose dos maxilares por medicamentos; A exposição (E) era o uso do L-PRF como adjuvante no tratamento cirúrgico; O controle (C) não se aplicava; O resultado (O) é a eficácia.

3.1 Registro e protocolo

O protocolo para esta revisão sistemática foi registrado no PROSPERO (CRD42021273730) e está disponível na íntegra no site: www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/.

3.2 Critérios de elegibilidade

3.2.1 Critérios de inclusão

Esta revisão sistemática incluiu estudo que avaliaram a eficácia da resolução dos casos cirúrgicos de OMAM utilizando como adjuvante o L-PRF durante a cirurgia. Os critérios de inclusão para os estudos nesta revisão foram:

Estudos que envolveram indivíduos com osteonecrose de mandíbula causada por medicamentos que realizaram tratamento cirúrgico associado apenas ao uso de L-PRF.

Estudos que realizam a cirurgia para retirada de osso necrótico, sequestro ósseo e estimulação de sangramento e uso de L-PRF para auxiliar na cicatrização ou fechamento do osso exposto.

3.2.2 Critérios de exclusão

Artigos de revisão, relatos de caso ou série de casos e estudos que tenham indivíduos com osteonecrose de mandíbula causada por medicamentos que realizaram outros tratamentos que não o somente o cirúrgico associado ao L-PRF, tais como: Fotobiomodulação, Oxigenação Hiperbárica, Terapia a Laser de Baixo Nível, Ozônio, Cirurgia Guiada por Fluorescência, Teriparatida, Lactoferrina Bovina

3.3 Fontes de informações

Estratégias de busca individual e detalhada foram realizadas para cada um dos seguintes bancos de dados eletrônicos: PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, BVS, Cochane Library. A literatura cinzenta também foi incluída na lista de referências de estudos relevantes e nas

seguintes bases de dados: OpenGrey, ProQuest, IBICT/BDTD e Google Scholar. A estratégia de busca foi realizada até setembro de 2021.

3.4 Estratégia de busca

Palavras chaves apropriadas e títulos de assuntos médicos (MeSH terms) foram selecionados e combinados utilizando operadores booleanos (AND / OR). Não houve restrição de ano para a publicação. Os termos “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw”, “Angiogenesis Inhibitors”, “Platelet-Rich Fibrin” e “Jaw” e suas traduções em Português e Espanhol para a BVS, IBICT/BDTD e Google Scholar onde foram combinadas e adaptadas para uso nessas bases de dados bibliográficas segundo os critérios específicos de cada base. As estratégias de pesquisa utilizada em cada base de dados encontra-se no Anexo 1.

O software de gerenciamento de referências EndNote Web (<http://www.myendnoteweb.com>) foi usado para coletar e salvar os registros, bem como para remover quaisquer artigos duplicados.

3.5 Seleção dos Estudos

A identificação dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores (G.S. e G.M.D.V) divididos em duas fases, sendo a primeira fase a leitura de título e resumo de cada trabalho e a segunda fase dos itens selecionados foi realizada a leitura completa dos trabalhos. As divergências durante as seleções dos estudos foram resolvidas por um terceiro revisor (P.S.S.S).

3.6 Extração de dados

As seguintes informações foram coletadas dos estudos e tabuladas na Tabela 2: Primeiro autor; País; Ano de publicação; Número de participantes; Sexo e idade média; Título; Tipo de estudo. Outras informações dos estudos foram coletadas tabuladas na Tabela 3: Autor; Tipo de Bisfosfonatos/ Antirreabsortivos; Estadiamento da OMAM; Doenças de Base; Antibiótico pré e pós-operatório; Locais das lesões; Taxa de sucesso; Taxa de recidiva de OMAM pós cirurgias; Tempo de acompanhamento dos pacientes.

Conforme os processos de calibração, os dados extraídos de cada estudo foram analisados e classificados pelos mesmo dois examinadores independentes (G.S. e G.M.D.V). Qualquer desacordo em qualquer etapa foi resolvido pelo o terceiro revisor (P.S.S.S). Foram somente considerados dados fornecidos nos artigos.

Tabela 2. Identificação dos estudos

Autor	País	Ano	Nº de participantes	Sexo e idade média	Tipo do estudo
Dincă (DINCĂ e colab., 2014)	Romênia	2014	10	6 mulheres e 4 homens 59 ± 15 anos	Coorte Retrospectivo
Giudice. A (GIUDICE e colab., 2018)	Itália	2018	Grupo do L-PRF: Total: 24	10 mulheres e 14 homens 74.7 ± 6.5 anos	Estudo Clínico Randomizado
Kim, J.W. (KIM e colab., 2014)	Coreia do Sul	2014	34	34 mulheres 71 anos	Coorte Prospectivo
Nørholt, S.E. (NØRHOLT; HARTLEV, 2016)	Dinamarca	2016	15	11 mulheres 4 homens 68,5 anos	Coorte Prospectivo
Valente (VALENTE e colab., 2019)	Suiça	2019	15	9 mulheres e 6 homens 64 anos	Coorte Retrospectivo
Zelinka, J. (ZELINKA e colab., 2021)	República Tcheca	2021	40	24 mulheres e 16 homens, 69 anos	Coorte Prospectivo

Tabela 3. Detalhamento das informações dos estudos

Autor Ano	Medicação	Estad. MRONJ	Doenças de Base	Antibiótico pré e pós operatório	Locais das lesões	Taxa de sucesso	Taxa de recidiva de MRONJ pós cirurgias	Tempo de acompanhamento
Dincă 2014 (15)	Zolendronato: 7 Ibandronato: 3	2 (10 pessoas)	CA* Mama: 3 CA Próstata: 3 CA Intestino: 1 CA Rim: 1 Mieloma múltiplo: 2	Clindamicina oral (0,9g ao dia) por 10 dias.	Mandíbula: 7 Maxila: 3	100%	0%	1 mês
Giudice 2018 (16)	Zolendronato: 14 Alendronato: 5 Denosumab: 5	2 (14 pessoas) 3 (10 pessoas)	CA Próstata: 10 CA Mama: 5 CA de Rim: 3 CA de Pulmão: 1 Osteoporose: 5	Amoxicilina (1 gr 12/12h) Metronidazol (250mg 8/8h) Ambos por 10 dias e iniciado 3 dias antes da cirurgia, e alérgicos a penicilina receberam Clindamicina (600mg 8/8h)	Mandíbula: 18 Maxila: 2 Mandíbula e Maxila : 4	95,8%	4,2%	T1: 1 mês T2: 6 meses T3: 12 meses
Kim 2014 (17)	Zolendronato: 3 Pamidronato: 4 Risedronato: 8 Alendronato: 19	1 (7 pessoas) 2 (21 pessoas) 3 (6 pessoas)	Osteoporose: 32 Metástase Óssea: 2	Cefalosporina de 3ª geração via intravenosa (1gr 12/12h) Ceftriaxona 2g diluída em 1L de solução salina para irrigação local pós cirurgia.	Mandíbula: 27 Maxila: 7	77%	23%	6 meses
Nørholt, 2016 (18)	Zolendronato: 4 Pamidronato: 1 Ibandronato: 1 Alendronato: 5 Denosumab: 4	2 (13 pessoas) 3 (2 pessoas)	Osteoporose: 7 CA Mama: 4 CA Rim: 2 CA Próstata: 1 Mieloma múltiplo: 1	Penicilina (2 mUI) e Metronidazol (1gr) no Pré operatório. Penicilina (1 mUI) 6/6h por 28 dias e Metronidazol (0,5gr) 12/12h por 5 dias ou Clindamicina (600 mg) 8/8h no caso de alergia a Penicilina.	Mandíbula: 11 Maxila: 3 Mandíbula e Maxila: 1	93%	7%	7 a 20 meses
Valente 2019 (19)	Zolendronato: 5 Ibandronato: 3 Alendronato: 3 Denosumab: 4	0 (1 pessoa) 1 (4 pessoas) 2 (9 pessoas) 3 (1 pessoa)	Osteoporose: 8 CA Próstata: 3 CA Mama: 2 Mieloma múltiplo: 1 Melanoma: 1	Amoxicilina (2 ou 3 gr ao dia) ou Clindamicina (900 ou 1200mg ao dia) ou Ciprofloxacino (500mg ao dia)	Mandíbula: 9 Maxila: 6	73,3%	26,7%	42 meses
Zelinka, 2021 (20)	Bisfosfonatos: 10 Denosumab: 13 Bifosfonato + Denosumab: 17	0 (1 pessoa) 1 (3 pessoas) 2 (21 pessoas) 3 (15 pessoas)	CA Renal: 2 CA de Pâncreas: 1 CA de Pulmão: 3 CA de Próstata: 14 CA de Mama: 12 CA Mama/Linfoma: 1 Mieloma múltiplo: 1 Osteoporose: 6	Amoxicilina + Clavulanato (875mg + 125mg) 2 vezes ao dia iniciado 2 dias antes da cirurgia. ou Clindamicina (300mg) 3 vezes ao dia , iniciado 2 dias antes da cirurgia.	Mandíbula: 25 Maxila: 15	85%	15%	12 meses

3.7 Risco de viés em cada estudo

A qualidade metodológica da precisão dos estudos foi avaliada utilizando duas ferramentas, a Escala de Avaliação de Qualidade dos Estudos – Newcastle/Ottawa, para estudos do tipo Coorte, que consiste em 9 pontos que devem ser selecionados ou não em cada artigo, dando um valor entre 0 e 9 na Tabela 4.

Tabela 4. Escala de avaliação de qualidade dos estudos de Coorte -Newcastle/Ottawa

Autor/Ano	Seleção				Comparação		Resultado	
Dincă, 2014 (15)	*	*	*	*			*	*
Kim, 2014 (17)	*	*	*	*			*	*
Nørholt, 2016 (18)	*	*	*	*			*	*
Valente, 2019 (19)	*	*	*	*			*	*
Zelinka., 2021 (20)	*	*	*	*			*	*

No estudo clínico randomizados foi utilizado a Lista de Verificação de Avaliação Crítica para Estudos Randomizados Controlados – Joanna Briggs Institute, sendo realizado 13 perguntas com 4 respostas distintas para cada estudo, presente na Tabela 5.

Tabela 5. Lista de verificação de avaliação crítica para estudos randomizados controlados – Joanna Briggs Institute

Auto/ano	Perguntas	Sim	Não	Obscuro	NA
Giudice, 2018 (GIUDICE e colab., 2018)	1. A verdadeira randomização foi usada para designar os participantes aos grupos de tratamento?	X			
	2. A alocação para grupos de tratamento foi ocultada?		X		
	3. Os grupos de tratamento eram semelhantes na linha de base?	X			
	4. Os participantes eram cegos quanto à atribuição do tratamento?	X			
	5. Os que administravam o tratamento estavam cegos para a atribuição do tratamento?	X			
	6. Os avaliadores de resultados estavam cegos para a atribuição do tratamento?			X	
	7. Os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica, exceto pela intervenção de interesse?	X			
	8. O acompanhamento foi completo e, em caso negativo, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento foram adequadamente descritas e analisadas?	X			
	9. Os participantes foram analisados nos grupos para os quais foram randomizados?	X			
	10. Os resultados foram medidos da mesma forma para os grupos de tratamento?	X			

11. Os resultados foram medidos de forma confiável?	X	
12. Foi usada uma análise estatística apropriada?	X	
13. O desenho do estudo foi apropriado, e quaisquer desvios do desenho RCT padrão (randomização individual, grupos paralelos) foram levados em consideração na condução e análise do estudo?		X

Dois revisores (G.S. e G.M.D.V) avaliaram independentemente cada estudo em termos de risco de viés e discrepâncias foram resolvidas por um terceiro revisor (P.S.S.S).

3.8 Resumo dos resultados

Uma síntese narrativa dos dados dos resultados incluídos no presente estudo foi realizada. Foi realizada a metanálise com o software Comprehensive Meta Analysis versão 2.2 (Biostat Inc., 14 North Dean Street Englewood, NJ 07631, USA) dos dados obtidos do sucesso do tratamento proposto a ser avaliado nessa revisão.

3.9 Risco de viés entre os estudos

A heterogeneidade entre os estudos foi analisada por meio de comparação apropriada dos participantes do estudo, a metodologia utilizada pelos estudos e a apreciação dos resultados.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

As buscas iniciais no PubMed, Embase, Web of Science, Scopus, BVS, Cochane Library, OpenGrey, ProQuest, IBICT/BDTD e Google Scholar identificaram um total de 488 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e posterior triagem de títulos e resumo, 475 artigos foram excluídos e 13 artigos foram selecionados para leitura completa. Outros 7 foram excluídos devido a incompatibilidade do tipo de estudo e não possuía texto completo para leitura. Ao final, 6 trabalhos preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para o trabalho (Figura 1).

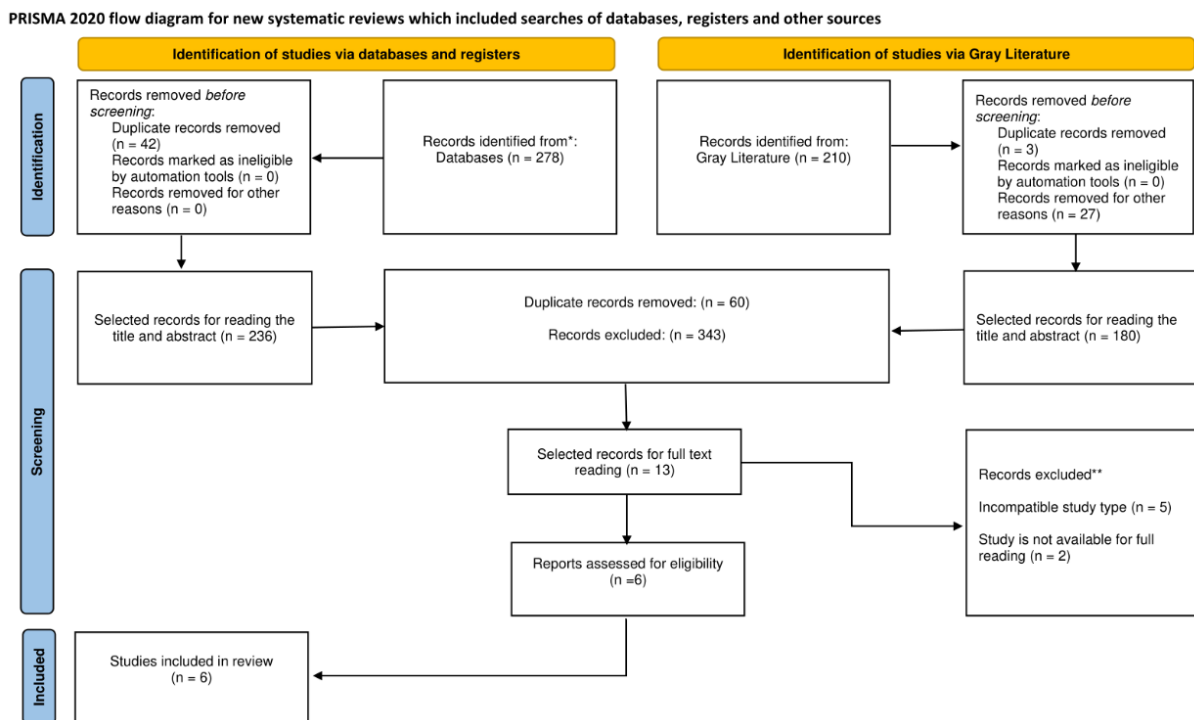


Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos

O número total de indivíduos presentes em todos os trabalhos foi 138, sendo 94 mulheres e 44 homens, com a média de idade total 67,7 anos. Foram encontradas 2 categorias de estudos, 1 Estudo Clínico Randomizado e 5 estudos tipo Coorte, sendo 2 retrospectivos e 3 prospectivos. Quanto ao tipo de medicamentos, 33 pacientes faziam uso de zolendronato, 7 de ibadronato, 32 de alendronato, 5 de pamidronato, 8 de risedronato, 26 de denosumab, 10 indivíduos utilizaram algum bifosfonato não especificado e 17 fizeram uso de denosumab junto a algum bifosfonato não especificado.

Quanto ao estadiamento e a localização das lesões de OMAM, dos 138 indivíduos, 2 apresentaram estadiamento 0, 14 apresentaram estadiamento 1, 88 apresentaram estadiamento 2 e 34 apresentaram estadiamento 3. Sendo que as lesões somente em mandíbula estavam presentes em 97 indivíduos, somente em maxila em 36 participante e lesões em maxila e mandíbula em 5 pessoas.

Outro ponto analisado foram as doenças de base dos indivíduos, sendo que dos 138 indivíduos, 58 (42%) apresentavam osteoporose e 80 (58%) apresentavam câncer, sendo 26 de câncer de mama, 31 de próstata, 1 de intestino, 8 de rim, 4 de pulmão, 1 de pâncreas, 1 melanoma, 1 de mama com linfoma, 5 com mieloma múltiplo e 2 definido como metástases ósseas.

A frequência e a porcentagem de sucesso estão presentes na Figura 2 e a partir da amostra foi realizada a metanálise, e a taxa de sucesso no tratamento, que condiz com a remissão total do quadro clínico da OMAM foi de 83,80% em pacientes que utilizaram o L-PRF como adjuvante no tratamento cirúrgico com um tempo de acompanhamento que varia de 1 a 42 meses, porém em todos os estudos a taxa de sucesso supera 73%.

Autor	Nº da amostra	Frequência de Sucesso	Porcentagem de Sucesso
<u>Dinca</u>	10	10/10	100
<u>Giudice</u>	24	23/24	95,8
Kim	34	26/34	77
<u>Norholt</u>	15	14/15	93
Valente	15	11/15	73,3
<u>Zelinka</u>	40	34/40	85

Figura 2. Frequência e porcentagem de remissão total da OMAM

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Desde o primeiro relato de OMAM, que anteriormente era denominado Osteonecrose dos Maxilares relacionado a Bisfosfonatos (OMAB) (MARX, 2003), em 2003 até os dias atuais não se tem um protocolo de tratamento estabelecido na literatura científica, no entanto, Allen e Ruggiero afirmam que os tratamentos devem ser para manter a qualidade de vida dos indivíduos acometidos por essa condição, prevenindo infecções, controle da dor e diminuir as chances do desenvolvimento de novas áreas de osteonecrose (ALLEN; RUGGIERO, 2014). Nesta revisão sistemática podemos observar que há poucos estudos realizados de maneira a elevar grau de evidência científica sobre o uso do L-PRF como adjuvante no tratamento cirúrgico da OMAM, contudo, pode-se observar altas taxas de sucesso, com remissão em na média de 73% dos casos (GIUDICE e colab., 2018; KIM e colab., 2014; NØRHOLT; HARTLEV, 2016; VALENTE e colab., 2019; ZELINKA e colab., 2021).

Segundo os dados obtidos nesta revisão, observa-se uma predominância do desenvolvimento de OMAM em indivíduos do sexo feminino, em um intervalo de idade entre 59 e 75 anos, aproximadamente, sendo relacionado diretamente com os casos e câncer mama, e os medicamentos utilizados nessa situação. Outro dado obtido foi que o uso do L-PRF como adjuvante no tratamento cirúrgico da OMAM é mais pesquisado no continente europeu e asiático, em relação ao resto do mundo, pois todos os trabalhos encontrados, que se encaixavam nos critérios de inclusão desta revisão sistemática, são originados destes continentes (GIUDICE e colab., 2018; KIM e colab., 2014; NØRHOLT; HARTLEV, 2016; VALENTE e colab., 2019; ZELINKA e colab., 2021).

Outro ponto a ser discutido é a alta taxa de participantes com o estadiamento 2 e 3, o que leva a acreditar na falta de acompanhamento odontológico dos indivíduos que utilizam bisfosfonatos, antirreabsortivos dentre outros medicamentos que tem como efeito colateral o desenvolvimento de OMAM. Quanto mais elevado o estadiamento, pior o prognóstico do indivíduo, sendo necessário o uso de terapias complementares ao cirúrgico, como o uso do L-PRF, que está em foco nesta revisão, para diminuir as chances de piora do quadro e reincidência das lesões (JARDIM CALDAS e colab., 2021). Quanto a localização das lesões, observa-se uma grande incidência na mandíbula, mas isso se justifica pela ação dos bisfosfonatos e antirreabsortivos, que diminuem a vascularização periférica reduzindo a formação de vasos sanguíneos, a mandíbula sendo um osso menos vascularizado, se comparado a maxila,

apresenta maiores índices de desenvolvimento de OMAM (GKOUVERIS e colab., 2020; PAPADOPOULOU e colab., 2020).

O L-PRF possui propriedades que auxiliam no processo de cicatrização, como fatores de crescimento, plaquetas, rede de fibrina e leucócitos, e além disso o custo para confecção dos concentrados plaquetários é baixo, necessita de uma centrifuga e um kit de coleta e um profissional habilitado para realizar a venopunção. Dentre as técnicas, a mais utilizada e difundida é a de Chockun (CHOCKUN e colab., 2000), contudo nos dias atuais há uma diversidade de marcas comerciais de centrifugas e assim há a necessidade de seguir os protocolos estabelecidos pelas marcas, pois alguns fatores alteram as propriedades do L-PRF e as empresas realizam estudos para compensar essas alterações e ao final entregar ao profissional e ao paciente um protocolo de produção de L-PRF, compatível com a centrifuga, de alta qualidade (DOHAN EHRENFEST e colab., 2018; FUJIOKA-KOBAYASHI e colab., 2021).

Assim, foi observado deficiências de fatores primordiais nos estudos encontrados na literatura, como por exemplo a falta de informações sobre a quantidade de membranas utilizadas nos leitos cirúrgicos, posicionamento da membrana adaptada ao leito cirúrgico, técnicas de processamento, tipos de fios e sutura utilizadas e tempo de reparo. Esses detalhes são imprescindíveis para futuras pesquisas sobre esse tema, pois auxiliaria na explicação que justifica a elevada taxa de sucesso do uso do L-PRF como adjuvante no tratamento cirúrgico da OMAM.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Portanto, observa-se que apesar de poucos estudos na literatura para ter um embasamento com um elevado grau de evidência científica, e pontos que precisam ser melhorados em trabalhos futuros sobre esse tema, pode-se afirmar que o uso do L-PRF como adjuvante no tratamento cirúrgico da OMAM é um a boa opção terapêutica, para um problema que compromete gravemente a qualidade de vida dos pacientes, devido ao seu custo benefício, facilidade na obtenção e a taxa de sucesso dos trabalhos apresentados.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ALLEN, Matthew R.; RUGGIERO, Salvatore L. A Review of Pharmaceutical Agents and Oral Bone Health: How Osteonecrosis of the Jaw Has Affected the Field. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, v. 29, n. 1, p. e45–e57, 2014.

BEDOGNI, Alberto e colab. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncology*, v. 47, n. 5, p. 420–424, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.02.024>>.

CASTRO, Ana e colab. Characterization of the Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin Block: Release of Growth Factors, Cellular Content, and Structure. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, v. 34, n. 4, p. 855–864, Jul 2019. Disponível em: <http://www.quintpub.com/journals/omi/abstract.php?iss2_id=1622&article_id=19160>.

CHOUKROUN, Joseph; ADDA, F; SCHOEFFLER, C; VERVELLE, A. Une opportunit  en paroiimplantologie: le PRF. *Implantodontie*, [S. l.], n. 42, p. 55-62, 1 jan. 2000.

DINCĂ, Octavian e colab. Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, v. 55, n. 3, p. 961–964, 2014.

DOHAN, David M. e colab. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v. 101, n. 3, p. e37–e44, Mar 2006. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S107921040500586X>>.

DOHAN EHRENFEST, David M. e colab. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun’s platelet-rich fibrin (PRF): A gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*, v. 27, n. 1, p. 63–69, 2009.

DOHAN EHRENFEST, David M. e colab. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*, v. 29, n. 2, p. 171–184, 17 Feb

2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293812>>.

EHRENFEST, David M Dohan. How to optimize the preparation of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF, Choukroun's technique) clots and membranes: Introducing the PRF Box. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v. 110, n. 3, p. 275–278, Set 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.05.048>>.

FUJIOKA-KOBAYASHI, Masako e colab. Histological comparison of Platelet rich fibrin clots prepared by fixed-angle versus horizontal centrifugation. *Platelets*, v. 32, n. 3, p. 413–419, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1754382>>.

GIUDICE, Amerigo e colab. 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, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.06.007>>.

GKOUVERIS, Ioannis e colab. HHS Public Access. n. 310, p. 234–245, 2020.

ISOBE, Kazushige e colab. Platelet-rich fibrin prepared from stored whole-blood samples. *International Journal of Implant Dentistry*, v. 3, n. 1, p. 6, 1 Dez 2017. Disponível em: <<http://journalimplantdent.springeropen.com/articles/10.1186/s40729-017-0068-4>>.

JARDIM CALDAS, Rogério e colab. Oral health condition in cancer patients under bisphosphonate therapy. *Supportive Care in Cancer*, v. 29, n. 12, p. 7687–7694, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00520-021-06362-y>>.

KANG, Young-ho e colab. Platelet-Rich Fibrin is a Bioscaffold and Reservoir of Growth Factors for Tissue Regeneration. v. 17, 2011.

KATSARELIS, H. e colab. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Dental Research*, v. 94, n. 4, p. 534–539, 2015.

KIM, Jin-Woo; KIM, Sun-Jong; KIM, Myung-Rae. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility

study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 52, n. 9, p. 854–859, Nov 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0266435614005221>>.

M. DOHAN EHRENFEST, David e colab. In Search of a Consensus Terminology in the Field of Platelet Concentrates for Surgical Use: Platelet-Rich Plasma (PRP), Platelet-Rich Fibrin (PRF), Fibrin Gel Polymerization and Leukocytes. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, v. 13, n. 7, p. 1131–1137, 2012.

MARX, Robert E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 61, n. 9, p. 1115–1117, Set 2003. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15426432.1979.10383302>>.

NØRHOLT, S. E.; HARTLEV, J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 45, n. 10, p. 1256–1260, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2016.04.010>>.

PAGE, Matthew J. e colab. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *International Journal of Surgery*, v. 88, p. 1–11, 2021.

PAPADOPOULOU, Erofilí e colab. The use of crevicular fluid to assess markers of inflammation and angiogenesis, IL-17 and VEGF, in patients with solid tumors receiving zoledronic acid and/or bevacizumab. *Supportive Care in Cancer*, v. 28, n. 1, p. 177–184, 2020.

PAPER, Review e colab. Journal of Oral Implantology Platelet rich fibrin in maxillary sinus augmentation : A systematic review Platelet rich fibrin in maxillary sinus augmentation : A systematic review Sherif Ali *, Saleh Ahmed Bakry **, Hesham Abd-Elhakam *** * Msc , assistant. *Journal of Oral Implantology*, v. 41, p. 746–53, 2015.

RUGGIERO, Salvatore L. e colab. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 72, n. 10, p. 1938–1956, 2014. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>>.

RUGGIERO, Salvatore L. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, v. 27, n. 4, p. 479–487, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.008>>.

VALENTE, Nicola Alberto e colab. Medication-related osteonecrosis of the jaw: The use of leukocyte-platelet-rich fibrin as an adjunct in the treatment. *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 30, n. 4, p. 1095–1101, 2019.

ZELINKA, Jiri e colab. 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, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.5507/bp.2020.023>>.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1 – Estratégias de busca nas plataformas

PUBMED

(“Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate Associated Osteonecrosis” OR “Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate Osteonecroses” OR “Bisphosphonate Osteonecrosis” OR “Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate-Associated Osteonecroses” OR “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis” OR “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw” OR “Osteonecroses, Bisphosphonate” OR “Osteonecroses, Bisphosphonate-Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Related” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Related” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Related” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Related” OR “Osteonecrosis, Bisphosphonate” OR “Osteonecrosis, Bisphosphonate-Associated” OR “BRONJ” OR “Angiogenesis Inhibitors” OR “Agents, Angiostatic” OR “Agents, Anti-Angiogenetic” OR “Agents, Antiangiogenic” OR “Angiogenesis Factor Inhibitors” OR “Angiogenetic Antagonists” OR “Angiogenetic Inhibitors” OR “Angiogenic Antagonists” OR “Angiogenic Inhibitors” OR “Angiostatic Agents” OR “Antagonists, Angiogenetic” OR “Antagonists, Angiogenic” OR “Anti Angiogenesis Effect” OR “Anti Angiogenesis Effects” OR “Anti Angiogenetic Agents” OR “Anti Angiogenic Drugs” OR “Anti-Angiogenesis Effect” OR “Anti-Angiogenesis Effects” OR “Anti-Angiogenetic Agents” OR “Anti-Angiogenic Drugs” OR “Antiangiogenesis Effect” OR “Antiangiogenesis Effects” OR “Antiangiogenic Agents” OR “Drugs, Anti-Angiogenic” OR “Effect, Anti-Angiogenesis” OR “Effect, Antiangiogenesis” OR “Effects, Anti-Angiogenesis” OR “Effects, Antiangiogenesis” OR “Factor Inhibitors, Angiogenesis” OR “Inhibitors, Angiogenesis” OR “Inhibitors,

Angiogenesis Factor” OR “Inhibitors, Angiogenetic” OR “Inhibitors, Angiogenic” OR “Inhibitors, Neovascularization” OR “Neovascularization Inhibitors” OR “Inhibitor, Angiogenesis” OR “Angiogenetic Antagonist” OR “Antagonist, Angiogenetic” OR “Angiogenetic Inhibitor” OR “Inhibitor, Angiogenetic” OR “Angiogenic Antagonist” OR “Antagonist, Angiogenic” OR “Angiogenic Inhibitor” OR “Inhibitor, Angiogenic” OR “Angiostatic Agent” OR “Agent, Angiostatic” OR “Anti-Angiogenetic Agent” OR “Agent, Anti-Angiogenetic” OR “Anti Angiogenetic Agent” OR “Anti-Angiogenic Drug” OR “Anti Angiogenic Drug” OR “Drug, Anti-Angiogenic” OR “Neovascularization Inhibitor” OR “Inhibitor, Neovascularization” OR “Antiangiogenic Agent” OR “Agent, Antiangiogenic” OR “Angiogenesis Factor Inhibitor” OR “Factor Inhibitor, Angiogenesis” OR “Inhibitor, Angiogenesis Factor”) AND (“Platelet-Rich Fibrin” OR “Fibrin, Platelet-Rich” OR “Leukocyte and Platelet Rich Fibrin” OR “Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin” OR “Platelet Rich Fibrin” OR “L-PRF”) AND (“Jaw” OR “Jaws” OR “Maxillary” OR “Mandible”)

EMBASE

(‘Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw’ OR ‘Bisphosphonate Associated Osteonecrosis’ OR ‘Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw’ OR ‘Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaws’ OR ‘Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaw’ OR ‘Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws’ OR ‘Bisphosphonate Osteonecroses’ OR ‘Bisphosphonate Osteonecrosis’ OR ‘Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw’ OR ‘Bisphosphonate-Associated Osteonecroses’ OR ‘Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis’ OR ‘Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws’ OR ‘Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw’ OR ‘Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws’ OR ‘Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw’ OR ‘Osteonecroses, Bisphosphonate’ OR ‘Osteonecroses, Bisphosphonate-Associated’ OR ‘Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Associated’ OR ‘Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Induced’ OR ‘Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Related’ OR ‘Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Associated’ OR ‘Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Induced’ OR ‘Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Related’ OR ‘Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Associated’ OR ‘Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Induced’ OR ‘Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Related’ OR ‘Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Associated’ OR ‘Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Induced’ OR ‘Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Related’ OR ‘Osteonecrosis, Bisphosphonate’ OR ‘Osteonecrosis, Bisphosphonate-Associated’ OR

‘BRONJ’ OR ‘**Angiogenesis Inhibitors**’ OR ‘Agents, Angiostatic’ OR ‘Agents, Anti-Angiogenic’ OR ‘Agents, Antiangiogenic’ OR ‘Angiogenesis Factor Inhibitors’ OR ‘Angiogenetic Antagonists’ OR ‘Angiogenetic Inhibitors’ OR ‘Angiogenic Antagonists’ OR ‘Angiogenic Inhibitors’ OR ‘Angiostatic Agents’ OR ‘Antagonists, Angiogenetic’ OR ‘Antagonists, Angiogenic’ OR ‘Anti Angiogenesis Effect’ OR ‘Anti Angiogenesis Effects’ OR ‘Anti Angiogenetic Agents’ OR ‘Anti Angiogenic Drugs’ OR ‘Anti-Angiogenesis Effect’ OR ‘Anti-Angiogenesis Effects’ OR ‘Anti-Angiogenetic Agents’ OR ‘Anti-Angiogenic Drugs’ OR ‘Antiangiogenesis Effect’ OR ‘Antiangiogenesis Effects’ OR ‘Antiangiogenic Agents’ OR ‘Drugs, Anti-Angiogenic’ OR ‘Effect, Anti-Angiogenesis’ OR ‘Effect, Antiangiogenesis’ OR ‘Effects, Anti-Angiogenesis’ OR ‘Effects, Antiangiogenesis’ OR ‘Factor Inhibitors, Angiogenesis’ OR ‘Inhibitors, Angiogenesis’ OR ‘Inhibitors, Angiogenesis Factor’ OR ‘Inhibitors, Angiogenetic’ OR ‘Inhibitors, Angiogenic’ OR ‘Inhibitors, Neovascularization’ OR ‘Neovascularization Inhibitors’ OR ‘Inhibitor, Angiogenesis’ OR ‘Angiogenetic Antagonist’ OR ‘Antagonist, Angiogenetic’ OR ‘Angiogenetic Inhibitor’ OR ‘Inhibitor, Angiogenetic’ OR ‘Angiogenic Antagonist’ OR ‘Antagonist, Angiogenic’ OR ‘Angiogenic Inhibitor’ OR ‘Inhibitor, Angiogenic’ OR ‘Angiostatic Agent’ OR ‘Agent, Angiostatic’ OR ‘Anti-Angiogenetic Agent’ OR ‘Agent, Anti-Angiogenetic’ OR ‘Anti Angiogenetic Agent’ OR ‘Anti-Angiogenic Drug’ OR ‘Anti Angiogenic Drug’ OR ‘Drug, Anti-Angiogenic’ OR ‘Neovascularization Inhibitor’ OR ‘Inhibitor, Neovascularization’ OR ‘Antiangiogenic Agent’ OR ‘Agent, Antiangiogenic’ OR ‘Angiogenesis Factor Inhibitor’ OR ‘Factor Inhibitor, Angiogenesis’ OR ‘Inhibitor, Angiogenesis Factor’) AND (‘**Platelet-Rich Fibrin**’ OR ‘Fibrin, Platelet-Rich’ OR ‘Leukocyte and Platelet Rich Fibrin’ OR ‘Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin’ OR ‘Platelet Rich Fibrin’ OR ‘L-PRF’) AND (‘**Jaw**’ OR ‘Jaws’ OR ‘Maxillary’ OR ‘Mandible’)

WOB OF SCIENCE

(Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw OR Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaw OR Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw OR Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws OR Osteonecrosis of the Jaw OR BRONJ) AND (Angiogenesis Inhibitors OR Agents, Angiostatic OR Agents, Anti-Angiogenic OR Agents, Antiangiogenic OR Angiogenesis Factor Inhibitors OR Angiogenetic Antagonists OR Antagonists, Angiogenetic OR Anti Angiogenesis Effect OR Anti-Angiogenic Drugs OR Inhibitors, Neovascularization) AND (Platelet-Rich Fibrin OR Leukocyte and

Platelet Rich Fibrin OR Platelet Rich Fibrin OR L-PRF) AND (Jaw OR Maxillary OR Mandible)

SCOPUS

(“Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate Associated Osteonecrosis” OR “Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate Osteonecroses” OR “Bisphosphonate Osteonecrosis” OR “Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate-Associated Osteonecroses” OR “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis” OR “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw” OR “Osteonecroses, Bisphosphonate” OR “Osteonecroses, Bisphosphonate-Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Related” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Related” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Related” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Related” OR “Osteonecrosis, Bisphosphonate” OR “Osteonecrosis, Bisphosphonate-Associated” OR “BRONJ” OR “Angiogenesis Inhibitors” OR “Agents, Angiostatic” OR “Agents, Anti-Angiogenic” OR “Agents, Antiangiogenic” OR “Angiogenesis Factor Inhibitors” OR “Angiogenetic Antagonists” OR “Angiogenetic Inhibitors” OR “Angiogenic Antagonists” OR “Angiogenic Inhibitors” OR “Angiostatic Agents” OR “Antagonists, Angiogenetic” OR “Antagonists, Angiogenic” OR “Anti Angiogenesis Effect” OR “Anti Angiogenesis Effects” OR “Anti Angiogenetic Agents” OR “Anti Angiogenic Drugs” OR “Anti-Angiogenesis Effect” OR “Anti-Angiogenesis Effects” OR “Anti-Angiogenetic Agents” OR “Anti-Angiogenic Drugs” OR “Antiangiogenesis Effect” OR “Antiangiogenesis Effects” OR “Antiangiogenic Agents” OR “Drugs, Anti-Angiogenic” OR “Effect, Anti-Angiogenesis” OR “Effect, Antiangiogenesis” OR “Effects, Anti-Angiogenesis” OR “Effects, Antiangiogenesis” OR

“Factor Inhibitors, Angiogenesis” OR “Inhibitors, Angiogenesis” OR “Inhibitors, Angiogenesis Factor” OR “Inhibitors, Angiogenetic” OR “Inhibitors, Angiogenic” OR “Inhibitors, Neovascularization” OR “Neovascularization Inhibitors” OR “Inhibitor, Angiogenesis” OR “Angiogenetic Antagonist” OR “Antagonist, Angiogenetic” OR “Angiogenetic Inhibitor” OR “Inhibitor, Angiogenetic” OR “Angiogenic Antagonist” OR “Antagonist, Angiogenic” OR “Angiogenic Inhibitor” OR “Inhibitor, Angiogenic” OR “Angiostatic Agent” OR “Agent, Angiostatic” OR “Anti-Angiogenetic Agent” OR “Agent, Anti-Angiogenetic” OR “Anti Angiogenetic Agent” OR “Anti-Angiogenetic Drug” OR “Anti Angiogenic Drug” OR “Drug, Anti-Angiogenic” OR “Neovascularization Inhibitor” OR “Inhibitor, Neovascularization” OR “Antiangiogenic Agent” OR “Agent, Antiangiogenic” OR “Angiogenesis Factor Inhibitor” OR “Factor Inhibitor, Angiogenesis” OR “Inhibitor, Angiogenesis Factor”) AND (“**Platelet-Rich Fibrin**” OR “Fibrin, Platelet-Rich” OR “Leukocyte and Platelet Rich Fibrin” OR “Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin” OR “Platelet Rich Fibrin” OR “L-PRF”) AND (“**Jaw**” OR “Jaws” OR “Maxillary” OR “Mandible”).

BVS/LILACS

(“**Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw**” OR “Bisphosphonate Associated Osteonecrosis” OR “Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate Osteonecroses” OR “Bisphosphonate Osteonecrosis” OR “Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate-Associated Osteonecroses” OR “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis” OR “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw” OR “Osteonecroses, Bisphosphonate” OR “Osteonecroses, Bisphosphonate-Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Related” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Related” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Related” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Related” OR

“Osteonecrosis, Bisphosphonate” OR “Osteonecrosis, Bisphosphonate-Associated” OR
 “BRONJ” OR **“Angiogenesis Inhibitors”** OR “Agents, Angiostatic” OR “Agents, Anti-
 Angiogenetic” OR “Agents, Antiangiogenic” OR “Angiogenesis Factor Inhibitors” OR
 “Angiogenetic Antagonists” OR “Angiogenetic Inhibitors” OR “Angiogenic Antagonists” OR
 “Angiogenic Inhibitors” OR “Angiostatic Agents” OR “Antagonists, Angiogenetic” OR
 “Antagonists, Angiogenic” OR “Anti Angiogenesis Effect” OR “Anti Angiogenesis Effects”
 OR “Anti Angiogenetic Agents” OR “Anti Angiogenic Drugs” OR “Anti-Angiogenesis Effect”
 OR “Anti-Angiogenesis Effects” OR “Anti-Angiogenetic Agents” OR “Anti-Angiogenic
 Drugs” OR “Antiangiogenesis Effect” OR “Antiangiogenesis Effects” OR “Antiangiogenic
 Agents” OR “Drugs, Anti-Angiogenic” OR “Effect, Anti-Angiogenesis” OR “Effect,
 Antiangiogenesis” OR “Effects, Anti-Angiogenesis” OR “Effects, Antiangiogenesis” OR
 “Factor Inhibitors, Angiogenesis” OR “Inhibitors, Angiogenesis” OR “Inhibitors,
 Angiogenesis Factor” OR “Inhibitors, Angiogenetic” OR “Inhibitors, Angiogenic” OR
 “Inhibitors, Neovascularization” OR “Neovascularization Inhibitors” OR “Inhibitor,
 Angiogenesis” OR “Angiogenetic Antagonist” OR “Antagonist, Angiogenetic” OR
 “Angiogenetic Inhibitor” OR “Inhibitor, Angiogenetic” OR “Angiogenic Antagonist” OR
 “Antagonist, Angiogenic” OR “Angiogenic Inhibitor” OR “Inhibitor, Angiogenic” OR
 “Angiostatic Agent” OR “Agent, Angiostatic” OR “Anti-Angiogenetic Agent” OR “Agent,
 Anti-Angiogenetic” OR “Anti Angiogenetic Agent” OR “Anti-Angiogenic Drug” OR “Anti
 Angiogenic Drug” OR “Drug, Anti-Angiogenic” OR “Neovascularization Inhibitor” OR
 “Inhibitor, Neovascularization” OR “Antiangiogenic Agent” OR “Agent, Antiangiogenic” OR
 “Angiogenesis Factor Inhibitor” OR “Factor Inhibitor, Angiogenesis” OR “Inhibitor,
 Angiogenesis Factor”) AND (**“Platelet-Rich Fibrin”** OR “Fibrin, Platelet-Rich” OR
 “Leukocyte and Platelet Rich Fibrin” OR “Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin” OR “Platelet
 Rich Fibrin” OR “L-PRF”) AND (**“Jaw”** OR “Jaws” OR “Maxillary” OR “Mandible”).

COCHANE

((Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw OR Bisphosphonate Induced
 Osteonecrosis of the Jaw OR Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw OR
 Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws OR Osteonecrosis of the Jaw OR
 BRONJ):ti,ab,kw AND ((Angiogenesis Inhibitors OR Agents, Angiostatic OR Agents, Anti-
 Angiogenetic OR Agents, Antiangiogenic OR Angiogenesis Factor Inhibitors OR Angiogenetic
 Antagonists OR Antagonists, Angiogenetic OR Anti Angiogenesis Effect OR Anti-Angiogenic
 Drugs OR Inhibitors, Neovascularization)):ti,ab,kw AND ((Platelet-Rich Fibrin OR Leukocyte

and Platelet Rich Fibrin OR Platelet Rich Fibrin OR L-PRF)):ti,ab,kw AND ((Jaw OR Maxillary OR Mandible)):ti,ab,kw

ESTRATÉGIA DE BUSCA EM PORTUGUÊS GOOGLE SCHOLAR

“Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos” OR “Osteonecrose Associada a Bifosfonatos” OR “Osteonecrose Associada a Bisfosfonatos” OR “Osteonecrose Associada a Difosfonatos” OR “Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos” OR “Osteonecrose Associada aos Difosfonatos” OR “Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Bifosfonatos” OR “Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Bisfosfonatos” OR “Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada aos Bifosfonatos” OR “Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada aos Bisfosfonatos” OR “Osteonecrose da Arcada Osseodentária por Bifosfonatos” OR “Osteonecrose da Arcada Osseodentária por Bisfosfonatos” OR “Osteonecrose da Arcada Osseodentária por Difosfonatos” OR “OMAB” OR **“Inibidores da Angiogênese”** OR “Agentes Angiostáticos” OR “Antagonistas Angiogênicos” OR “Drogas Antiangiogênicas” OR “Efeito Antiangiogênese” OR “Inibidor da Angiogênese” OR “Inibidor de Angiogênese” OR “Inibidores da Neovascularização” OR “Inibidores de Angiogênese”) AND (**“Fibrina Rica em Plaquetas”** OR “Fibrina Rica em Leucócitos e Plaquetas” OR “L-PRF”) AND (**“Arcada Osseodentária”** OR “Maxilares” OR “Maxila” OR “Mandíbula”)

ESTRATÉGIA DE BUSCA EM ESPANHOL GOOGLE SCHOLAR

“Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Difosfonatos” OR “Osteonecrosis Asociada a Bifosfonato” OR “Osteonecrosis Asociada a Bisfosfonatos” OR “Osteonecrosis Asociada a Difosfonatos” OR “Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Bifosfonato” OR “Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Bifosfonatos” OR “Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Bisfosfonato” OR “Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a Bisfosfonatos” OR “Osteonecrosis por Bifosfonato” OR “Osteonecrosis por Bifosfonatos” OR “Osteonecrosis por Bisfosfonatos” OR “Osteonecrosis por Difosfonato” OR “Osteonecrosis por Difosfonatos” OR “OMAB” OR “Inhibidores de la Angiogénesis” OR “Agentes Angiostáticos OR Antagonistas Angiogênicos” OR “Efecto Antiangiogenesis” OR “Inhibidor de la Angiogénesis” OR “Inhibidores de la Neurovascularización” OR “Medicamentos Antiangiogênicos”) AND (“Fibrina Rica en Plaquetas” OR “Fibrina Rica en Leucocitos y Plaquetas” OR “L-PRF”) AND (“Maxilares” OR “Arcada Oseodentaria” OR “Quijada” OR “Maxila” OR “Mandíbula”)

ESTRATÉGIA DE BUSCA EM INGLÊS GOOGLE SCHOLAR

Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw AND Platelet-Rich Fibrin AND Jaw AND Angiogenesis Inhibitors

ESTRATÉGIA DE BUSCA PROQUEST

(“Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate Associated Osteonecrosis” OR “Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate Osteonecroses” OR “Bisphosphonate Osteonecrosis” OR “Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate-Associated Osteonecroses” OR “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis” OR “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw” OR “Osteonecroses, Bisphosphonate” OR “Osteonecroses, Bisphosphonate-Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Related” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Related” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Related” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Related” OR “Osteonecrosis, Bisphosphonate” OR “Osteonecrosis, Bisphosphonate-Associated” OR “BRONJ” OR “Angiogenesis Inhibitors” OR “Agents, Angiostatic” OR “Agents, Anti-Angiogenetic” OR “Agents, Antiangiogenic” OR “Angiogenesis Factor Inhibitors” OR “Angiogenetic Antagonists” OR “Angiogenetic Inhibitors” OR “Angiogenic Antagonists” OR “Angiogenic Inhibitors” OR “Angiostatic Agents” OR “Antagonists, Angiogenetic” OR “Antagonists, Angiogenic” OR “Anti Angiogenesis Effect” OR “Anti Angiogenesis Effects” OR “Anti Angiogenetic Agents” OR “Anti Angiogenic Drugs” OR “Anti-Angiogenesis Effect” OR “Anti-Angiogenesis Effects” OR “Anti-Angiogenetic Agents” OR “Anti-Angiogenic Drugs” OR “Antiangiogenesis Effect” OR “Antiangiogenesis Effects” OR “Antiangiogenic Agents” OR “Drugs, Anti-Angiogenic” OR “Effect, Anti-Angiogenesis” OR “Effect, Antiangiogenesis” OR “Effects, Anti-Angiogenesis” OR “Effects, Antiangiogenesis” OR

“Factor Inhibitors, Angiogenesis” OR “Inhibitors, Angiogenesis” OR “Inhibitors, Angiogenesis Factor” OR “Inhibitors, Angiogenetic” OR “Inhibitors, Angiogenic” OR “Inhibitors, Neovascularization” OR “Neovascularization Inhibitors” OR “Inhibitor, Angiogenesis” OR “Angiogenetic Antagonist” OR “Antagonist, Angiogenetic” OR “Angiogenetic Inhibitor” OR “Inhibitor, Angiogenetic” OR “Angiogenic Antagonist” OR “Antagonist, Angiogenic” OR “Angiogenic Inhibitor” OR “Inhibitor, Angiogenic” OR “Angiostatic Agent” OR “Agent, Angiostatic” OR “Anti-Angiogenetic Agent” OR “Agent, Anti-Angiogenetic” OR “Anti Angiogenetic Agent” OR “Anti-Angiogenetic Drug” OR “Anti Angiogenic Drug” OR “Drug, Anti-Angiogenic” OR “Neovascularization Inhibitor” OR “Inhibitor, Neovascularization” OR “Antiangiogenic Agent” OR “Agent, Antiangiogenic” OR “Angiogenesis Factor Inhibitor” OR “Factor Inhibitor, Angiogenesis” OR “Inhibitor, Angiogenesis Factor”) AND (“**Platelet-Rich Fibrin**” OR “Fibrin, Platelet-Rich” OR “Leukocyte and Platelet Rich Fibrin” OR “Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin” OR “Platelet Rich Fibrin” OR “L-PRF”) AND (“**Jaw**” OR “Jaws” OR “Maxillary” OR “Mandible”)

ESTRATÉGIA DE BUSCA OPENGRAY

(“**Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw**” OR “Bisphosphonate Associated Osteonecrosis” OR “Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate Osteonecroses” OR “Bisphosphonate Osteonecrosis” OR “Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate-Associated Osteonecroses” OR “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis” OR “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw” OR “Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws” OR “Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw” OR “Osteonecroses, Bisphosphonate” OR “Osteonecroses, Bisphosphonate-Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Related” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate-Related” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate Related” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Associated” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Induced” OR “Osteonecrosis of the Jaws, Bisphosphonate-Related” OR

“Osteonecrosis, Bisphosphonate” OR “Osteonecrosis, Bisphosphonate-Associated” OR
 “BRONJ” OR **“Angiogenesis Inhibitors”** OR “Agents, Angiostatic” OR “Agents, Anti-
 Angiogenetic” OR “Agents, Antiangiogenic” OR “Angiogenesis Factor Inhibitors” OR
 “Angiogenetic Antagonists” OR “Angiogenetic Inhibitors” OR “Angiogenic Antagonists” OR
 “Angiogenic Inhibitors” OR “Angiostatic Agents” OR “Antagonists, Angiogenetic” OR
 “Antagonists, Angiogenic” OR “Anti Angiogenesis Effect” OR “Anti Angiogenesis Effects”
 OR “Anti Angiogenetic Agents” OR “Anti Angiogenic Drugs” OR “Anti-Angiogenesis Effect”
 OR “Anti-Angiogenesis Effects” OR “Anti-Angiogenetic Agents” OR “Anti-Angiogenic
 Drugs” OR “Antiangiogenesis Effect” OR “Antiangiogenesis Effects” OR “Antiangiogenic
 Agents” OR “Drugs, Anti-Angiogenic” OR “Effect, Anti-Angiogenesis” OR “Effect,
 Antiangiogenesis” OR “Effects, Anti-Angiogenesis” OR “Effects, Antiangiogenesis” OR
 “Factor Inhibitors, Angiogenesis” OR “Inhibitors, Angiogenesis” OR “Inhibitors,
 Angiogenesis Factor” OR “Inhibitors, Angiogenetic” OR “Inhibitors, Angiogenic” OR
 “Inhibitors, Neovascularization” OR “Neovascularization Inhibitors” OR “Inhibitor,
 Angiogenesis” OR “Angiogenetic Antagonist” OR “Antagonist, Angiogenetic” OR
 “Angiogenetic Inhibitor” OR “Inhibitor, Angiogenetic” OR “Angiogenic Antagonist” OR
 “Antagonist, Angiogenic” OR “Angiogenic Inhibitor” OR “Inhibitor, Angiogenic” OR
 “Angiostatic Agent” OR “Agent, Angiostatic” OR “Anti-Angiogenetic Agent” OR “Agent,
 Anti-Angiogenetic” OR “Anti Angiogenetic Agent” OR “Anti-Angiogenic Drug” OR “Anti
 Angiogenic Drug” OR “Drug, Anti-Angiogenic” OR “Neovascularization Inhibitor” OR
 “Inhibitor, Neovascularization” OR “Antiangiogenic Agent” OR “Agent, Antiangiogenic” OR
 “Angiogenesis Factor Inhibitor” OR “Factor Inhibitor, Angiogenesis” OR “Inhibitor,
 Angiogenesis Factor”) AND (**“Platelet-Rich Fibrin”** OR “Fibrin, Platelet-Rich” OR
 “Leukocyte and Platelet Rich Fibrin” OR “Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin” OR “Platelet
 Rich Fibrin” OR “L-PRF”) AND (**“Jaw”** OR “Jaws” OR “Maxillary” OR “Mandible”)

ESTRATÉGIA DE BUSCA IBICT/BDTD

(Todos os campos:Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos OR
 Osteonecrose Associada a Bifosfonatos OR Osteonecrose Associada a Bisfosfonatos OR
 Osteonecrose Associada a Difosfonatos OR Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos OR
 Osteonecrose Associada aos Bisfosfonatos OR Osteonecrose Associada aos Difosfonatos OR
 Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Bifosfonatos OR Osteonecrose da Arcada
 Osseodentária Associada a Bisfosfonatos OR Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada
 aos Bifosfonatos OR Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada aos Bisfosfonatos OR

Osteonecrose da Arcada Osseodentária por Bifosfonatos OR Osteonecrose da Arcada Osseodentária por Bisfosfonatos OR Osteonecrose da Arcada Osseodentária por Difosfonatos OR OMAB E Todos os campos:Inibidores da Angiogênese OR Agentes Angiostáticos OR Antagonistas Angiogênicos OR Drogas Antiangiogênicas OR Efeito Antiangiogênese OR Inibidor da Angiogênese OR Inibidor de Angiogênese OR Inibidores da Neovascularização OR Inibidores de Angiogênese E Todos os campos:Fibrina Rica em Plaquetas OR Fibrina Rica em Leucócitos e Plaquetas OR L-PR E Todos os campos:Arcada Osseodentária OR Maxilares OR Maxila OR Mandíbula)