



CURSO DE ODONTOLOGIA

MARIA LUIZA SILVA SODRÉ

INTERVENÇÃO ODONTOLÓGICA EM PACIENTES EM USO DE DROGAS

ANTIRREABSORTIVAS - uma revisão integrativa

DENTAL INTERVENTION IN PATIENTS USING ANTIRESORPTIVE DRUGS - an
integrative review

SALVADOR

2024.2

MARIA LUIZA SILVA SODRÉ

**INTERVENÇÃO ODONTOLÓGICA EM PACIENTES EM USO DE DROGAS
ANTIRREABSORPTIVAS - uma revisão integrativa**

**DENTAL INTERVENTION IN PATIENTS USING ANTIRESORPTIVE DRUGS - an
integrative review**

Artigo apresentado ao Curso de Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgião Dentista.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Thaís Feitosa
Leitão de Oliveira Gonzalez

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Emília
Santos Pereira Ramos

SALVADOR

2024.2

Dedico este trabalho aos meus pais que sempre me apoiaram e acreditaram em mim. Quero trazer orgulho e felicidades a vocês pelo resto da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, pela força e pela fé que me sustentaram ao longo de toda essa jornada acadêmica.

Agradeço imensamente à minha família, pelo apoio incondicional, pelas palavras de incentivo e por acreditarem em mim em todos os momentos. Vocês foram minha base e minha motivação para seguir em frente, mesmo diante dos desafios.

A minha orientadora, Prof^a Thaís Feitosa, expresso minha profunda gratidão pela paciência, pelo conhecimento transmitido e pela orientação constante, que foram essenciais para a realização deste trabalho. Sua dedicação e confiança foram determinantes para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

Aos colegas e amigos que compartilham comigo essa caminhada, agradeço pelas trocas de conhecimento, pelas conversas, risadas e pelo companheirismo que tornaram o percurso mais leve e enriquecedor. Cada um de vocês contribuiu de maneira única para esta conquista.

A todos os professores que, com seu ensino e dedicação, contribuíram para minha formação acadêmica, deixo aqui meu reconhecimento e gratidão.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte desta trajetória, que foi desafiadora, mas repleta de aprendizados e realizações.

RESUMO

As drogas antirreabsortivas (DARs), são fármacos que neutralizam a reabsorção óssea interferindo no seu metabolismo, com o objetivo de diminuir a remodelação óssea anormal e o aumento da reabsorção óssea. Dado o aumento do uso dessas drogas e a frequência de pacientes sob terapia antirreabsortiva em consultórios odontológicos, é crucial avaliar os efeitos colaterais relacionados a procedimentos odontológicos dentoalveolares, especialmente o risco de Osteonecrose Medicamentosa da Mandíbula (MRONJ). Este trabalho realizou uma revisão integrativa para buscar evidências sobre fatores como via de administração, dose, duração da terapia antirreabsortiva, comorbidades e hábitos associados, considerando a relação com procedimentos odontológicos, especialmente os que envolvem tecido ósseo. Somente artigos científicos de caráter experimental disponíveis nos bancos de dados eletrônicos *PubMed*, *Medline*, *Scielo*, *Cochrane* e *Bvsalud*, foram selecionados. O período de pesquisa bibliográfica compreendeu os meses de novembro de 2023 a abril de 2024. A amostra constituiu-se de 6 artigos publicados entre os anos 2019 e 2024. A osteonecrose medicamentosa é uma condição complexa com muitas questões ainda sem resposta. Embora existam estratégias terapêuticas e de manejo, elas não são totalmente eficazes para a prevenção. Devido ao tempo limitado de estudo e à frequência crescente na prática odontológica, é necessário mais suporte científico para garantir a segurança das intervenções dentoalveolares em pacientes com histórico de terapia antirreabsortiva, além de validar estratégias adjuvantes para minimizar o risco de osteonecrose.

PALAVRAS-CHAVE: Osteonecrose. Operações. Dentoalveolares. Revisão Integrativa. Implantes Dentários. Osteonecrose Medicamentosa.

ABSTRACT

Antiresorptive drugs (ARDs) are medications that counteract bone resorption by interfering with its metabolism, aiming to reduce abnormal bone remodeling and excessive bone resorption. Given the increased use of these drugs and the frequency of patients undergoing antiresorptive therapy in dental practices, it is crucial to evaluate the side effects related to dentoalveolar dental procedures, especially the risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). This study conducted an integrative review to seek evidence on factors such as route of administration, dosage, duration of antiresorptive therapy, comorbidities, and associated habits, considering their relationship to dental procedures, particularly those involving bone tissue. Only experimental scientific articles available in the electronic databases PubMed/Medline, Scielo, Cochrane, and Bvsalud were selected. The literature search period covered November 2023 to April 2024. The sample consisted of six articles published between 2019 and 2024. Medication-related osteonecrosis is a complex condition with many unresolved questions. Although therapeutic and management strategies exist, they are not fully effective in prevention. Due to the limited study period and the increasing frequency in dental practice, more scientific support is needed to ensure the safety of dentoalveolar interventions in patients with a history of antiresorptive therapy, in addition to validating adjuvant strategies to minimize the risk of osteonecrosis.

KEY-WORDS: Osteonecrosis. Rehabilitation. Dentoalveolar Operations. Integrative Review. Dental Implants. Medication-related Osteonecrosis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 METODOLOGIA	11
3 RESULTADOS	13
4 DISCUSSÃO	23
5 CONCLUSÕES	27
REFERÊNCIAS	
ANEXO A – TABELA DESCRITIVA	

1 INTRODUÇÃO

As drogas antirreabsortivas (DARs), são fármacos que neutralizam a reabsorção óssea interferindo no seu metabolismo, com o objetivo de diminuir a remodelação óssea anormal e o aumento da reabsorção óssea¹. Isso se dá pela inibição da diferenciação e da função normal dos osteoclastos e do aumento da sua apoptose². Os DARs são comumente utilizados no tratamento de osteoporose, malignidades esqueléticas primárias e metastáticas, além da doença óssea de Paget e osteogênese imperfeita, com o intuito de prevenir fraturas, limitar a dor e a disseminação metastática^{1,3}.

Entre os DARS mais conhecidos e utilizados, existem os Bisfosfonatos (BFs), o Denosumabe (DMB) e o Romosozumab. Os Bisfosfonatos são os mais amplamente prescritos na medicina há mais de 30 anos, e, atualmente, apresentam nitrogênio na sua composição, o que permite uma ligação imediata à hidroxiapatita e, por consequência, sua deposição em osso¹. Este medicamento possui duas vias de administração, a intravenosa e a via oral, usados principalmente no tratamento para osteoporose e, raramente, para a prevenção de osteoporose secundária em alguns tipos de câncer^{1,3}.

Tanto o Denosumabe quanto o Romosozumab fazem parte da nova geração de DARs "biológicas"¹. O Denosumabe, mais vastamente utilizado, trata-se de um anticorpo de RANKL totalmente humanizado, que age no bloqueio da ligação RANK -> RANKL, inibindo os osteoclastos e, logo, a reabsorção óssea associada¹. Sua via de administração é a subcutânea, obtendo variação no intervalo das administrações a depender do medicamento^{1,3}. Esses medicamentos são utilizados por pacientes osteoporóticos, assim como em casos de doenças metastáticas de tumor sólido³. O Romosozumab, que também é um anticorpo monoclonal, funciona pela via de sinalização WNT, via esta importante no desenvolvimento e regulação de diversos processos biológicos, atuando através da ativação de genes específicos, influenciando o crescimento, a diferenciação e a sobrevivência celular⁴. Este medicamento opera ligando-se e inibindo a esclerostina, resultando no aumento da formação óssea e na diminuição da reabsorção⁵. Sua via de administração também é a subcutânea, sendo utilizada na prevenção por mulheres com osteoporose³.

Outra possibilidade que não se trata de um medicamento antirreabsortivo em si, mas que possui o efeito antirreabsortivo, seria a Terapia de Reposição Hormonal

(TRH) com suplementação direta de estrogênio, justamente por atuar na regulação da produção de RANKL pelos osteoblastos, estimulando sua proliferação e reduzindo sua apoptose, influenciando consequentemente os osteoclastos, reduzindo sua capacidade de resposta ao RANKL⁶. Esta terapia é muito usada no tratamento da osteopenia e osteoporose, comuns em pacientes na menopausa¹.

Considerando a utilização ampla destes medicamentos e crescente aparição de pacientes que fazem ou já fizeram uso dos mesmos em consultórios odontológicos, é muito importante considerar os possíveis efeitos colaterais dos procedimentos odontológicos associados a medicamentos que interferem na remodelação óssea. Em particular, a Osteonecrose Medicamentosa ou, no inglês, *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw* (MRONJ), que trata-se de uma condição caracterizada por osso exposto ou osso que pode ser sondado através de fístula intra ou extraoral na região maxilofacial que pode persistir por mais de oito semanas^{1,3}.

Esta condição pode ser estagiada em 0, 1, 2 e 3; pacientes em estágio 0 não apresentam evidência clínica de osso necrótico, mas apresentam sintomas inespecíficos, achados clínicos e/ou imaginológicos: pacientes em estágio 1 apresentam osso exposto e necrótico ou fístula que atinge o osso, são assintomáticos e não possuem evidências de inflamação/infecção, mas podem apresentar achados imaginológicos, como no estágio 0; pacientes em estágio 2 possuem osso exposto e necrótico ou fístula que atinge osso, são sintomáticos e apresentam evidências de infecção/inflamação, assim como também podem apresentar achados imaginológicos como mencionado; já pacientes em estágio 3, apresentam osso exposto e necrótico ou fístula que penetra no osso, com evidência de infecção e extensão significativa, podendo também apresentar fraturas patológicas³.

Tendo em vista que a Osteonecrose Medicamentosa é uma patologia complexa de etiologia multifatorial, ainda existem muitas questões sem respostas³. Isso advém tanto do tempo de estudo desta condição, que teve origem no início dos anos 2000, assim como o conhecimento limitado sobre outros grupos de DARs e tratamentos com efeito antirreabsortivo, além dos bisfosfonatos. Outro ponto que dificulta o avanço das informações sobre MRONJ é o entendimento escasso entre profissionais da saúde, principalmente cirurgiões-dentistas⁷. Logo, este trabalho vem

com o objetivo de realizar uma revisão integrativa em busca de mais evidências sobre aspectos como via de administração e dose, duração da terapia antirreabsortiva, assim como comorbidades e hábitos associados. Sempre levando sua relação a procedimentos odontológicos, principalmente os que envolvem tecido ósseo. Na tentativa de responder a seguinte pergunta: “Em que momento é seguro realizar procedimentos odontológicos envolvendo tecido ósseo em pacientes que usam ou já usaram de drogas antirreabsortivas?”

2 METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão integrativa que seguirá a metodologia do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)^{8,9}. As seis fases deste tipo de revisão incluem: a formulação da pergunta norteadora – “Qual é o momento mais seguro para realizar procedimentos odontológicos envolvendo tecido ósseo em pacientes que usam ou já usaram drogas antirreabsortivas?”- busca e seleção da literatura relevante, coleta de dados, avaliação crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e, por fim, apresentação da revisão integrativa¹⁰.

A construção da pergunta de pesquisa foi realizada a partir do anagrama PICO (população, intervenção, controle e resultado), no qual “P” representou pacientes que fazem uso de DARs ou que possuem um histórico de uso passado; “I” indicou procedimentos odontológicos; “C” incluiu a ausência de intervenções odontológicas, o “O” representou a osteonecrose medicamentosa.

Foram selecionados somente artigos científicos disponíveis nos bancos de dados eletrônicos *PubMed /Medline*, *Scielo*, *Cochrane* e *Bvsalud (BVS)*, utilizando as seguintes palavras-chaves como descritores da pesquisa: “*osteonecrosis of the jaw*” (osteonecrose mandibular/maxilar), “*bisphosphonates*” (bisfosfonatos), “*monoclonal antibody*” (anticorpo monoclonal), “*surgery*” (cirurgia)”, “*dental care*” (cuidado dental), “*zoledronic acid*” (ácido zoledrônico), “*Denosumab*” (denosumabe), “*romosozumab*”(romosozumabe), “*MRONJ*”, “*bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw*” (osteonecrose mandibular/maxilar associada a bisfosfonatos), “*medication-related osteonecrosis of the jaw*” (osteonecrose medicamentosa da mandíbula/maxila), usados de maneira adaptada em cada banco de dados. O período de busca ocorreu de Novembro de 2023 a Abril de 2024.

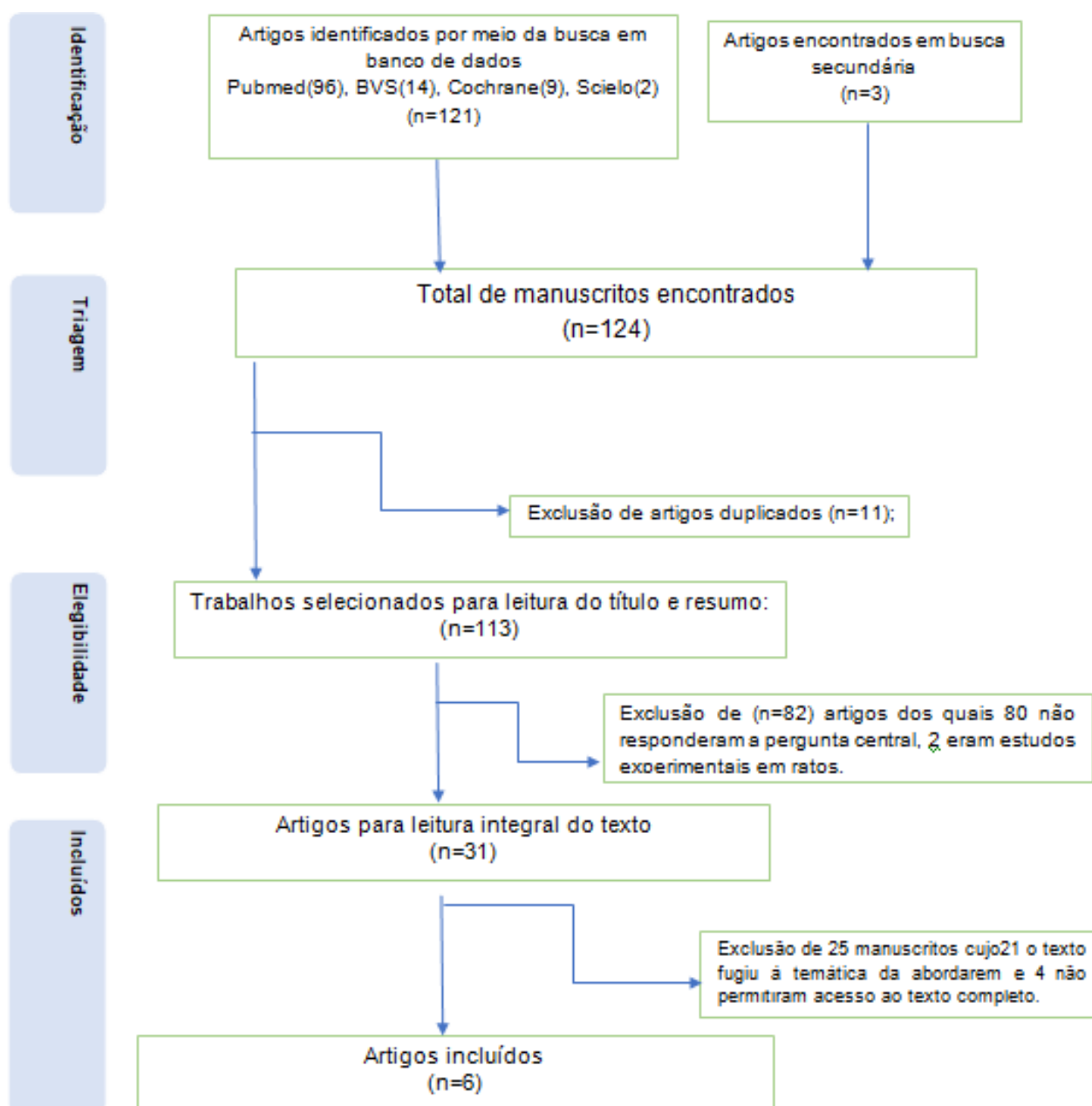
Os critérios de inclusão abrangeram artigos *online* nos idiomas inglês e português classificados como séries de casos, estudos de coorte, estudos de caso-controle e ensaios clínicos controlados e/ou randomizados e estudos retrospectivos e prospectivos, publicados num intervalo de cinco anos, de 2019 a 2024. Somente estudos que relataram o uso de DARs sistêmicas foram selecionados. Já os critérios de exclusão compreenderam estudos encontrados nessas fontes de dados que contém aplicação local de DARs e estudos em animais.

A busca bibliográfica foi realizada por MLSS e FDATA, na qual o nível de concordância entre os examinadores foi aferido através do índice de Kappa Cohen e foi de 0,98. As informações dos manuscritos acerca do ano, tipo do estudo, população, resultados e desfecho foram inseridas em uma tabela descritiva¹⁰. (Anexo A)

3 RESULTADOS

Inicialmente, foram encontrados 121 artigos por meio de pesquisa nas seguintes bases de dados: 96 no Pubmed, 14 no BVS, 9 no Cochrane e 2 no Scielo. Ademais, foi realizada uma busca ativa por outros estudos citados nas referências dos artigos identificados no primeiro levantamento bibliográfico que culminou na inclusão de mais 3 estudos. Durante a triagem 11 artigos duplicados foram excluídos. Cerca de 82 estudos foram excluídos após a leitura dos títulos e resumos, 80 destes não responderam à pergunta central e 2 eram estudos experimentais em ratos. Após estas análises iniciais, 31 artigos foram selecionados e considerados elegíveis para leitura completa do texto e, desta amostra, 6 foram incluídos para discussão mais ampla no presente estudo por apresentarem relação com a pergunta central desta revisão. O Fluxograma 1 ilustra a estratégia de busca de acordo com os critérios de inclusão.

Fluxograma 1 - Estratégia de busca dos artigos de acordo com os critérios de inclusão. Período de busca: Novembro de 2023 até Abril de 2024. Salvador, Bahia.



A Tabela 1 resume as principais características dos seis manuscritos selecionados, apresentando de forma sucinta as informações em relação aos objetivos dos estudos e resultados.

TÍTULO	PERIÓDICO / AUTORES	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Anti-resorptive therapy in the osteometabolic patient affected by periodontitis. A joint position paper of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology(SIOT) and the Italian Society of Periodontology and Implantology (SIoP).	Landi <i>et al.</i> (2023)	Fornecer um consenso em torno da justificativa científica e da estratégia clínica para o manejo de pacientes osteoporóticos afetados por periodontite que estão sob terapia anti-reabsortiva (AR) para controlar o risco de ocorrência de osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ).	Um painel de especialistas foi identificado por cada sociedade e em 30 de outubro de 2021, foi realizada uma primeira reunião online, e dois copresidentes foram escolhidos – um para cada sociedade (MLB para SIOT, L.L. para SIoP). Os membros do painel foram solicitados a revisar as evidências disponíveis sobre os seguintes tópicos: (1) osteoporose e o uso de agentes AR, (2) MRONJ em pacientes tratados com agentes AR para osteoporose, (3) periodontite, (4) evidência de a associação entre periodontite e osteoporose, (5) periodontite e MRONJ, e (6) implantes dentários e MRONJ. Cada relatório foi apresentado e discutido em cinco reuniões on-line entre 1 de fevereiro de 2022 e 27 de setembro de 2022, e um consenso unânime foi alcançado. As diretrizes de boas práticas clínicas (GCP) foram então elaboradas por dois membros do SIOT (E.R., M.L.B.) e três membros do SIoP (L.B., G.O., L.L.) e submetidas ao painel em um processo de avaliação de duas rodadas. Também foram construídos algoritmos para descrever graficamente as diretrizes das BPC considerando os principais cenários clínicos. Uma sessão plenária online foi realizada no dia 9 de novembro de 2022, e o documento que inclui os algoritmos foi aprovado por unanimidade.	São propostas diretrizes de boas práticas clínicas (BPC) que visam uma abordagem mais integrada (prescritor, dentista, periodontista e higienista dental) no manejo de pacientes com periodontite submetidos à terapia AR para distúrbios osteometabólicos para reduzir o risco de MRONJ.	Os profissionais de odontologia e os prescritores devem educar os pacientes sobre o risco potencial associado ao uso prolongado da terapia AR e ao comportamento de saúde bucal.
Proposal for a preventive protocol for medication-related osteonecrosis of the jaw.	Romero-Ruiz <i>et al.</i> (2021)	Desenhar um protocolo preventivo que possa ser facilmente aplicado em qualquer clínica ou por qualquer serviço odontológico.	Foi realizada uma revisão da literatura para encontrar artigos relacionados com o tema de estudo, nomeadamente, medidas preventivas para a osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos, por um lado genericamente e por outro centrados no tratamento com implantes dentários. Na maior parte, foram seguidos os critérios das diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Dos 3.946 itens, foram selecionados um total de 21 itens.	A partir da análise dos artigos selecionados, foram desenvolvidos diversos protocolos de fácil aplicação em uma clínica odontológica.: Protocolo 1. Antes de iniciar o tratamento com antirreabsortivos (Pacientes que vão ser tratados para osteoporose / Pacientes que vão ser tratados para câncer). Protocolo 2. Uma vez iniciado o tratamento com antirreabsortivos (Pacientes em tratamento para osteoporose / Pacientes em tratamento para câncer).	A aplicação destes protocolos requer uma equipe interdisciplinar que possa lidar com os diversos tratamentos e aplicar as medidas neles contidas. Juntamente com uma equipa de dentistas bem formados e treinados, é igualmente importante manter contacto com a equipa médica envolvida no tratamento da patologia de base, especialmente reumatologistas, oncologistas, internistas e ginecologistas. Tudo isso exige um grande esforço de aprendizado e organização da equipe, treinamento contínuo e coordenação de toda a equipe envolvida no manejo

					preventivo desses pacientes.
The preventive care of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists.	Mauceri <i>et al.</i> (2022)	Orientar os profissionais da saúde quanto aos cuidados com a MRONJ.	A opinião especializada deste estudo foi desenvolvida por higienistas dentais das principais associações técnico-científicas italianas (Associação Italiana de Higienistas Dentários, AIDI e União Nacional de Higienistas Dentários, UNID) e autores das últimas recomendações italianas sobre MRONJ da área de odontologia e Cirurgia maxilofacial.	O protocolo de higiene bucal descrito neste documento de posicionamento está focado no papel do higienista dental em pacientes em risco ou afetados por MRONJ, e diz respeito a três questões principais: prevenção primária, prevenção secundária e apoio ao tratamento de MRONJ. Cada edição contém indicações e procedimentos de fácil aplicação, conforme descritos pelos autores, a respeito da função do higienista dental.	Referindo-se às principais questões em consideração (prevenção primária, prevenção secundária e tratamento da MRONJ), um exame clínico do tecido periodontal é fundamental na prevenção da MRONJ. É opinião dos autores deste estudo que a aplicação de um escore de triagem periodontal é fundamental na definição de estratégias personalizadas para pacientes com risco de MRONJ. Por meio desses procedimentos básicos, são descritos neste estudo um protocolo de atendimento ao profissional de saúde e a apresentação de uma abordagem prática para pacientes em risco ou acometidos por MRONJ.
Dental care for patients taking antiresorptive drugs: a literature review.	Song <i>et al.</i> (2019)	Fornecer uma visão geral da ONJ relacionada à ARD e fornece diretrizes para atendimento odontológico em pacientes que tomam ARDs para reduzir o risco de desenvolver ONJ.	Artigo não reporta claramente sua metodologia	Artigo não reporta claramente seus resultados	ARONJ é raro, mas potencialmente intratável; portanto, a importância de prevenir o desenvolvimento da ONM deve ser bem conhecida por médicos e dentistas. Os dentistas têm um papel fundamental na prevenção e redução da incidência de ONJ. Felizmente, existe um consenso para evitar procedimentos cirúrgicos para prevenir o desenvolvimento de ONM em pacientes em uso de ARDs. Além disso, para fornecer atendimento odontológico adequado, é importante um bom entendimento do tratamento das ARs e da ARONJ. Uma má compreensão da terapia das ARDs pode levar à hesitação ou mesmo à recusa por parte dos dentistas em fornecer tratamento odontológico essencial para a manutenção da qualidade de vida em pacientes com eventos relacionados ao esqueleto ou câncer. Os dentistas devem estar cientes de que podem desempenhar um papel importante na prevenção da OARON, bem como ajudar os pacientes que tomam ARDs a manter

					uma saúde bucal adequada.
Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ).	Bedogni <i>et al.</i> , (2024)	Descrever o documento de atualização de 2023 sobre MRONJ desenvolvido pelas Sociedades Italianas de Patologia e Medicina Oral (SIPMO) e de Cirurgia Maxilofacial (SICMF).	O artigo baseia-se numa extensa análise da literatura disponível de Janeiro de 2003 a Fevereiro de 2020, e na subsequente revisão da literatura realizada entre Março de 2020 e Dezembro de 2022 para incluir todos os novos artigos relevantes publicados para confirmar ou modificar o conjunto anterior de recomendações.	Este documento de posição destaca as principais questões do MRONJ sobre estimativas de risco, definição da doença, via diagnóstica, avaliação de risco individual e o papel fundamental da imagem no diagnóstico, classificação e tratamento do MRONJ.	O Painel de Especialistas confirmou a definição do MRONJ, a investigação diagnóstica, o sistema de estadiamento clínico-radiológico e a dispensa de medicamentos profiláticos, conforme reconhecido pelo SIPMO-SICMF; ao mesmo tempo, apresentou novas indicações sobre as categorias de risco de MRONJ, as estratégias de prevenção e as estratégias de tratamento associadas à suspensão terapêutica do medicamento.
Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS	Anastasilakis <i>et al.</i> , (2022)	Identificar as diferenças de vários aspectos da MRONJ entre categorias distintas de pacientes e fornecer recomendações sobre como mitigar o risco e gerenciar de forma otimizada a MRONJ em cada uma delas.	Um grupo de trabalho da Sociedade Europeia de Tecidos Calcificados (ECTS) e 2 especialistas realizaram uma revisão detalhada e atualizada da literatura existente sobre a incidência, características e tratamento de MRONJ aplicados em doenças ósseas com gravidade variável de insulto esquelético, desde a osteoporose até a prevenção do tratamento do câncer. perda óssea induzida e SREs em pacientes com câncer com BM.	O risco de MRONJ é muito maior em pacientes com malignidades avançadas em comparação com aqueles com doenças ósseas benignas devido às doses mais altas e à administração mais frequente de agentes antirreabsorptivos em indivíduos com saúde geral comprometida, juntamente com a coadministração de outros medicamentos que predis põem à MRONJ. O risco global de MRONJ é consideravelmente inferior aos benefícios em todas as categorias de pacientes.	O risco de MRONJ depende em grande parte da doença óssea subjacente e do regime antirreabsorptivo relevante aplicado. Médicos e dentistas devem ter em mente que os benefícios da terapia antirreabsorptiva superam em muito o risco de desenvolvimento de MRONJ.

Tabela 1. Descrição dos estudos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Período de busca: Novembro de 2023 até Abril de 2024. Salvador, Bahia.

Landi¹¹ dividiram as condutas em 2 aspectos, tempo de uso e tipo de medicamento. Segundo o artigo, pacientes em terapia antirreabsortiva por menos três anos devem visitar o dentista regularmente para avaliação e manutenção da saúde periodontal¹¹. Qualquer procedimento cirúrgico, como por exemplo, cirurgia periodontal, exodontias, instalação de implantes, e procedimentos que envolvam manipulação óssea, devem ser adiados até que a inflamação periodontal esteja controlada, com sangramento mínimo à sondagem e controle de biofilme adequado¹¹. Nesses casos há menor risco de desenvolvimento da osteonecrose medicamentosa¹¹.

Para pacientes em terapia antirreabsortiva por mais de três anos, o risco de osteonecrose é maior¹¹. Quadros de periodontite devem ser controlados através de cuidados de suporte periodontal personalizado, minimizando a recorrência da doença periodontal, a inflamação e suas consequências¹¹. Além disso, se forem indicadas extrações dentárias por motivos não periodontais e não puderem ser adiadas, o risco de desenvolver a MRONJ é alto¹¹. Landi¹¹ também incluíram neste perfil pacientes que estiveram em terapia antirreabsortiva por mais de três anos e interromperam o tratamento, especialmente no uso de bisfosfonatos.

Pacientes em uso de bisfosfonatos para distúrbios metabólicos devem ter um diagnóstico periodontal esclarecido antes de qualquer intervenção¹¹. Se a periodontite for detectada, deve ser realizada a estabilização da saúde periodontal sem necessidade de terapia antibiótica nesta fase, além disso, tratamentos adicionais como raspagem subgengivais podem ser realizados posteriormente¹¹. Exodontias e/ou implantes dentários podem ser realizados seguindo um protocolo cirúrgico padrão, desde que haja controle da doença periodontal¹¹.

Durante a terapia antirreabsortiva com inibidores RANKL, embora seja baixo o risco de MRONJ, a manutenção da saúde periodontal é essencial para minimizar chances de exodontias ou outros procedimentos cirúrgicos decorrentes da progressão da doença periodontal¹¹. Tais procedimentos devem ser adiados até o devido controle da doença e, em casos de urgência, a terapia antibiótica é necessária¹¹. No uso de Denosumabe, a abordagem da janela terapêutica é sugerida, sendo recomendável a realização de procedimentos cirúrgicos três a quatro meses após a última administração, sendo a próxima dose administrada seis a oito semanas após a intervenção, levando em consideração o processo de cicatrização¹¹. Foi ainda sugerido adiar a intervenção até o quinto mês após a última

dose, discutindo a viabilidade de adiar a próxima dose por um mês¹¹. Nesse cenário, a terapia antibiótica só é introduzida na presença de comorbidades¹¹.

Romero-Ruiz¹² dividiram seus protocolos de intervenção entre pacientes osteoporóticos e pacientes oncológicos que estão em uso de medicamentos antirreabsortivos. Os pacientes osteoporóticos foram divididos em grupo de baixo risco, com menos de três anos de terapia medicamentosa e ausência de fator de risco associado, e grupo de alto risco, com terapia medicamentosa por mais de três anos e/ou apresentam fator de risco associado¹².

Pacientes com osteoporose que possuem baixo risco de MRONJ podem receber intervenção odontológica, sendo esta cirúrgica ou não, sem a aplicação de protocolos médicos ou cirúrgicos específicos¹². Já pacientes osteoporóticos com alto risco de MRONJ podem receber intervenção odontológica e cirúrgica desde que sejam implantados protocolos perioperatórios, como o uso de profilaxia antibiótica e execução com o menor trauma possível¹². Em ambas as situações é importante salientar o risco de MRONJ após instalação de implante a curto, médio e longo prazo¹². Além disso, em pacientes usando DMB, as cirurgias devem ser adiadas até entre o primeiro e terceiro mês após a última aplicação¹².

Pacientes oncológicos por sua vez, estão contraindicados a realizar qualquer procedimento cirúrgico que não seja focado em eliminar focos infecciosos¹². Logo, nesses quadros o controle da saúde periodontal é imprescindível.

Para Mauceri¹³, os grupos de intervenção foram divididos com base no grau de saúde periodontal. Para pacientes com PSR código 0 que estão em terapia antirreabsortiva, não há contraindicações quanto às intervenções dentoalveolares, sendo acompanhados periodicamente, semestralmente para pacientes osteoporóticos e quadrimestralmente para os oncológicos¹³.

Aos pacientes que possuem PSR código 1 e 2, o controle de placa e inflamação é imprescindível, evitando evoluir para um quadro de doença periodontal, realizando procedimentos menos invasivos como a raspagem supragengival¹³.

Quando o código do PSR passa a ser 3 e 4, é necessário investigar o dano tecidual para determinar a e extensão da perda óssea¹³. Nesses casos, os tratamentos podem ser realizados através de técnicas convencionais de desbridamento periodontal e qualquer outro procedimento periodontal não cirúrgico¹³.

Song¹⁴ dividiram os pacientes em grupos de baixo e alto risco para MRONJ. Para eles, os pacientes de baixo risco em terapia antirreabsortiva não precisam ter seus tratamentos odontológico alterados e/ou adiados, todos os procedimentos conservadores são seguros¹⁴. Procedimentos dentoalveolares eletivos não são contraindicados, exodontias simples e cirurgias que não envolvam osteotomia podem ser realizadas¹⁴. No entanto, é necessário orientar o paciente sobre o uso de enxaguante bucal antimicrobiano e antibiótico sistêmico antes e depois do procedimento, assim como o risco de adquirir MRONJ a longo prazo¹⁴.

Se o risco para MRONJ for alto em pacientes com terapia antirreabsortiva em curso, procedimentos invasivos devem ser evitados, avaliando a possibilidade de realizar intervenções mais conservadoras¹⁴. No entanto, condições infecciosas prevalentes podem se tornar fatores de risco predisponentes para o desenvolvimento da MRONJ¹⁴. Nesses casos, é possível realizar a intervenção dentoalveolar de maneira mais segura e previsível, juntamente ao uso de enxaguantes bucais antimicrobianos e antibióticos sistêmicos antes e depois da cirurgia¹⁴. Outros recursos possíveis seriam a análise dos níveis de telopeptídeo C-terminal sérico do colágeno tipo I (sCTX) como preditor, interrupção do medicamento (*drug holiday*), além do controle extensivo de infecções antes do procedimento dentoalveolar¹⁴.

Bedogni¹⁵ documentaram que pacientes em curso na terapia antirreabsortiva estão aptos a realizar qualquer procedimento não cirúrgico para cessar processos infecciosos. No entanto, dentes com prognóstico ruim ou que não responderam bem a terapias mais conservadoras não devem ser impedidos de extração, utilizando protocolos cirúrgicos específicos que incluem elevação de retalho mucoperiosteal, extração dentária atraumática, alveolectomia, alisamento das bordas ósseas e fechamento de tecidos moles sem tensão incluir Prf¹⁵. Além disso, a biópsia do osso alveolar para avaliar a viabilidade óssea e a administração perioperatória de antibióticos sistêmicos são outras estratégias para garantir maior controle e segurança¹⁵.

A colocação de implantes está contraindicada para o grupo de pacientes que recebem altas doses de antirreabsortivos, enquanto, aos pacientes recebendo baixas doses, a colocação de implantes é viável¹⁵. Contudo, é recomendado avaliar cada caso individualmente, realizar uma análise completa de risco e alertar os pacientes sobre o potencial risco de MRONJ¹⁵.

Além disso, Bedogni¹⁵ considera a suspensão medicamentosa direcionada de curto prazo para pacientes que fazem uso de Bisfosfonatos¹⁵. A suspensão é realizada uma semana antes da intervenção cirúrgica e dura até o final da cicatrização dos tecidos moles, de quatro a seis semanas¹⁵. Para o Denosumabe, a suspensão medicamentosa não é necessária¹⁵. Ao invés disso, é aconselhado que realizar a intervenção dentoalveolar cinco meses após a última dose do medicamento, postergando a próxima dose em mais um mês¹⁵.

Segundo Anastasilakis¹⁶, pacientes osteoporóticos no decorrer de uma terapia antirreabsortiva podem realizar procedimento cirúrgicos planejados logo no início da terapia medicamentosa associado a enxanguante antimicrobiano bucal e antibioticoterapia pré e pós-operatória¹⁶. Na necessidade de realizar a intervenção dentoalveolar, é recomendado, para pacientes osteoporóticos de alto risco, suspender o bisfosfonato oral uma semana antes do procedimento até a cicatrização (quatro semanas)¹⁶. Para usuário de Zoledronato, adiar a infusão para depois da cicatrização completa dos tecidos, cerca de quatro semanas¹⁶. Pacientes oncológicos durante a terapia medicamentosa, devem evitar procedimentos cirúrgicos dentoalveolares eletivos, caso contrário, devem ser planejados com base no estágio do câncer, risco e momento apropriado¹⁶. Além disso, a associação à antibioticoterapia é indispensável¹⁶.

4 DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa teve como objetivo verificar a presença de evidências científicas sobre a segurança das intervenções dentoalveolares em pacientes que fazem ou já fizeram uso de medicamentos antirreabsortivos. Nos manuscritos selecionados, foram avaliados aspectos como via de administração, tempo de uso, meia-vida do medicamento, a suspensão medicamentosa, além da utilização da antibioticoterapia e do enxaguante bucal antimicrobiano e como estes repercutem na prevenção da osteonecrose medicamentosa.

Sabe-se que a via de administração tem grande influência na absorção do medicamento pelo organismo¹. Os medicamentos administrados por via intravenosa são ligados ao osso em quantidades maiores quando comparados aos administrados por via subcutânea e mais ainda quando comparado aos administrados pela via oral, que tem menos de 1% da absorção feita pelo trato gastrointestinal¹. Isso pode influenciar indiretamente na dose, ou seja, quanto maior a absorção maior a dose encontrada no organismo^{1,3}. Geralmente, os medicamentos antirreabsortivos administrados pela via oral e subcutânea são recomendados para o tratamento de distúrbios ósseos não malignos, enquanto os administrados pela via intravenosa estão mais focados no tratamento de doenças ósseas e metastáticas¹⁴.

Do mesmo modo, a meia-vida medicamentosa é uma importante informação, visto que esta implica diretamente na reserva medicamentosa presente no organismo. A meia-vida dos BPs é de 10 a 12 anos enquanto a dos DMB é de 5 a 6 meses¹¹. Logo, por mais que os pacientes em uso de bisfosfonatos encerrem a terapia medicamentosa, ainda há risco de adquirir a MRONJ, visto que o medicamento ainda está presente. O Denosumabe por possuir meia-vida curta, é possível intervir em pacientes que fazem uso com mais segurança quando comparados aos que usam BPs, aproveitando a janela de oportunidade, de reativação da renovação óssea e da recuperação da capacidade de cicatrização do osso, entre uma administração e outra¹⁵.

Outro aspecto importante a se avaliar é a relação entre tempo de uso dos DARS e o risco de adquirir MRONJ. Ruggiero³ mostra no documento de posição da associação americana de cirurgiões oral e maxilofacial sobre osteonecrose medicamentosa dos maxilares, que quanto maior a duração da terapia antirreabsortiva, maior será o risco de osteonecrose medicamentosa.

Não há um consenso na literatura frente a classificação dos pacientes que fazem ou já fizeram uso da terapia antirreabsortiva. Portanto, no momento que os autores dividem os grupos de intervenção a partir da doença de base (oncológicos ou osteoporóticos), dose da medicação (alta ou baixa) e em relação ao risco da intervenção (baixo ou alto), todos possuem forte ligação com farmacocinética do medicamento. Uma vez que a quantidade da reserva medicamentosa presente no organismo acarreta diretamente no risco de aquisição da osteonecrose medicamentosa.

Outro aspecto relevante acerca desse tema é a suspensão medicamentosa para a realização de procedimentos dentoalveolares. Este ponto é bastante controverso, pois da mesma forma que é utilizado para diminuir os riscos de osteonecrose medicamentosa, pode também oferecer efeito rebote, como aumento do risco de fratura ou disseminação metastática, além da possibilidade de ineficácia da terapia antirreabsortiva após a suspensão^{3,15}. Somente os estudos de Landi¹¹, Bedogni¹⁵ e Anastasilakis¹⁶ demonstraram similaridade nos protocolos de suspensão, contudo, a necessidade de maior evidência científica que valide a segurança da suspensão medicamentosa é consensual neste cenário. Por ora, a suspensão medicamentosa a curto prazo vem sendo priorizada pela otimização proporcionada, que, conseqüentemente, sugere minimizar os riscos de efeito rebote, apesar destes ainda existirem.

Entre os artigos selecionados para análise, a utilização de antibioticoterapia na prevenção de MRONJ foi uma estratégia bastante sugerida. O uso de terapia antibiótica ou profilaxia antibiótica oral à base de penicilina, seja sozinha ou acompanhada de um inibidor de β -lactamase ou metronidazol, foi sugerido em três dos manuscritos selecionados, e é considerado o protocolo perioperatório mais utilizado^{11,15,16}. Os outros manuscritos que citaram estas estratégias não especificaram seus protocolos medicamentosos. No entanto, a tática adotada é muito mais empírica do que baseada em evidências científicas, necessitando de mais estudos em relação aos agentes usados, via de administração dosagens e duração de tratamentos, tópicos que não possuem um consenso¹⁵.

Ao longo dos manuscritos, foi possível observar heterogeneidade na escolha entre antibioticoterapia, usada para combater infecções pré-existentes, e profilaxia antibiótica, utilizada para prevenir infecções em casos de risco¹⁷. Porém, é possível compreender que a terapia antibiótica estaria mais indicada aos pacientes que

apresentam focos de infecção a serem controlados e irão realizar algum tipo de procedimento dentoalveolar, enquanto a profilaxia antibiótica se enquadra aos casos de redução do risco de infecção em procedimentos cirúrgicos para pacientes que não apresentam infecção ativa.

Quanto a utilização de enxaguantes bucais antimicrobianos, apenas Song¹⁴ e Anastasilakis¹⁶ citaram sua utilização concomitante a terapia antibiótica para a prevenção da osteonecrose medicamentosa, mas sem detalhes protocolares. Ruggiero³ por sua vez, destaca a presença em diversos manuscritos do uso de enxaguante bucal antimicrobiano como um dos fatores de redução de risco da osteonecrose medicamentosa, devido sua capacidade de reduzir a carga bacteriana oral, ajudando no controle de infecção e inflamação¹⁸.

Apenas Song¹⁴ e Bedogni¹⁵ relataram o uso de biomarcadores, mais especificamente do telopeptídeo C-terminal sérico do colágeno tipo I (sCTX), como preditores do desenvolvimento de MRONJ. Este exame é utilizado para analisar a atividade osteoblástica e osteoclástica em que, ao indicar pelo menos 150pg/ml em jejum, o paciente apresenta risco mínimo de adquirir osteonecrose medicamentosa após procedimento dentoalveolar, e enquanto o valor for igual ou inferior a 100pg/ml, esse risco aumenta¹⁴. Todavia, estes marcadores não apresentam grande sensibilidade para a MRONJ, visto que muitas variáveis podem afetar a medição do sCTX, como idade, etilismo, tabagismo, sexo, ovulação, medicamentos, diabetes, exercício, ciclo circadiano e a própria variabilidade dos testes laboratoriais^{14,15}.

Em suma, foi possível observar homogeneidade nas opiniões dos manuscritos selecionados em relação a segurança dos procedimentos dentoalveolares no curso da terapia antirreabsortiva. O principal evidenciado entre todos os estudos selecionado foi a importância da manutenção e remoção dos focos de inflamação e infecção antes de qualquer intervenção, visando assim reduzir as necessidades de realizar procedimentos mais invasivos. Procedimentos mais conservadores, como raspagem supragengival, endodontia e restaurações foram autorizadas pelos autores para os perfis de pacientes que possuísem baixo risco de adquirir MRONJ, sendo estes paciente osteoporóticos, que usam ou usaram medicação oral ou subcutânea, que fazem ou fizeram uso de baixas doses, e/ou que possuem pouco tempo de terapia antirreabsortiva. Logo, estes procedimentos são seguros para pacientes em curso da terapia medicamentosa, sem a necessidade de estratégias adjuvantes.

Acerca dos procedimentos mais invasivos como raspagem subgengival, cirurgias periodontais, exodontias, regularização de rebordo ósseo e implantodontia, quando há controle de infecção e inflamação e/ou em casos de urgência, podem ser feitos concomitantemente a antibioticoterapia e uso de enxaguante antimicrobiano. Para este tópico ainda é necessário concordância e mais estudos acerca desse protocolo.

Aos pacientes que possuem maior risco de manifestar osteonecrose medicamentosa, estando estes em tratamento oncológico, recebendo medicação intravenosa e/ou em alta doses, ou que possuem muito tempo de terapia antirreabsortiva, qualquer procedimento dentoalveolar deve ser avaliado com cautela, analisando o risco e benefício dos procedimentos. Além disso, estratégias adjuvantes variam entre a antibioticoterapia, uso de enxaguante antimicrobiano, estratégias cirúrgicas mais conservadoras, suspensão medicamentosa, ou suas múltiplas combinações.

Em qualquer um dos casos, é de extrema relevância a comunicação profissional-paciente em relação ao risco de osteonecrose medicamentosa após qualquer procedimento, sendo este alto ou baixo.

5 CONCLUSÕES

A osteonecrose medicamentosa é uma patologia complexa para a qual muitas questões ainda permanecem sem resposta. Apesar das estratégias terapêuticas e de manejo citadas ao longo do trabalho, estas ainda não são validadas como garantia de sucesso na prevenção da condição.

Dessa forma, podemos concluir que, pelo pouco tempo de estudo e ocorrência progressiva na rotina odontológica, há a necessidade de maior evidenciação científica em relação a segurança das intervenções dentoalveolares em quadros ou históricos de terapia antirreabsortiva, assim como das estratégias adjuvantes utilizadas para minimizar os riscos de osteonecrose.

REFERÊNCIAS

1. Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, Pandis N, Schiødt M, Klinge B. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Impl Res.* 2018; 29(18): 54-92. <https://doi.org/10.1111/clr.13282>
2. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011; 48(4): 677-92. doi: 10.1016/j.bone.2010.11.020.
3. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022; 80(5): 920-43. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008.
4. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis.* 2008; 4(2): 68-75. doi: 10.4161/org.4.2.5851.
5. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017; 377(15): 1417-27. doi: 10.1056/NEJMoa1708322.
6. Stepan JJ, Alenfeld F, Boivin G, Feyen JH, Lakatos P. Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Regul.* 2003; 37(4): 225-38.
7. Miranda-Silva W, Montezuma MA, Benites BM, Bruno JS, Fonseca FP, Fregnani ER. Current knowledge regarding medication-related osteonecrosis of the jaw among different health professionals. *Support Care Cancer.* 2020; 28(11): 5397-404. doi: 10.1007/s00520-020-05374-4.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):264-9, W64. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
10. Souza MT de, Silva MD da, de Carvalho R de. Integrative review: what is it? How to do it?. *einstein (São Paulo)* [Internet]. 2010;8(1):102–6. doi:0.1590/S1679-45082010RW1134
11. Landi L, Leali PT, Barbato L, Carrassi AM, Discepoli N, Muti PCM, et al. Anti-resorptive therapy in the osteometabolic patient affected by periodontitis. A joint position paper of the Italian Society of Orthopaedics

- and Traumatology(SIOT) and the Italian Society of Periodontology and Implantology (SIdP). *JOrthop Traumatol.* 2023;24(1): 36. doi: 10.1186/s10195-023-00713-7. PMID:37453950; PMCID: PMC10349795.
12. Romero-Ruiz MM, Romero-Serrano M, Serrano-González A, Serrera-Figallo MÁ, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Proposal for a preventive protocol for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021;26(3):e314-e326. doi: 10.4317/medoral.24197. PMID: 33037798; PMCID:PMC8141321.
 13. Mauceri R, Coniglio R, Abbinante A, Carcieri P, Tomassi D, Panzarella V, et al. The preventive care of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists. *Support Care Cancer.* 2022 Aug;30(8):6429-40. doi: 10.1007/s00520-022-06940-8. Epub 2022. PMID: 35292850; PMCID:PMC9213300.
 14. Song M. Dental care for patients taking antiresorptive drugs: a literature review. *Restor Dent Endod.* 2019;44(4):e42. doi: 10.5395/rde.2019.44.e42. PMID: 31799170; PMCID: PMC6875544.
 15. Bedogni A, Mauceri R, Fusco V, Bertoldo F, Bettini G, Di Fede O, et al. Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Dis.* 2024. doi: 10.1111/odi.14887. Epub ahead of print. PMID: 38317291.
 16. Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, et al. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Apr 19;107(5):1441-60. doi: 10.1210/clinem/dgab888. PMID: 34922381; PMCID: PMC9016445.
 17. Andrade ED, Groppo FC, Volpato MC, Rosalen PL, Ranali J. *Farmacologia, anestesiologia e terapêutica em odontologia. (ABENO).* Porto Alegre: Grupo A; 2013.
 18. Diedrich D, Machado MGM, Garcia NG, Silva VA, Barros AL, Toledo, RC, et al. *Farmacologia aplicada à odontologia.* Porto Alegre: Grupo A; 2022.

ANEXO A – TABELA DESCRITIVA

A. Identificação	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome _____ Local de trabalho _____ Graduação _____
País	
Idioma	
Ano de publicação	
B. Instituição sede do estudo	
Hospital	
Universidade	
Centro de pesquisa	
Instituição única	
Pesquisa multicêntrica	
Outras instituições	
Não identifica o local	
C. Tipo de publicação	
Publicação de enfermagem	
Publicação médica	
Publicação de outra área da saúde. Qual?	
D. Características metodológicas do estudo	
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa ☐ Abordagem quantitativa ☐ Delineamento experimental ☐ Delineamento quase-experimental ☐ Delineamento não-experimental ☐ Abordagem qualitativa 1.2 Não pesquisa ☐ Revisão de literatura ☐ Relato de experiência ☐ Outras
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Amostra	3.1 Seleção ☐ Randômica ☐ Conveniência ☐ Outra _____ 3.2 Tamanho (n) ☐ Inicial _____ ☐ Final _____ 3.3 Características Idade _____ Sexo: M F () Raça _____ Diagnóstico _____ Tipo de cirurgia _____ 3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos _____
4. Tratamento dos dados	
5. Intervenções realizadas	5.1 Variável independente _____ 5.2 Variável dependente _____ 5.3 Grupo controle: sim () não () 5.4 Instrumento de medida: sim não () 5.5 Duração do estudo _____ 5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção _____
6. Resultados	
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico _____ 7.2 Nível de significância _____
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados _____ 8.2 Quais são as recomendações dos autores _____
9. Nível de evidência	
E. Avaliação do rigor metodológico	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	