



Especialização em implantodontia

Diogo Tenório da Silva

AGREGADOS PLAQUETÁRIOS NA ODONTOLOGIA

São Paulo
2023

Diogo Tenório da Silva

AGREGADOS PLAQUETÁRIOS NA ODONTOLOGIA

Monografia apresentada ao curso de especialização *Lato Sensu* da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Orientadora Prof^ª Dr. Paulo Roberto Ramalho

São Paulo
2023

Diogo Tenório da Silva

AGREGADOS PLAQUETÁRIOS NA ODONTOLOGIA

Monografia apresentada ao curso de especialização *Lato Sensu* da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Orientadora Prof^ª Dr. Paulo Roberto Ramalho

Aprovado em ____ / ____ / ____ pela banca constituída dos seguintes professores:

Dr. Ricardo Elias Jugdar

Dr. Sergio Jorge Jayme

Dr. Paulo Roberto Ramalho

São Paulo
2023

AGRADECIMENTOS

A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado, à minha família, minha esposa Juliana e filhos Ravi e Henry, que são minha motivação diária e agradeço também às pessoas com quem convivi ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica.

“Um otimista vê uma oportunidade em cada calamidade. Um pessimista vê uma calamidade em cada oportunidade”

- Winston Churchill

RESUMO

A regeneração tecidual é definida como um processo no qual o organismo reconstrói a arquitetura de um tecido danificado. A fibrina atua diretamente nessa regeneração tecidual, buscando a homeostase e sendo definida como a proteína fibrosa que atua no processo de coagulação sanguínea e promoverá a agregação plaquetária. Tal processo, pode ser influenciado diretamente pelos agregados plaquetários extraídos do paciente ainda no pré-operatório. Quando se diz respeito a odontologia, alguns biomateriais estão sendo utilizados para desempenhar uma melhora nesse processo de regeneração tecidual, podendo citar o aumento ósseo na implantodontia e levantamento de seio maxilar. Dentre alguns dos fatores de crescimento utilizados atualmente, destacam-se o Plasma Rico em Plaquetas (PRP), a Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF), a fibrina rica em plaquetas em sua forma injetável (i-PRF). O objetivo deste trabalho é, através de uma revisão de literatura discutida, analisar as propriedades dos agregados plaquetários e a sua utilização na odontologia.

Palavras-chave: implante, enxerto, autólogo.

ABSTRACT

Tissue regeneration is defined as a process in which the organism reconstructs the architecture of a damaged tissue. Fibrin acts directly in this tissue regeneration, seeking homeostasis and being defined as the fibrous protein that acts in the blood clotting process and will promote platelet aggregation. This process can be directly influenced by the platelet aggregates extracted from the patient even in the preoperative period. When it comes to dentistry, some biomaterials are being used to improve this process of tissue regeneration, such as bone augmentation in implant and dentistry, maxillary sinus lift. Among some of the growth factors currently used, Platelet Rich Plasma (PRP), Platelet and Leukocyte Rich Fibrin (L-PRF), Platelet Rich Fibrinin its injectable form (I-PRF). The objective of this work is, through a discussed literature review, to analyze the properties of platelet aggregates and their use in dentistry.

Key Words: implant, graft, autologous.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PDGF: Fator de crescimento derivado de plaquetas

TGF-B: Fator de crescimento transformador beta

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular

EGF: Fator de crescimento endotelial

PRP: Plasma rico em plaquetas

GBR: Regeneração óssea guiada

i-PRF: Forma injetável de PRF

L-PRF: Fibrina rica em plaquetas e leucócitos

A-PRF: Fibrina rica em plaquetas avançada

BO: Bio-Oss

CT: Tomografia computadorizada

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. PROPOSIÇÃO.....	12
3. REVISÃO DE LITERATURA	13
4. DISCUSSÃO.....	27
5. CONCLUSÃO.....	29
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

1. INTRODUÇÃO

A regeneração tecidual é definida como um processo no qual o organismo reconstrói a arquitetura de um tecido danificado, curando a ferida e recuperando a continuidade do tecido afetado (TORTORA, DERRICKSON 2016). Através da interação entre moléculas e células de regeneração, torna-se possível alcançar a homeostase e promover a recuperação funcional dos tecidos anteriormente afetados. A fibrina apresenta um importante papel no processo de regeneração tecidual, sendo definida como uma proteína fibrosa que atua no processo de coagulação sanguínea, responsável pelo processo de agregação plaquetária e coagulação, que ocorre devido a substâncias denominadas fatores de coagulação (íons cálcio, enzimas inativas e diversas moléculas associadas a plaquetas). Cada um desses fatores de coagulação, ativa e participa de um complexo processo de coagulação através de diversas reações enzimáticas, no qual cada fator de coagulação ativa as moléculas do fator seguinte e, por último, forma-se a proteína insolúvel denominada fibrina (TORTORA, DERRICKSON 2016; CONSOLARO 2015).

A coagulação sanguínea é dividida em três estágios, o primeiro consiste na formação da protrombinase pelas vias extrínseca e intrínseca, no segundo estágio, a protrombinase converte a protrombina (uma proteína plasmática formada pelo fígado) em trombina, no terceiro e último estágio, a trombina converte o fibrinogênio em fibrina insolúvel, que, por sua vez, forma os filamentos do coágulo. Outro componente importante para regeneração tecidual são os fatores de crescimento, por estimularem a proliferação celular, angiogênese, diferenciação e síntese celular. Por sua vez, as plaquetas armazenam infinidade de substâncias; entre elas, fatores de crescimento (TORTORA, DERRICKSON 2016).

Nos agregados plaquetários estão presentes fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) responsável por promover a proliferação de células endoteliais vasculares, fibras de músculo liso e fibroblastos, com o objetivo de ajudar no reparo tecidual. Fator de crescimento transformador beta (TGF- B) é uma proteína responsável pela regulação da inflamação através da sua capacidade para induzir a cicatrização fibrosa. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é responsável por promover a sinalização para neoformação vascular. E, por último, fator de crescimento endotelial (EGF) é uma proteína que também promove

reparação tecidual. Vêm sendo propostos protocolos que fazem uso de concentrados de plaquetas que mostram grandes benefícios: favorecem e aceleram o pós-cirúrgico e fornecem um suporte para regeneração tecidual.

Com isso, alguns materiais estão sendo utilizados na odontologia, como: Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e Fibrina Rica em Plaquetas e leucócitos (LPRF). O PRP é uma concentração autóloga de plaquetas humanas em um volume pequeno de plasma e tem em suas bases biológicas o aumento da concentração de fatores de crescimento, que são importantes no processo cicatricial. A LPRF é um gel de fibrina autóloga, apresentando como propriedade o maior favorecimento da cicatrização de tecido moles, pois acredita-se que contenha fatores de crescimento em concentrações ainda maiores que possibilitam uma regeneração tecidual mais rápida. Na Odontologia, o seu uso está sendo frequente na implantodontia, cirurgias periodontais, tecidos moles e duros, entre outros. Devido à aplicabilidade crescente dos agregados plaquetários, compreender melhor os seus princípios, seus potenciais e limitações são de grande importância para a indicação correta do seu uso, além da escolha do protocolo de obtenção do agregado mais adequado (DOHAN EHRENFEST 2012; CHOUKROUN et al. 2017).

Os agregados plaquetários vêm sendo utilizados visando uma melhora na velocidade da cicatrização e da regeneração tecidual. A primeira geração de agregados plaquetários autólogos foi denominado de Plasma Rico em Plaquetas. Apesar da crescente utilização do PRP nos primeiros anos em que os agregados plaquetários foram desenvolvidos com o objetivo de auxiliar na reparação tecidual, diversos trabalhos indicavam a limitação inerente ao seu uso. A técnica para obtenção do PRP, em si, necessita de um longo tempo para preparação, colheita e centrifugação do sangue, além da adição de anticoagulante (DOHAN EHRENFEST 2012; CHOUKROUN et al. 2017).

Conseqüentemente, as tentativas de desenvolver uma técnica alternativa aumentaram. Foi então que surgiu na França, desenvolvido por Choukroun, a LPRF, um material que não precisa de anticoagulantes no seu preparo, tornando-se uma opção mais simples e barata para a obtenção de um agregado plaquetário autólogo (CHOUKROUN et al. 2017).

2. PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura e analisar as propriedades dos agregados plaquetários e seus fatores de crescimento tecidual, bem como as suas vantagens e utilização na odontologia, através de uma revisão de literatura discutida, proporcionando maior abrangência desses conhecimentos acerca desse tratamento.

3. REVISÃO DE LITERATURA

No estudo prospectivo de Diss et al (2008) foi documentado, radiograficamente, as alterações nos níveis ósseos apicais em implantes microrosqueados colocados na altura do osso residual subsinusal, de acordo com uma técnica de elevação do assoalho do seio com osteótomo adicionado de osso com fibrina rica em plaquetas (L-PRF) como material de enxerto. Os implantes foram colocados usando L-PRF como material de enxerto na técnica de elevação do assoalho do seio com osteótomo adicionado de osso (BAOSFE). Posteriormente, foi calculada a taxa de sobrevivência no aperto do pilar (6 a 12 semanas de cicatrização) e em 1 ano.

A análise radiográfica determinou, consecutivamente: 1) a média da altura óssea residual (RBH) sob o seio maxilar no momento da colocação do implante; e 2) a alteração do nível ósseo do endossinus. A média e o desvio padrão foram usados para avaliar as alterações ósseas endosinusais nos lados mesial e distal do implante em 1 ano. Entre dezembro de 2004 e junho de 2005, 20 pacientes consecutivos foram incluídos no estudo após a medição da altura óssea por radiografias periapicais. Os pacientes incluíram 14 mulheres (70%) e 6 homens (30%) variando de 35 a 73 anos; foram tratados com 35 implantes Astra Tech (Astra Tech Dental Implant System; Astra Tech, Mölndal, Suécia) cumprindo os critérios de inclusão. O procedimento com L-PRF com material de enxerto pode levar a um ganho ósseo endossinusal. Apesar de um RBH limitado, um período de cicatrização de 2-3 meses foi considerado suficiente. Em 1 ano, foi possível identificar a formação de uma nova estrutura óssea delimitando o assoalho do seio, o que levou a uma função previsível do implante.

Mazor et al (2009) afirma que a fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) de Choukroun foi descrita pela primeira vez por Choukroun et al. na França em 2001. É uma técnica simples, natural e barata para produção de concentrados de leucócitos (L-PRF), uma vez que o sangue pode ser coletado sem anticoagulante e imediatamente centrifugado, onde começará a coagulação, formando as três partes distintas entre uma base de glóbulos vermelhos na parte inferior, plasma acelular como sobrenadante (pobre em plaquetas) e o coágulo L-PRF no meio (DOHAN et. al 2009). Esse coágulo pode facilmente ser transformado em membrana por compressão entre duas gazes estéreis ou com ferramenta específica que uniformiza

ou padroniza esse processo. Além disso, o protocolo é bastante facilitado, visto que muitos coágulos de L-PRF podem ser produzidos em <20 minutos. Mazor et al (2009) ainda citou que cada membrana L-PRF concentra a maior parte das plaquetas e mais da metade dos leucócitos de uma coleta de sangue de 9ml (DOHAN, 2006). Um fator principal é a alta liberação de fatores de crescimento pelo L-PRF; assim, esse biomaterial pode apresentar variadas aplicabilidades na recuperação tecidual.

Estudos de DOHAN EHRENFEST et al (2009) tiveram como propósito, determinar a composição celular e a organização tridimensional do L-PRF e avaliar a influência de diferentes tubos de coleta (vidro seco ou vitrificado, tubos de plástico) e procedimentos de compressão (forçada ou suave) na arquitetura final da membrana desse material autólogo.

Após a centrifugação, foram realizadas análises sanguíneas nas camadas plasmáticas de resíduos após a coleta (coágulos de L-PRF). Os coágulos e membranas de L-PRF foram processados para exame por microscopia de luz e microscopia eletrônica de varredura. Aproximadamente 97% das plaquetas e >50% dos leucócitos estavam concentrados no coágulo de L-PRF e apresentavam uma distribuição tridimensional específica, dependendo das forças de centrifugação. As plaquetas e a fibrina formaram grandes aglomerados de coagulação nos primeiros milímetros da membrana, além da base de glóbulos vermelhos. A rede de fibrina apresentou-se madura e densa. Além disso, não houve diferença significativa na arquitetura L-PRF entre grupos usando os diferentes tubos de coleta e técnicas de compressão, mesmo que dois parâmetros podem ter influenciado o conteúdo do fator de crescimento e as propriedades da matriz biológica. O protocolo L-PRF concentrou a maioria das placas e leucócitos de uma coleta de sangue em um único biomaterial de fibrina autólogo. Esse protocolo oferece reprodutibilidade de resultados, desde que sejam respeitados os princípios de produção.

A utilização da técnica de Choukroun pode ser descrita nos relatos de Mazor et al. (2009), onde avaliou-se a relevância de coágulos e membranas de L-PRF como o único material de preenchimento durante uma elevação do seio maxilar com implantação imediata usando análises radiológicas e histológicas em uma série de casos.

Foram realizadas vinte e cinco elevações sinusais com implantação

simultânea num total de 20 pacientes com L-PRF de Choukroun como único biomaterial de preenchimento.

Para cada paciente, foram realizados um exame pré-cirúrgico e um exame radiológico pós-operatório de 6 meses com uma radiografia panorâmica e radiografia volumétrica computadorizada (VCR) tridimensional para avaliar a altura óssea residual subsinusal e o ganho ósseo final ao redor dos implantes.

Em nove pacientes, 6 meses após a elevação do seio, foram coletadas biópsias ósseas na parede vestibular do rebordo alveolar ao nível da janela de osteotomia e avaliadas por histomorfometria. Nesse estudo, foram colocados 41 implantes de três sistemas diferentes com diferentes desenhos de parafusos (Biomet 3I Nanotite, MIS Seven, Intra-Lock Ossean). Todos os implantes foram inseridos em altura óssea residual entre 1,5 e 6 mm (média – SD: 2,9 – 0,9 mm). O ganho ósseo final foi sempre muito significativo (entre 7 e 13 mm [média – DP: 10,1 – 0,9 mm]). Os autores destacam que nenhum implante foi perdido e após as análises radiológicas, a posição final do assoalho do seio esteve na continuação da extremidade do implante. Todas as biópsias mostraram osso bem organizado e vital.

Do ponto de vista radiológico e histológico, 6 meses após a cirurgia, o uso de L-PRF como único material de preenchimento durante a elevação e implantação do seio maxilar estabilizou um alto volume de osso natural regenerado na cavidade subsinusal até a ponta do seio maxilar. Definindo assim, o L-PRF de Choukroun como um biomaterial simples e barato, e seu uso sistemático durante a elevação do seio parece uma opção relevante, principalmente para a proteção da membrana.

Em 2010, Gassling et. al. (2010) descreveu a utilização de membranas à base de L-PRF para cobrir o lado de aumento do rebordo alveolar em vários estudos *in vivo*. Os autores citam que existem poucos estudos *in vitro* sobre L-PRF e nenhum estudo usando células periosteais humanas para engenharia de tecidos foi publicado até o momento.

O objetivo desse estudo foi realizar uma comparação do L-PRF com a membrana de colágeno Bio-Gide comumente usada como *scaffolds* para engenharia de tecidos periosteais.

Células periosteais humanas foram semeadas em pedaços de membrana (colágeno [Bio-Gide] e L-PRF). A vitalidade celular foi avaliada pela coloração de

diacetato de fluoresceína (FDA) e iodeto de propídio (PI), biocompatibilidade com o teste de lactato desidrogenase (LDH) e nível de proliferação com os testes MTT, WST e BrdU e microscopia eletrônica de varredura (MEV). As membranas L-PRF apresentaram biocompatibilidade ligeiramente inferior, conforme demonstrado pelo teste LDH. A atividade metabólica medida pelos testes MTT e WST foi maior para L-PRF do que para colágeno (BioGide). O nível de proliferação medido pelo teste BrdU (quantitativo) e exames SEM (qualitativo) revelaram valores mais elevados para L-PRF.

O L-PRF demonstrou-se superior ao colágeno (Bio-Gide) como *scaffold* para proliferação de células periosteais humanas. Com esses resultados, os autores determinaram que as membranas L-PRF são adequadas para o cultivo *in vitro*.

CHANG et al. (2011) avaliou a aplicação clínica de fibrina rica em plaquetas e leucócitos como material utilizado unicamente em enxerto em defeitos periodontais intraósseos. O estudo teve como objetivo apresentar as alterações clínicas e radiográficas de um paciente com defeitos periodontais intraósseos que foi tratado com L-PRF.

Segundo os autores, o primeiro molar inferior esquerdo (36) e o segundo molar superior esquerdo (27) tinham defeitos intraósseos e foram obturados com L-PRF como único material de enxerto em uma paciente de 38 anos.. Os resultados mostraram que a aplicação de L-PRF como único material de enxertia em defeitos internos apresentou ganho de inserção clínica após 3 meses e 6 meses. Usando o programa do Instituto Nacional de Saúde, a densidade radiográfica de 6 meses de pós-operatório de imagens para o dente 27 e dente 36 mostrou um aumento de 1,6 e 1,3 vezes em comparação com cada radiografia pré- operatória, respectivamente. Do ponto de vista clínico e radiológico, 6 meses após a cirurgia, o uso de L-PRF como único material de enxerto parece ser uma modalidade eficaz de tratamento regenerativo para defeitos periodontais intraósseos.

DOHAN EHRENFEST et. al. (2012) demonstrou algumas diferenças em destaque relacionadas à liberação de fator de crescimento e proteína da matriz entre 2 famílias de concentrados de plaquetas: Plasma Rico em Plaquetas Puro (P-PRP), o PRGF (Preparação Rica em Fatores de Crescimento) e Fibrina Rica em Plaquetas Leucócitos (L-PRF - método de Choukroun). Essas 2 famílias são os opostos extremos em termos de arquitetura de fibrina e conteúdo de leucócitos. Foi descrito e

discutido sobre os fatores para a liberação lenta de 3 fatores de crescimento chave (Fator de Crescimento Transformador 1 (TGF 1), Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas AB (PDGF-AB) e Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) e proteínas da matriz (fibronectina, vitronectina e trombospondina-1) das membranas de gel de L- PRF e P-PRP em meio de cultura. Durante 7 dias, as membranas de L-PRF liberam lentamente quantidades significativamente maiores de todas essas moléculas do que as membranas de gel de P-PRP, e os 2 produtos apresentam padrões de liberação diferentes. Em ambos os concentrados de plaquetas, a vitronectina é a única molécula a ser liberada quase completamente após apenas 4 horas, sugerindo que esta molécula não é aprisionada na matriz de fibrina e não é produzida pelos leucócitos. Além disso, as membranas de gel de P-PRP se dissolvem completamente no meio de cultura após menos de 5 dias apenas, enquanto as membranas de L-PRF ainda estão intactas após 7 dias. Essa simples demonstração mostra que a polimerização e a arquitetura final da matriz de fibrina influenciam consideravelmente a força e o potencial de captura/liberação do fator de crescimento da membrana. Também sugere que as populações de leucócitos têm uma forte influência na liberação de alguns fatores de crescimento (particularmente TGF1). Ainda, os vários concentrados de plaquetas apresentam características biológicas muito diferentes, e uma definição e caracterização precisa das diferentes famílias de produto é uma questão chave para uma melhor compreensão e comparação dos efeitos clínicos relatados desses adjuvantes cirúrgicos, ou seja, investigar os mecanismos de L-PRF e P-PRP não é, portanto, apenas uma forma de entender as tecnologias de concentrados de plaquetas, mas também uma forma de entender a biologia do sangue.

Os dados dos autores, portanto, confirmaram o conhecimento atual sobre a coagulação da fibrina (PEROLA, et al (2005); FERREIRA et. al (1977), e que os concentrados de plaquetas podem ser modelos muito interessantes para um melhor entendimento dos mecanismos de coagulação e cicatrização.

SIMONPIERI et al. (2012) descreveu os concentrados de plaquetas para uso cirúrgico como ferramentas inovadoras da medicina regenerativa, e foram amplamente testados em cirurgia oral e maxilofacial. Os autores trazem que até então, a literatura sobre o tema se diz contraditória e os dados publicados são difíceis de classificar e interpretar. Ainda, completa que em periodontologia e cirurgia

dentoalveolar, a literatura é particularmente densa sobre o uso das várias formas de Plasma Rico em Plaquetas (PRP) - Plasma Rico em Plaquetas Puro (P-PRP) ou Plasma Rico em Leucócitos e Plaquetas (L-PRP) - mas ainda limitado sobre as subfamílias de fibrina rica em plaquetas (L-PRF).

Foi descrito nesse primeiro artigo, o conhecimento publicado sobre o uso de PRP e L-PRF durante a avulsão ou extração dentária, cirurgia mucogengival, regeneração tecidual guiada (RTG) ou preenchimento ósseo de defeitos periodontais intraósseos e regeneração de rebordos alveolares usando Regeneração Óssea Guiada (GBR).

Esse trabalho trouxe informações sobre a utilização do L-PRF, permitindo ainda, definir novos princípios terapêuticos: NTR (Natural Tissue Regeneration) para o tratamento de lesões periodontais intraósseas e Natural Bone Regeneration (NBR) para a reconstrução dos rebordos alveolares. Os autores descrevem que na periodontologia, este campo de pesquisa logo entrará em maior desenvolvimento de procedimentos de concentrado de plaquetas fáceis de usar e pela definição de novos conceitos e protocolos clínicos eficientes.

Pouco tempo depois, os autores trouxeram a segunda parte desses estudos, descreveram o conhecimento até então publicado sobre o uso de PRP e L-PRF durante a colocação de implantes (particularmente como tratamento de superfície para estimulação da osseointegração), o tratamento de defeitos ósseos peri-implantares (após peri-implantite, durante implante em um volume ósseo insuficiente ou durante o implante imediato pós-extração), os procedimentos de elevação do seio e vários tratamentos complexos suportados por implantes. Outras aplicações potenciais dos concentrados de plaquetas também foram destacadas na cirurgia reconstrutiva maxilofacial, para o tratamento de pacientes em uso de bifosfonatos, anticoagulantes ou com maxila pós-tumoral irradiada.

Verificou-se que a utilização do L-PRF permitiu definir um novo conceito terapêutico denominado Regeneração Óssea Natural (NBR) para a reconstrução dos rebordos alveolares ao nível gengival e ósseo. Segundo os autores, os princípios da NBR permitem afastar alguns limites técnicos das reabilitações implantossuportadas globais, particularmente quando combinadas com outras poderosas ferramentas biotecnológicas: solução de metronidazol, substitutos ósseos adequados e melhores designs e superfícies de implantes (por exemplo, implantes AstraTech Osseospeed

ou Intra-Lock Ossean). Para os autores, em 2012 viveu-se um período de transição no uso de PRP e L-PRF em cirurgia bucomaxilofacial. Os PRPs não conseguiram provar vantagens estratégicas fortes que pudessem justificar seu uso na prática diária, e o uso da maioria das técnicas de PRP provavelmente será limitado a algumas aplicações muito específicas onde foram alcançados resultados satisfatórios. Apenas algumas técnicas simples, baratas e eficientes, como o L-PRF, continuarão a se desenvolver em cirurgia oral e maxilofacial nos próximos anos.

Posteriormente, isso pode ser confirmado com o estudo publicado por Mazor (2013), que descreveu uma técnica de reconstrução pré-implante de mandíbula posterior severamente reabsorvida pela técnica de Sandwich com osteotomia piezocirúrgica e utilização de L-PRF: Nessa técnica, um segmento ósseo cortical é seccionado e mantido em posição mais elevada através do uso de parafusos e placas. O espaço entre o corpo da mandíbula e os fragmentos é então preenchido com algum osso autólogo ou biomateriais ósseos. Como em todas as técnicas de enxerto ósseo, principalmente na região posterior da mandíbula, questões importantes dessa técnica são 1) o risco de restrições mecânicas e biológicas na área cirúrgica e 2) o risco de deiscência gengival acima da área enxertada. A gengiva é a única proteção contra a contaminação do compartimento regenerativo ósseo. Além disso, o autor descreveu a cirurgia como um procedimento delicado e o uso de instrumentos e procedimentos adequados se faz necessário a fim de evitar reações inflamatórias e reabsorção óssea indesejados. A adição de concentrados de plaquetas para uso cirúrgico (DOHAN EHRENFEST et. al 2012), principalmente de L-PRF, já era preconizada como material de cicatrização e interposição em diversas situações clínicas (ROBIONY et. al 2012), a fim de simplificar os procedimentos cirúrgicos e melhorar a cicatrização óssea e de tecidos moles (DEL CORSO et. al. 2012; SIMONPIERI et. al 2012).

No artigo de Mazor, foi descrita uma versão modificada da técnica sanduíche, utilizando instrumentos piezocirúrgicos para osteotomia não traumática e L-PRF (Leukocyte- and Platelet Rich Fibrin) como material regenerador e de proteção para os tecidos ósseo e gengival da área expandida. A paciente era uma mulher de 53 anos, em bom estado geral e não fumante. As radiografias de tomografia computadorizada CT-Scanner revelaram uma reabsorção significativa do osso alveolar com uma altura óssea limitada (5-6mm) acima do nervo mandibular e

uma forma curva deformada do osso residual. Foi proposto um plano de tratamento incluindo a técnica de “sanduíche”, a fim de ganhar altura vertical e obter uma forma horizontal mais homogênea do rebordo alveolar.

O uso de L-PRF como material regenerativo e de interposição nesse tipo de cirurgia foi inovador por parte do autor. A escolha do material foi justamente porque as camadas de L-PRF estimulam a cicatrização e maturação do tecido gengival e evitam o risco de deiscência do tecido mole ao redor do material enxertado (VERÃO, 1994). Além disso, uma forte maturação gengival é sempre notada na área coberta com muitas camadas de L-PRF, e isso também foi observado no caso descrito.

O autor concluiu que o uso de L-PRF como adjuvante cirúrgico e dispositivos piezocirúrgicos oferece novas oportunidades para tornar essa cirurgia mais segura e previsível. Permanece uma cirurgia difícil que requer habilidades técnicas e experiência adequadas, mas a redução do estresse ósseo e a melhora da cicatrização através do uso desses materiais podem torná-la mais acessível.

Del Corso et. al (2013) descrevem que muitas vezes faz-se necessária uma cirurgia de regeneração óssea antes da colocação do implante em casos onde os rebordos alveolares são muito finos e a regeneração óssea pode ser um desafio, já que os rebordos alveolares residuais posteriores da mandíbula tem baixa vascularização, e, portanto, são pouco adaptados à integração de material de enxerto ósseo ou regeneração de cavidades ósseas. Isso faz com que a mandíbula posterior seja um local com restrições mecânicas aplicadas nos tecidos ósseo e gengival durante a função mastigatória, o que comprometeria o processo de cicatrização, principalmente pelo risco de deiscência de tecidos moles após a cirurgia de regeneração.

Como forma de contornar tais desvantagens, os autores tiveram como proposta, desenvolver uma nova forma de Regeneração Óssea Guiada (GBR) onde os compartimentos ósseo e gengival poderiam ser melhor reforçados e controlados. O primeiro elemento dessa estratégia foi utilizar o próprio implante dentário como mantenedor de espaço e como pilar de regeneração para reforçar, proteger e guiar o compartimento ósseo sob a barreira GBR. O segundo elemento, consistiu no uso de uma combinação adequada de substituto ósseo e Fibrina Rica em Leucócitos e Plaquetas (L-PRF). Foi decidida a estratégia de combinar L-PRF

com materiais adequados como uma forma de engenharia de tecidos *in vivo*, sendo denominada Regeneração Óssea Natural (NBR). Dessa forma, foi descrito o uso de L-PRF e implante simultâneo em uma estratégia de NBR para o tratamento de uma mandíbula posterior severamente reabsorvida.

No início da cirurgia, o L-PRF foi preparado usando o protocolo e material padrão (sistema aprovado pela FDA/marca CE comercializado como sistema Intra-Spin e kits de preparação Xpression, Intra-lock, Boca Raton, FL, EUA) usando 8 tubos de 10mL de sangue total. Após centrifugação e coleta dos coágulos de L-PRF, 8 membranas foram preparadas para uso no final da cirurgia. Três implantes (10mm x 3,3mm para os 2 anteriores e 8mm x 3,3mm para o posterior) foram inseridos cuidadosamente em seus respectivos poços (Ossean, Intra-Lock Inc., Boca Raton, FL, EUA), e 5 a 6mm da parte superior dos implantes permaneceu fora do rebordo alveolar residual. A face vestibular do rebordo alveolar foi então coberta com uma mistura de L-PRF e material colagenado de osso equino (Gen-Os, OsteoBiol, Tecoss, Turim, Itália) na proporção de volume 50/50, associado a metronidazol 0,5%. (Solução). Todas as roscas dos implantes foram amplamente cobertas com uma quantidade significativa de material para regenerar um amplo rebordo alveolar ao seu redor. Por fim, três camadas de L-PRF foram adicionadas para cobrir o sítio cirúrgico e manter a integridade do material ósseo. Seguindo os princípios da NBR, essas membranas foram utilizadas como barreira de interposição competitiva para proteger e estimular o compartimento ósseo, e como membranas cicatrizantes para estimular a cicatrização e remodelação do periósteo e gengival. Quatro meses após a cirurgia, o tecido gengival queratinizado acima dos implantes parecia espesso e fortalecido, e os parafusos de cicatrização transgengivais puderam ser conectados. Algumas semanas depois, os parafusos foram removidos e o tecido gengival apresentou-se espesso e saudável em um rebordo alveolar regenerado bastante amplo, sem deiscências. A ponte final suportada por implantes foi colocada. O acompanhamento clínico e radiográfico foi organizado a cada 6 meses durante o primeiro ano e depois a cada ano. Após quatro anos do tratamento, a reabilitação apresentou-se estável, funcional e estética. O acompanhamento radiográfico não mostrou perda óssea peri-implantar significativa. Os tecidos peri-implantares permaneceram no mesmo nível ao redor dos colares dos implantes, e nenhuma deiscência apareceu.

A escolha de materiais para combinar com L-PRF nessas estratégias continua sendo uma importante questão de pesquisa.

Toeroek e Dohan Ehrenfest (2013) descreveram pela primeira vez um protocolo S- GBR clássico onde os parafusos foram associados a um xenoenxerto ósseo, uma membrana de colágeno, alguns aloenxertos e membranas L-PRF. Foi observado forte reabsorção do rebordo alveolar, com importante pedaço de gengiva livre no topoda fina crista alveolar residual.

Os autores citaram que na primeira cirurgia, foi feita, inicialmente, a extração do primeiro pré-molar móvel e o alvéolo residual foi cuidadosamente limpo com instrumentos adequados. Eles relataram que a crista óssea alveolar residual parecia altamente reabsorvida e fina e que para colocar os implantes em uma posição funcional e estética adequada, o rebordo ósseo deveria ser regenerado tanto em largura quanto em altura.

Ainda, os autores descrevem que já havia sido testada a utilização de xenoenxerto na parte inicial, porém, este material era majoritariamente mineral com um tempo de remodelação muito lento e fraca integração, assim, foram necessários tempos de cicatrização mais longos para ter um osso regenerado para implantação adequada (7 meses para regeneração). O artigo traz que esse procedimento foi simplificado utilizando o material de enxerto ósseo com uma mistura de aloenxerto e xenoenxerto: o aloenxerto integrou-se mais rapidamente ao sítio cirúrgico, enquanto o xenoenxerto foi mais estável a longo prazo. Foram usadas membranas L-PRF em todos os lugares para melhorar a integração óssea, cicatrização e maturação gengival e para proteger o local cirúrgico, citam os autores.

A cirurgia foi facilitada através desse método e ainda, o tempo necessário para a regeneração óssea não ultrapassou 4 meses. Mais importante, a regeneração óssea mostrou-se clinicamente mais homogênea, no caso desse estudo.

O L-PRF é um andaime biodegradável que consiste em fibrina, plaquetas e leucócitos com potencial para aumentar a microvascularização e migração de células epiteliais. L-PRF está relacionado com a melhoria suave da regeneração tecidual, uma vez que contém vários fatores de crescimento, como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador beta (TGF- β), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e crescimento semelhante

à insulina (IGF) (MIRON et. al. 2017). Assim, seu uso é indicado para melhorar a cicatrização dos tecidos moles e reduzir a deiscência do tecido (CHENCHEV et. al. 2017), além de reduzir a dor e o inchaço pós-operatório e minimizar a infecção na área cirúrgica. A redução da exposição da membrana é um ponto crítico na GBR, uma vez que é a maior complicação para este tipo de procedimento e pode impactar criticamente no osso ganho (LIM et al. 2018; GARCIA et. al. 2018).

Em 2017, Chenchev e colaboradores tiveram como objetivo descrever um relato de caso avaliando a possibilidade de aumento do rebordo alveolar na região frontal do maxilar superior, utilizando uma combinação de material de enxerto ósseo, fibra injetável rica em plaquetas (i-PRF) e fibrina rica em plaquetas (A-PRF). Neste relato, um homem de 18 anos com perda do dente 11 e fratura parcial do rebordo alveolar foi tratado com aumento do rebordo alveolar com material de enxerto ósseo, fibra injetável rica em plaquetas (i-PRF) e plaquetas avançadas -rico em fibra (A-PRF). Os resultados clínicos foram revisados 4 meses após o aumento e um implante dentário foi colocado. Os resultados clínicos e radiográficos foram bem sucedidos, sugerindo que o uso de A-PRF e i-PRF pode ser benéfico para o aumento ósseo do rebordo alveolar antes da colocação do implante.

Miron et. al. (2017) investigaram uma formulação de PRF denominada PRFinjetável (i-PRF) sem o uso de anticoagulantes. Foram utilizados PRP padrão e i-PRF (centrifugado a 700 rpm (60G) por 3 minutos). Além disso, biocompatibilidade de fibroblastos em 24h (ensaio *in vivo/in vitro*), migração em 24h, proliferação em 1, 3 e 5 dias e expressão de PDGF, TGF- β e colágeno1 em 3 e 7 dias foram analisados.

A liberação do fator de crescimento demonstrou que em geral, o PRP apresentou maior liberação precoce de fatores de crescimento, enquanto o i-PRF apresentou níveis significativamente maiores de liberação total após 10 dias. Embora ambas as formulações tenham apresentado alta biocompatibilidade e maior migração e proliferação de fibroblastos quando comparados para controlar o plástico de cultura de tecidos, o i-PRF induziu significativamente maior migração, enquanto o PRP demonstrou significativamente maior proliferação celular.

O i-PRF demonstrou a capacidade de liberar maior concentrações de vários fatores de crescimento e induziu migração de fibroblastos e expressão de PDGF, TGF- β e colágeno. Os achados desses estudos demonstraram que uma formulação potente de concentrados líquidos de plaquetas pode ser obtida sem o

uso de anticoagulantes.

O estudo de LORENZ et al. 2018 relatou, pela primeira vez, uma combinação de um substituto ósseo xenogênico (BO) com PRF. Foram utilizados o sólido de PRF+TM e o líquido i-PRF juntamente com uma malha de titânio planejada 3-D individualizada para a reconstrução de um defeito ósseo grave relacionado ao tumor na mandíbula de um ex-paciente com câncer de cabeça e pescoço.

O BO enriquecido com componentes regenerativos de PRF permitiu a reconstrução do defeito ressectivo mandibular sob a malha 3-D sem transplante ósseo autólogo. Os autores descreveram sucesso na reabilitação completa e a restauração da função oral do paciente. A análise histológica de biópsias ósseas extraídas confirmou que o novo osso dentro da região aumentada originou-se do osso residual.

Dentro das limitações do caso apresentado pelos autores, o conceito aplicado pareceu ser uma abordagem promissora para aumentar a capacidade regenerativa de um material substituto ósseo, bem como diminuir a demanda por transplante de osso autólogo, mesmo nos casos em que o osso autólogo é considerado padrão ouro. Dessa forma, o PRF pode ser considerado uma fonte confiável para implementar as capacidades biológicas de materiais substitutos ósseos.

Hartmann et. al (2019) descreveu a GBR como um dos métodos mais previsíveis e documentados no campo da odontologia, mesmo com o uso de implantes de titânio. A GBR usa uma barreira membrana para separar o enxerto e essa técnica, baseada em desenho assistido por computador (CAD/CAM) e impressão tridimensional, cria uma membrana de titânio não absorvível específica para o paciente para facilitar e encurtar o tempo de cirurgia.

O objetivo do estudo proposto pelos autores, foi realizar uma avaliação dos fatores de risco para uma regeneração óssea usando malha de titânio personalizada que foi testada em ambiente clínico. Esse foi um retrospectivo que incluiu 65 pacientes com 70 procedimentos de enxertia de defeitos ósseos dos maxilares com uma malha de titânio personalizada em conjunto com fibrina rica em plaquetas avançada e injetável (A- e i-PRF), membranas reabsorvíveis e materiais de enxerto ósseo. Os resultados do enxerto foram analisados de acordo com a seguinte classificação: (a) exposição pontual, (b) exposição completa ou (c)

nenhuma exposição declarada.

Em 37% dos casos ocorreram exposições das malhas que foram significativamente associadas com a perda do material enxertado ($P, 0,001$). Abuso de tabaco ($P \frac{1}{4} 0,032$) e procedimentos de enxerto juntamente com técnicas de elevação simultânea do assoalho do seio maxilar ($P = 0,001$) foram considerados fatores de risco para o sucesso do enxerto. A colocação do implante não foi possível em apenas dois casos.

Os autores afirmaram que os resultados desse estudo se deram pelo tratamento de grandes defeitos com o titânio personalizado sendo descrito como um protocolo útil com resultado previsível, mesmo em casos de deiscências.

Estudos mais recentes de Valladão e colaboradores (2020) tiveram como objetivo descrever o ganho ósseo associado aos protocolos de GBR combinando membranas, enxertos ósseos e L-PRF para aumento ósseo vertical e horizontal. A RGB associada a uma mistura de enxertos particulados autógenos e xenógenos e i-PRF é eficaz para aumento ósseo vertical e horizontal nas regiões maxilar e mandibular, permitindo ganho ósseo suficiente para futura colocação de implantes. Normalmente, a membrana é usada sobre o material enxertado, uma vez que as partículas ósseas podem favorecer a manutenção do espaço e a estabilidade do coágulo de fibrina formados no sítio cirúrgico.

Nesse caso, o PRF (i-PRF) foi usado para aglutinar as partículas do enxerto ósseo, e a fibrina rica em plaquetas leucocitária (L-PRF) foi usado para produzir umabiomembrana para cobrir as membranas GBR. O i-PRF foi obtido após centrifugação de 2 tubos não sulcados sem qualquer aditivo. Após nove meses de acompanhamento, todos os casos clínicos evoluíram sem complicações, como exposição da membrana, deiscência da ferida ou infecção. Os autores citaram que houve confirmação do ganho ósseo clinicamente.

O objetivo dos autores foi elaborar um estudo retrospectivo demonstrando os princípios da GBR, usando uma mistura de partículas autógenas e substitutos ósseos xenógenos aglutinados com i-PRF, para a regeneração de defeitos ósseos horizontais e verticais. Foram obtidos agregados de plaquetas (L-PRF e i-PRF) do sangue dos pacientes como protocolo para elaboração do estudo. Esses dois tipos de PRF foram incluídos no tratamento, uma vez que poderiam aumentar o potencial biológico da GBR e aumentar a concentração de fatores de crescimento e outros

compostos bioativos que suportam a revascularização e regeneração de tecidos duros e moles. Os autores descreveram que o uso de i-PRF em associação com um enxerto ósseo pode ser promissor. No entanto, nenhum ensaio clínico já avaliou seus reais benefícios clínicos, e faltam evidências de seu benefício na formação óssea, reforçando a necessidade de mais estudos clínicos nessa área. Além do melhoramento biológico, o uso de i-PRF para aglutinar enxerto promoveu benefícios na facilidade de manipulação do enxerto e maior estabilidade, além de melhorar as propriedades mecânica da área enxertada, que poderia por si só, sustentar a sua indicação.

CHOU et. al. (2020) avalia que os diferentes concentrados de plaquetas apresentam características biológicas, das quais uma definição e caracterização específica das diferentes famílias de produtos é de fundamental importância para uma melhor compreensão e comparação dos efeitos clínicos relatados desses adjuvantes cirúrgicos. A melhor compreensão de seus efeitos é fundamental para o aprimoramento dessas biotecnologias.

4. DISCUSSÃO

A plausibilidade biológica do PRF está relacionada com o aumento da concentração de fatores de crescimento e outras moléculas relacionadas à angiogênese, migração de células-tronco e diferenciação osteogênica no local regenerado, melhorando a capacidade biológicas, formação de tecidos regeneração completa (VALLADÃO 2020).

A maioria dos autores reconhece o osso autógeno como o “padrão ouro”. O osso autógeno é o único que possui qualidades osteogênicas, osteoindutoras e osteocondutoras, enquanto outros materiais possuem apenas propriedades osteocondutoras (Van der Wal 1986). Sabe-se que o L-PRF é capaz de estimular a integração e a remodelação da estrutura óssea (DOHAN, et. al 2006).

Os concentrados de plaquetas foram originalmente usados para tratar a prevenção de hemorragia causada por trombopenia grave em transfusão medicamentosa. O plasma rico em plaquetas (PRP) surgiu como um produto de sangue autólogo usado para melhorar a cicatrização de tecidos e regeneração.

Estudos publicados sobre concentrados de plaquetas discutiram amplamente sua utilização orofacial. O L-PRF tem sido amplamente utilizado para acelerar a cicatrização e suas vantagens sobre PRP incluem seu baixo custo e sua fácil preparação e aplicação. Estima-se que futuramente, o uso do L-PRF alcançará ainda mais espaço dentro de cirurgias bucomaxilofaciais, cirurgias periodontais, cirurgias plásticas e ortopedia. As aplicações clínicas do L-PRF já foram descritas na odontologia em casos de preservação de rebordo na implantodontia, também para elevação do assoalho do seio maxilar e reparo de defeitos intraósseos, mostrando significativa taxa de sucesso (CHOU et al. 2020).

A colocação de implantes dentários está diretamente relacionada com o volume do osso alveolar remanescente. É necessário criar nova estrutura óssea quando não há volume suficiente para a colocação de um implante dentário. Para formar nova estrutura óssea, o material de enxerto ósseo deve ser biocompatível e capaz de suportar o estresse biomecânico. O

uso de enxertos ósseos é muito bem sucedido quando realizado em ambiente com bom suprimento sanguíneo. Isso depende do fechamento primário da ferida e da condição do osso adjacente. Um bom fluxo sanguíneo assegura as células, fatores de crescimento e promotores necessários para a cascata de biomineralização osteogênica (WANG, 2006; CHENCHEV et al 2016). Segundo Toffler M et al. o uso da membrana L-PRF em procedimentos de aumento é benéfico para melhor fechamento da ferida e recuperação mais rápida dos tecidos moles. Outros autores concluíram que o uso de L-PRF reduz a dor pós-operatória, inchaço e minimiza o fenômeno de infecção (PACIFICO et al 2015). Yilmaz D et al. sugerem que o uso de PRF em combinação com β -TCP poderia acelerar a formação de osso novo e esta combinação é uma alternativa muito boa para o uso independente de PRF β -TCP. Estudos demonstraram que a adição de L-PRF e i-PRF aos materiais de enxerto ósseo melhora suas propriedades. A mistura de material de enxerto ósseo com pedaços de L-PRF e sua infiltração com i-PRF leva à liberação de fatores de crescimento dentro da ferida, o que ajuda a migração de células osteopromotoras e atrai células-tronco circulantes para a ferida (CHENCHEV et al 2017). Adicionando PRF ao enxerto ósseo reduz o volume de material de enxerto ósseo necessário e melhora suas qualidades manipulativas. O uso de L-PRF acelera a cicatrização de tecidos duros e moles, e o uso de membrana de L-PRF em vez de outra membrana de barreira reduz o custo do procedimento.

A estratégia S-GBR é uma abordagem eficiente para o tratamento da mandíbula severamente reabsorvida. O L-PRF mostrou-se um forte elemento de simplificação cirúrgica, redução dos riscos de deiscência gengival e melhora dos tecidos moles. A escolha da combinação adequada de materiais ósseos e barreiras permanece discutível, e requer maior avaliação científica em grandes séries (TOEROEK; DOHAN EHRENFEST 2013).

Os bons resultados clínicos alcançados nos relatos dessa revisão bibliográfica, corroboram os dados encontrados na literatura de que o uso de L-PRF aumenta a quantidade de fatores de crescimento no interior da ferida e melhora as qualidades do material de enxerto ósseo.

5. CONCLUSÃO

De acordo com o que foi apresentado nesta revisão, pode-se concluir que a PRF é um material com potencial para ser eleito quando se busca resultados mais rápidos e satisfatórios no que diz respeito à regeneração tecidual. Além ainda, apresenta melhores resultados quando utilizado em associação com outros biomateriais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Chang YC, Wu KC, Zhao JH. Clinical application of platelet-rich fibrin as the sole grafting material in periodontal intrabony defects. **Journal of Dental Sciences**, v. 6, n. 3, p. 181-188, 2011.

Chenchev IL, Ivanova VV, Neychev DZ, Cholakova RB. Aplicação de fibrina rica em plaquetas e fibrina rica em plaquetas injetável em combinação de material substituto ósseo para aumento de rebordo alveolar - relato de caso. **Folia medica**, v. 59, n. 3, p. 362-366, 2017.

Chenchev IL, Neichev D, Vicheva D. Técnica Vista e membrana de fibrina rica em plaquetas para tratamento de múltiplas recessões gengivais adjacentes - seguimento de 6 meses. **IOSR Journal of Dental and Medical Sciences** 2016;15(7):128-33.

Chou TM, Chang HP, Wang JC. Autologous platelet concentrates in maxillofacial regenerative therapy. **The Kaohsiung journal of medical sciences**, v. 36, n. 5, p. 305-310, 2020.

Choukroun J, Miron RJ. Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry. Oxford: Wiley-Blackwell; 2017.p. 1-14.

Consolaro A. Inflamação e reparo: um sílabo para a compreensão clínica e implicações terapêuticas. Maringá: Dental Press; 2015. p. 252-7

Del Corso M, Dohan Ehrenfest DM. Implantação imediata e regeneração óssea natural peri-implantar (NBR) na mandíbula posterior severamente reabsorvida usando fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF): um acompanhamento de 4 anos. **POSEIDO**. 2013;1(2):109-16.

Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Conhecimento atual e perspectivas para o uso de

plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina rica em plaquetas (PRF) em cirurgia oral e maxilofacial parte 1: Cirurgia periodontal e dentoalveolar. **Curr Pharm Biotechnol.** 2012;13(7):1207-30.

Diss A, Dohan DM, Mouhyi J, Mahler P. (2008). Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 105, n. 5, p. 572-579, 2008.

Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbe G, Del Corso M, Inchingolo F, Sammartino G Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). **Current pharmaceutical biotechnology**, 2012 13(7), 1145-1152.

Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G, Rasmusson L, Evert PA. Em busca de uma terminologia de consenso na área de concentrados de plaquetas para uso cirúrgico: rico em plaquetas plasma (PRP), fibrina rica em plaquetas (PRF), polimerização em gel de fibrina e leucócitos. **Curr Pharm Biotechnol.** 2012;13(7):1131-7.

Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier, JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. **Journal of periodontology**, 2010.

Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). **Trends in Biotechnology**, v. 27, n. 3, p. 158-167, 2009.

Ferreira CF, Gomes MCC, Filho JS, Granjeiro JM, Oliveira Simoes CM, Magini RS. Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth. **Clin. Oral Implants Res.**, 2005.

Garcia J, Dodge A, Luepke P, Wang HL, Kapila Y, Lin GH. Efeito de exposição da membrana na regeneração óssea guiada: uma revisão sistemática e meta-análise. **Clin Oral Implants Res** [Internet]. 2018;29(3):328-38 Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/clr.13121>.

Gassling V, Douglas T, Warnke PH, Açil Y, Wiltfang J, Becker ST. Platelet-rich fibrin membranes as scaffolds for periosteal tissue engineering. **Clinical oral implants research**, 2010. 21(5), 543-549.

Hartmann A, Hildebrandt H, Schmohl JU, Kämmerer PW. Evaluation of risk parameters in bone regeneration using a customized titanium mesh: results of a clinical study. **Implant Dentistry**, 2019. 543-550.

Lim G, Lin GH, Monje A, Chan HL, Wang HL. Cicatrização de feridas complicações após regeneração óssea guiada para aumento do rebordo: uma revisão sistemática e meta-análise. **Int J Implantos Maxilofac Orais** [Internet]. 2018;33(1):51-0.

Lorenz J, Al-Maawi S, Sader R, Ghanaati S. Individualized titanium mesh combined with platelet-rich fibrin and deproteinized bovine bone: a new approach for challenging augmentation. **Journal of Oral Implantology**, 2018.

Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. **Journal of periodontology**, v. 80, n. 12, p. 2056-2064, 2009.

Mazor Z, Lorean A. Reconstrução pré-implante da mandíbula posterior severamente reabsorvida usando a técnica de sanduíche com osteotomia

piezocirúrgica e fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF): um acompanhamento de 5 anos com controles histológicos. **POSEIDO JOURNAL**. 2013;1(2):117-24.

Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Fibrina rica em plaquetas e cicatrização de tecidos moles: uma revisão sistemática. **Tissue Eng Parte B Rev** [Internet]. 2017 fev;23(1):83-99.

Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, Choukroun J. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry?. **Clinical oral investigations**, v. 21, n. 8, p. 2619-2627, 2017.

Pacífico A, Carbone D, Soda G. Procedimento de regeneração óssea guiada com membranas de fibrina rica em plaquetas (PRF) na resolução de um defeito ósseo maxilar grave: relato de caso. **Senses Sci** 2015;2(1):64-70.

Pérola RM, Wustrac KO, Harbury C, Rubenstein E, Kaplan EN. Anastomose microvascular com adesivo selante de hemoderivados. **Surg. Gynecol. Obstet.**, 1977, 144(2), 227-231.

Robiony M, Zorzan E, Polini F, Sembronio S, Toro C, Politi M. Distração osteogênica e plasma rico em plaquetas: uso combinado na restauração de mandíbula atrófica grave. Resultados a longo prazo. **Clin Implantés Oraís Res**. 2008;19(11):1202-10.

Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Conhecimento atual e perspectivas para o uso de plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina rica em plaquetas (PRF) em cirurgia oral e maxilofacial parte 2: Enxerto ósseo, implante e cirurgia reconstrutiva. **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 13, n. 7, p. 1231-1256, 2012.

Toeroek R, Dohan Ehrenfest DM. O conceito de Regeneração Óssea Guiada por Parafuso (S-GBR). Parte 2: S-GBR na mandíbula posterior de pré-implante severamente reabsorvido usando xenoenxerto ósseo e Fibrina Rica em Leucócitos e Plaquetas (L-PRF): um acompanhamento de 5 anos. **POSEIDO**. 2013;1(2):85-92.

Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D. Introduzindo a fibrina rica em plaquetas de Choukroun (PRF) para o meio da cirurgia reconstrutiva. **The Journal Implant Adv Clin Dent**. 2009;1:21-30.

Tortora GJ, Derrickson B. Princípios de Anatomia e fisiologia. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**; 2016. p. 146-65.

Tortora GJ, Derrickson B. Princípios de Anatomia e fisiologia. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**; 2016. p. 665-91.

Valladão CAA, Freitas MM, Joly JC. Guided bone regeneration in staged vertical and horizontal bone augmentation using platelet-rich fibrin associated with bone grafts: a retrospective clinical study. **International Journal of Implant Dentistry**, v. 6, n. 1, p. 1-10, 2020.

Van der Wal KGH, de Visscher J, Stoelinga JW. O enxerto ósseo autógeno da mesa interna ilíaca. **IntJ Oral Maxillofac Surg**. 1986;14:22-5.

Verão RB. Um novo conceito em cirurgia de implante maxilar: A técnica de osteótomo. **Compendium**.1994; 15:152, 154-156, 158 passim; teste 162.

Wang HL, Boyapati L. Princípios "PASS" para regeneração óssea previsível. **Implant Dent**. 2006;15(1):8-17.

Yilmaz D, Dogan N, Ozkan A. Efeito das plaquetas rica em fibrina e beta fosfato tricálcico na cicatrização óssea. Estudo histológico em suínos. **Acta Cir Bras**. 2014;29:59-65.