

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE
Especialização em Harmonização Orofacial

LADICE DE QUEIROZ AMARAL

REGENERAÇÃO TECIDUAL E FIBRINA RICA EM PLAQUETAS INJETÁVEIS

Belo Horizonte
2021

Ladice de Queiroz Amaral

REGENERAÇÃO TECIDUAL E FIBRINA RICA EM PLAQUETAS INJETÁVEIS

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como parte dos requisitos para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientador Prof.^a Aline Elizabeth Batista

Área de concentração: Harmonização Orofacial

Belo Horizonte,
2021

Ladice de Queiroz Amaral

REGENERAÇÃO TECIDUAL E FIBRINA RICA EM PLAQUETAS INJETÁVEIS

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como parte dos requisitos para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Harmonização Orofacial.

Aprovada em __/__/__ pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof. Dr.^a Marcela Thebit

Prof^a. Dr.

Prof^a. Dr.

Belo Horizonte, 17 de Novembro de 2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, minha família e a todos que colaboraram para o alcance desse objetivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me mostrar seu amor firme.

Ao meu esposo e filhas que aceitaram minhas ausências e viagens durante um período de incertezas, por muitas vezes temendo por minha saúde, mas em momento nenhum deixaram de me apoiar e incentivar.

Aos mestres, colegas, que me ajudaram a concretizar este sonho.

Ensaia um sorriso
e oferece-o a quem não teve nenhum.

Agarra um raio de sol
e desprende-o onde houver noite.

Descobre uma nascente
e nela limpa quem vive na lama.

Toma uma lágrima
e poussa-a em quem nunca chorou.

Ganha coragem
e dá-a a quem não sabe lutar.

Inventa a vida
e conta-a a quem nada compreende.

Enche-te de esperança
e vive á sua luz.

Enriquece-te de bondade
e oferece-a a quem não sabe dar.

Vive com amor
e fá-lo conhecer ao Mundo.

Mahatma Gandhi

RESUMO

A Odontologia tem se mostrado uma área integralmente versátil. Sua evolução e desdobramento desfruta dos avanços tecnológicos e científicos testemunhados ao longo dos anos. Em especial, a Odontologia estética tem recebido notável destaque em suas formas de atuação, dentre elas, procedimentos que incitem a regeneração tecidual. A Fibrina rica em Plaquetas Injetáveis (IFPR-sigla em inglês) é um concentrado de plaquetas utilizado como ferramenta terapêutica para os procedimentos estéticos orofaciais. Trata-se de um recurso, a fim de obter agilidade no processo de remodelação do tecido, assim como a bioestimulação da produção de colágeno pelo organismo. Sendo assim, a IFPR atua como rejuvenescedor natural, já que as plaquetas injetadas no tecido estimulam a produção de colágeno e proteína de fibras elásticas e elastina, sob a área aplicada. À vista disso, torna-se imprescindível o estudo da regeneração tecidual. Regeneração tecidual é a capacidade do tecido de substituir a célula lesada e retornar ao seu estado normal, restaurando morfologia e função originais. Concentrados de plaquetas estão sendo estudados com o objetivo de estimular esse processo, sendo eles: Plasma rico em Plaquetas (PRP) e Fibrina rica em Plaquetas Injetáveis (IPRF). Tais concentrados plaquetários têm sido empregados tanto em procedimentos cirúrgicos, quanto como terapia de rejuvenescimento facial. O presente trabalho busca trazer luz sobre o uso de IFPR como ferramenta eficaz no escopo da Harmonização facial com foco na sua competência em propiciar a regeneração tecidual.

Palavras-chave: Plasma rico em plaquetas, Fibrina rica em plaquetas injetáveis, Regeneração tecidual, Concentrado plaquetário, Material autólogo.

ABSTRACT

Dentistry has shown itself to be an integrally versatile field. Its evolution and unfolding enjoy the technological and scientific advances witnessed over the years. In particular, esthetic dentistry has received remarkable prominence in its forms of action, among them, procedures that encourage tissue regeneration. The use of Injectable Platelet Rich Fibrin (IFPR) is a platelet concentrate used as a therapeutic tool for orofacial aesthetic procedures. It is a resource indicated by the professional, in order to obtain acceleration in the process of tissue remodeling, as well as the biostimulation of collagen production by the body. Thus, IFPR acts as a natural rejuvenator, since the platelets injected into the tissue stimulate the production of collagen and the protein of elastic fibers, elastin, under the applied area. In view of this, the study of tissue regeneration, which is the ability of the tissue to replace the injured cell and return to its normal state, fulfilling the same morphology and function, becomes essential. Platelet concentrates are being studied with the objective of stimulating this process: Platelet Rich Plasma (PRP) and Injectable Platelet Rich Fibrin (IPRF). Such platelet concentrates have been employed both in surgical procedures and as easy rejuvenation therapy. The present work seeks to expand the knowledge of the use of PRPF in order to optimize the process of tissue regeneration in the practice of aesthetic dental procedures as an effective method

Keywords: Platelet-rich plasma; Injectable platelet-rich fibrin; Tissue regeneration; Platelet concentrate; Autologous material.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Fibrina Rica em Plaquetas.....	12
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EGF - Fator de Crescimento Epidérmico

IGF-I – Fatores de Crescimento Similares à Insulina

L-PRF – Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos

PDGF - Fatores de Crescimento Derivados de Plaquetas

PRF - fibrina rica em plaquetas

PRP – Plasma Rico em Plaquetas

SBCP - Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica

TGF - Fator de Crescimento Transformador

TGF-b – Transformadores de Crescimento Beta

VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Justificativa.....	14
1.2 Objetivos.....	15
1.2.1 Objetivo Geral.....	15
1.2.2 Objetivos Específicos.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 PRF e Regeneração Tecidual.....	16
3 MÉTODOS.....	20
4 DISCUSSÃO.....	21
4.1 Benefícios do uso da PRF na regeneração Tecidual	22
4.2 Evidências para o papel da PRF na regeneração Tecidual.....	24
4.3 O uso da PFR na harmonização orofacial.....	26
4.4 Protocolo de preparação da PRF.....	30
4.5 Desvantagens da PRF.....	31
5 CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS.....	33

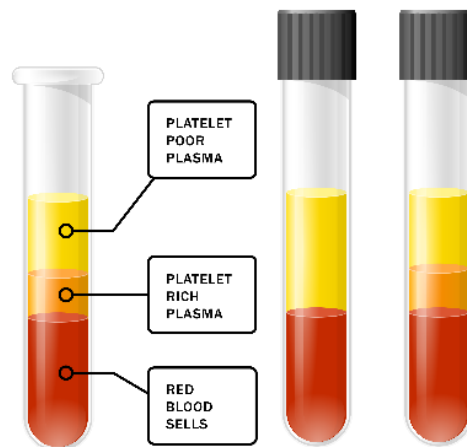
1 INTRODUÇÃO

A face é responsável por estabelecer a comunicação e interação social, além de agregar características notáveis da singularidade de cada indivíduo. A partir dos músculos da mímica facial, é possível expressar diferentes emoções, anseios e sensações. O processo fisiológico do envelhecimento induz a perda de gordura subcutânea e do colágeno dérmico resultando em sulcos e depressões na face (NOVAIS & SOUZA, 2020)

Embora irreversível, o processo de envelhecimento pode ter algumas de suas consequências minimizadas e/ou proteladas por interferência profissional. A busca por procedimentos estéticos, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP), aumentou 390% segundo o Censo de 2016. Atualmente há diversos procedimentos estéticos não cirúrgicos realizados por dentistas que auxiliam na promoção do rejuvenescimento facial, como: aplicação de *botox*, preenchedores faciais, e o uso de concentrados plaquetários.

Conhecido como modelo de concentrado plaquetário autólogo, a fibrina rica em plaquetas (PRF) é uma ferramenta terapêutica, podendo ser utilizada em procedimentos estéticos orofaciais. De origem autóloga, o plasma é retirado do próprio paciente, sem inclusão de aditivos. Uma amostra de sangue é coletada e submetida a um procedimento específico de centrifugação. Durante o processo, o sangue é separado em três camadas: a primeira contém um líquido transparente, o plasma; a segunda camada sendo espessa e amarela, Fibrina Rica em Plaquetas; a terceira sendo vermelha, devido aos glóbulos vermelhos (*Figura 1*). O resultado da centrifugação é uma membrana de fibrina, altamente rica em leucócitos e fatores de crescimento que, trabalham na regeneração e reparação de tecidos estimulando a cicatrização, formando colágeno, elastina e novos vasos sanguíneos. Apresenta capacidade de proliferação e migração celular, angiogênese, estimulação de crescimento ósseo e de tecidos moles (OTÁROLA et al., 2016).

Figura 1 - Fibrina Rica em Plaquetas



Fonte: Choukroun, 2000.

Joseph Choukroun, conhecido como fundador da técnica de PRF (Fibrina Rica em Plaquetas) iniciou na França, em 2000, estudos a respeito da utilização deste concentrado, a fim de otimizar o tratamento e o processo de cicatrização e regeneração tecidual na Odontologia. Seus estudos instigaram os profissionais a repensarem a forma que procedimentos estéticos e não estéticos são realizados e o processo de cicatrização e reparo tecidual. Choukroun e seus colaboradores foram pioneiros no que diz respeito ao uso da PRF na promoção da regeneração óssea em implantes (CHOUKROUN et al., 2000).

Posteriormente, a abordagem iniciada pelo médico francês se estendeu a outras esferas dentro da Odontologia, como: endodontia regenerativa, enxertos de alvéolos e cirurgias periodontais estéticas. Não obstante, é necessária uma revisão literária e análise de estudos de casos para otimizar o uso sistemático e diário da PRF nos consultórios odontológicos.

A aplicação da IPFR, na harmonização orofacial se dá através da sua forma líquida, por microagulhamento ou uso de cânulas, sendo a quantidade de injeções de acordo com as necessidades do paciente e aconselhamento profissional. A aplicação pode ser realizada em toda a face, incluindo as maçãs do rosto e *bigode chinês*, agindo como atenuante do envelhecimento. O manuseio da técnica se dá de forma rápida e se realizado de maneira correta, o protocolo atingirá os benefícios esperados. Ainda não há o conhecimento sobre restrições quanto ao procedimento. Contudo, é

recomendável alimentação e hábitos saudáveis, visto que o material utilizado é o biomaterial do próprio paciente.

A proposta da técnica IPRF é promover rapidez e excelência no processo de cicatrização e regeneração tecidual através dos fatores de crescimento contido nas plaquetas. O processo favorece a regulação do processo inflamatório e estimulam a resposta imune através da quimiotaxia. De obtenção simples e com baixo custo clínico, essa categoria de concentrados fornece uma possível alternativa terapêuticas com resultados promissores, já que faz uso de um material autógeno, propício a estimulação fisiológica cicatricial e regenerativa (OTÁROLA *et al.*, 2016; TCHEMRA *et al.*, 2021).

1.1 Justificativa

O uso de modalidades regenerativas em odontologia tornou-se um padrão de atendimento para muitos profissionais. O motivo deste trabalho científico de revisão de literatura é de grande importância, pois a PRF injetável contém predominantemente colágeno tipo 1, linfócitos e seus fatores de crescimento possui papel adjuvante para a eficácia da técnica de harmonização orofacial. Dessa maneira, justifica-se este trabalho, por apresentar fatores de crescimento autólogos derivados do próprio sangue do paciente, capazes de acelerar a regeneração do tecido.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

Analisar, a partir de uma revisão de literatura, os efeitos da PRF na regeneração tecidual e sua aplicabilidade na harmonização orofacial.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Definir o histórico do surgimento da terapia com PRF;
- Identificar os benefícios potenciais do uso da PRF;
- Verificar as aplicações clínicas da PRF;
- Identificar o protocolo para a preparação da PRF;
- Descrever o uso da PFR na harmonização orofacial;
- Identificar as desvantagens da PRF.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PRF e Regeneração Tecidual

A Fibrina Rica em Plaquetas é um concentrado plaquetário, de uso autólogo, obtido a partir de um processo de centrifugação e utilizado como acelerador do processo cicatricial. Esse concentrado constitui-se por uma matriz de fibrina com grande quantidade de plaquetas e libera numerosos fatores pró-regenerativos. Sua obtenção, preparo e uso é de responsabilidade integral do profissional.

A homeostase tecidual mostra-se como importante fator para adequada cicatrização e regeneração tecidual. O organismo, ao reagir a uma lesão, tem o sangue como primeiro tecido a fazê-lo, uma vez que a hemorragia representa perigo e risco de morte ao organismo. O selamento da ferida ocorre devido à agregação plaquetária, desencadeando uma cascata de reações moleculares e promovendo a regeneração tecidual, por meio dos mediadores pró-regenerativo.

Nesse processo, a matriz de fibrina desempenha funções como fechamento da ferida, formação de coágulo, estímulo e ativação de células residentes vasculares e perivasculares do tecido lesionado e portanto, a sensibilização das células para promoverem a regeneração tecidual. Essa matriz também capta e fixa os fatores de crescimento, concentrando-os na lesão e fornecendo-os aos tecidos adjacentes. A coagulação é por isso, não apenas um fator para evitar hemorragias e extravasamento sanguíneo, bem como também um rápido processo inicial de formação e estruturação de um novo tecido.

No desenvolvimento de novos procedimentos terapêuticos, a intenção do profissional é imitar processos já existentes na natureza, utilizando a Fibrina Rica em Plaquetas para auxílio na formação de novo tecido no local lesionado, na loja cirúrgica ou em local para estímulo das funções fisiológicas que oferecem qualidade de vida ao paciente.

O uso do PRF para aceleração da cicatrização de lesões vem sendo preconizado na odontologia das mais variadas formas. Na implantodontia, por exemplo, o agregado é utilizado para acelerar a regeneração óssea na realização de levantamento de seio maxilar e mostra-se como material biológico autólogo, eficaz, seguro e de baixo custo. Esse concentrado tende a ser mais eficiente, do ponto de vista biológico, que seus predecessores. Pesquisas têm indicado aceleração do

processo cicatricial de cirurgias em tecidos moles e em tecidos ósseos, sendo de extrema indicação para cirurgias reconstrutivas de uma forma geral (MOURÃO, et al.,2015)

A PRF, Fibrina Rica em Plaquetas, também se caracteriza pela alta presença de leucócitos em sua composição, podendo também ser denominada L-PRF, Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos. Também possui fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento transformador (TGF) e fator de crescimento epidérmico (EGF), que atuarão no processo de modulação imunológica do processo de cicatrização, com ação antiinfeciosa. Os principais fatores de crescimento descritos são os derivados das plaquetas (PDGF), fatores de crescimento similares à insulina (IGF-I) e os fatores transformadores de crescimento beta (TGF- β), que formam uma família de sinalizadores peptídicos moleculares, com capacidade de alterar as respostas biológicas controlando a migração, proliferação e o metabolismo celular.

Alguns autores, a fim de avaliarem o processo de obtenção do PRF, decidiram alterar o tempo e a velocidade de centrifugação do sangue. Eles observaram que quando diminuída a velocidade de centrifugação, uma distribuição uniforme de plaquetas e um maior número de granulócitos é alcançado, otimizando a produção dos fatores de crescimento e da reposta celular. Esses autores então introduziram o conceito dos PRF avançados, (A-PRF e o A-PRF+) que diferem entre si devido ao protocolo de (1500 rpm/ 14 minutos e 1300 rpm/ 8 minutos, respectivamente). A velocidade reduzida otimiza que as células sejam empurradas para o coágulo, incluindo plaquetas e leucócitos, gerando uma distribuição plaquetária mais uniforme e com maior concentração de leucócitos.

Mourão CF *et. al* (2015) descreveram uma técnica para obtenção do PRF líquido para injeção, nomeando-se i-PRF, através de uma centrifugação curta durante 2 min a 3300 rpm, com a obtenção de um fluído amarelado.

A i-PRF, Fibrina Rica em Plaquetas injetável, libera os fatores de crescimento de origem plaquetária no sítio cirúrgico lentamente. Quando associada à fármacos a i-PRF promove uma liberação lenta do mesmo já que estes ficarão aprisionados na rede de fibrina, bem como os fatores de crescimento, sendo, então, liberados de forma vagarosa. Tunali M. *et al.* (2014) introduziu as amostras de PRF coletadas através de tubos de titânio, T-PRF, com o intuito de aumentar a quantidade de fatores de crescimento e criar uma rede de fibrina mais organizada. O emprego do L-PRF está

relacionado com aumento da atividade fibroblástica, resultando em uma maior formação de colágeno (CHOUKROUN, *et al.* 2018). Pesquisas *in vitro* tem mostrado um efeito positivo do L-PRF no comportamento celular dos tecidos moles. Este fato encontra-se relacionado com um aumento na proliferação celular envolvida no reparo do tecido mole, bem como o aumento na atividade endotelial e angiogênese (MIRON, *et al.*, 2017).

Powell *et al.* (2009), publicaram um estudo em que comparavam a regeneração tecidual com e sem o uso de L-PRF e concluíram que não houve diferença significativa entre as amostras no processo de regeneração tecidual. Em contrapartida, Mourão *et al.* (2015) e Xuan *et al.* (2014) evidenciaram resultados positivos na cicatrização de enxertos ósseos utilizando L-PRF. Mesmo que o enxerto autógeno possua características que acelerem a cicatrização e regeneração de feridas, ele possui a grande desvantagem de ser necessário um segundo sítio cirúrgico, enquanto os enxertos homólogos, heterólogos e aloplástico não necessitam desse segundo sítio e têm grande disponibilidade.

Apesar de o uso e conhecimento sobre a L-PRF tenha crescido muito, notam-se alguns pontos divergentes entre os autores, o que evidencia a necessidade de discussão e continuação das pesquisas referentes ao tema. O uso do PRF não possui contraindicações, por se tratar de tecido autólogo. Entretanto, os estudos sobre sua utilização ainda não definiram sua eficácia e prognóstico.

A qualidade da pele é um dos maiores indicadores de idade e, quando envelhecida, pode causar diversas consequências psicológicas relacionadas à estética. É expressivo o número de pacientes que deseja a revitalização da pele sem alteração da sua fisionomia, fazendo com que seja crescente a busca por procedimentos menos invasivos e eficazes. O envelhecimento está relacionado à baixa da homeostasia do organismo e capacidade de regeneração tecidual. O bioestímulo da pele, objetivando formação do novo colágeno, elastina e matriz extracelular têm o potencial de reestruturar a pele e reverter os sinais do envelhecimento.

A medicina regenerativa possui como objetivo a pesquisa de tratamentos para restauração de tecidos danificados e pontua que essa reestruturação depende de três fatores: células, substâncias químicas e estrutura. A PRF possui numerosas células de crescimento e providencia estruturação para formação de tecido de regeneração verdadeiro. É precursora da migração, proliferação e diferenciação celular.

Pesquisas recentes avaliam os benefícios da associação de ácido hialurônico à PRP, somando seus benefícios de hidratação e estímulo da regeneração tecidual otimizada, respectivamente, funcionando com efeito similar ao de um anabolizante para os fibroblastos, as células produtoras de colágeno. (ACFrO)

Ulusal (2016) concluiu em sua pesquisa que a associação de PRP e ácido hialurônico possibilita o bioestímulo para rejuvenescimento e reparação dos danos causados pelo envelhecimento. Os fatores de crescimento associados à injeção de ácido hialurônico na pele e tecidos adjacentes ao SMAS, promovem a indução da produção de colágeno, intensificada pelo trauma percutâneo das introduções múltiplas de agulha para injeção da solução. Concluindo em resultado satisfatório do bioestímulo para produção de colágeno.

3 MÉTODOS

O estudo foi realizado mediante uma revisão de literatura. Inicialmente, para a sua composição, foi realizada uma pesquisa em periódicos, publicados entre 2008 a 2021, incluindo revisões sistemáticas de literatura, estudos prospectivos e alguns relatos de casos clínicos.

As buscas foram realizadas nas bases de dados www.porta/capes.com.br, www.pubmed.com, www.scielo.com e www.latindex.org, utilizando-se as palavras-chaves: Plasma rico em plaquetas, Fibrina rica em plaquetas injetáveis, Regeneração tecidual, Concentrado plaquetário, Material autólogo.

Por meio da leitura dos títulos e resumos foram selecionadas publicações de maior relevância, as quais foram lidas na íntegra. Além dessas, outros artigos clássicos que não estavam na busca, considerados importantes, também compuseram a presente revisão de literatura.

4 DISCUSSÃO

As plaquetas desempenham um papel fundamental na cicatrização de feridas. Além disso, há liberação das plaquetas que promovem a reparação dos tecidos, angiogênese¹ e resposta imune (inflamação). As plaquetas também contêm proteínas biologicamente ativas e a ligação dessas proteínas secretadas dentro de uma malha de fibrina em desenvolvimento ou à matriz extracelular pode criar gradientes hemostáticos que favorecem o recrutamento das células-tronco, estimulando a migração celular, diferenciação e promovendo o reparo. Assim, o uso de concentrados de plaquetas autólogos é uma aplicação promissora no campo da regeneração em harmonização orofacial e pode ser usado em situações clínicas que requerem cicatrização rápida (PRADEEP *et al.*, 2017a, 2017b).

A PRF (fibrina rica em plaquetas) foi desenvolvida pela primeira vez na França para uso no campo da cirurgia oral e maxilofacial. A fibrina rica em plaquetas (PRF) de Choukroun é um biomaterial de fibrina rico em leucócitos e plaquetas com uma composição específica e arquitetura tridimensional (DOHAN; RASMUSSEN; ALBREKTSSON, 2009; CHOUKROUN, 2000).

A PRF é classificada como um concentrado de plaquetas de segunda geração, pois é preparado como um concentrado natural sem a adição de quaisquer anticoagulantes. A PRF é frequentemente chamada de PRF de Choukroun, pois existem outros concentrados de plaquetas com nomes semelhantes, como Vivostat PRF (considerado um puro plasma rico em plaquetas) ou Fibrinet PRF (sem leucócitos) (PRADEEP *et al.*, 2012).

A Fibrina Rica em Plaquetas tem uma densa rede de fibrina com leucócitos, citocinas, glicoproteínas estruturais e também fatores de crescimento, como fator de crescimento transformador beta tipo 1, TGF- β 1, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento endotelial vascular e glicoproteínas, como trombospondina-1 (THBS1) (DOHAN *et al.*, 2009).

Os Leucócitos que estão concentrados na estrutura da PRF e desempenham um papel importante na liberação do fator de crescimento, regulação imunológica, atividades anti-infecciosas, e remodelação da matriz durante a cicatrização de feridas.

¹ Angiogênese ou angiogénese é o termo usado para descrever o mecanismo de crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes.

O modo lento de polimerização de PRF e a capacidade cicatricial cria uma arquitetura fisiológica favorável para a cicatrização de feridas. (PRADEEP *et al.*, 2017a).

Posteriormente, o plasma rico em plaquetas concentrado (cPRP) foi desenvolvido com um protocolo de produção menos complexo. É preparado a partir do próprio sangue do paciente e é ativado pela adição de trombina e cálcio. A estrutura consiste em um arcabouço de fibrina tridimensional biocompatível com um volume limitado de plasma enriquecido em plaquetas (MIRON *et al.*, 2021).

Quando o PRP é utilizado, os fatores de crescimento e as proteínas são liberados para o ambiente local, acelerando a cicatrização de feridas pós-operatórias e o reparo tecidual. Mas, a desvantagem do uso do Plasma Rico em Plaquetas PRP é que suas propriedades podem variar dependendo da concentração de plaquetas, quantidade de leucócitos, tipo de ativador utilizado e tempo de colocação do arcabouço de fibrina após a coagulação. Existem certos riscos associados ao uso do PRP (VAID *et al.*, 2021).

A presença de trombina bovina no PRP pode resultar no desenvolvimento de anticorpos para os fatores de coagulação V, XI e trombina que podem afetar adversamente o processo de coagulação. Além disso, as preparações de trombina bovina contêm fator de coagulação V, que pode resultar na ativação do sistema imunológico quando desafiado com uma proteína estranha. Outras desvantagens do uso do PRP incluem restrições legais ao manuseio do sangue e também controvérsias na literatura a respeito dos benefícios e resultados clínicos do uso do PRP.

Dessa maneira, levou à geração de uma nova família de concentrado de plaquetas, denominado fibrina rica em plaquetas, que supera muitas das limitações do PRP. A PRF é um material regenerativo autólogo potente com muitas aplicações clínicas no campo médico/odontológico, pois acelera a cicatrização de tecidos moles e duros (MIRON *et al.*, 2021).

4.1 Benefícios do uso da PRF na regeneração tecidual

A fibrina rica em plaquetas é um concentrado de plaquetas de segunda geração que pode melhorar a cicatrização dos tecidos moles e duros. Suas vantagens sobre o plasma rico em plaquetas incluem facilidade de preparação, facilidade de aplicação, mínimo custo e ausência de modificação bioquímica (não é necessário trombina ou anticoagulante bovino). Assim, reduz consideravelmente o manuseio bioquímico do

sangue, bem como os riscos associados ao uso de trombina de origem bovina (CASTRO *et al.*, 2016).

A PRF também contém trombina fisiologicamente disponível que resulta na polimerização lenta do fibrinogênio em fibrina, o que resulta em uma arquitetura fisiológica favorável à cicatrização de feridas. As citocinas que estão presentes nos concentrados de plaquetas desempenham um papel importante na cicatrização de feridas. A configuração estrutural do PRF em relação à incorporação de citocinas nas malhas de fibrina é diferente daquela presente no PRP (PRADEEP *et al.*, 2017b).

A polimerização natural em PRF resulta em incorporação aumentada de citocinas circulantes nas malhas de fibrina (citocinas intrínsecas). Essas citocinas intrínsecas estarão tendo uma vida útil prolongada e serão liberadas e utilizadas apenas no momento da remodelação inicial da matriz cicatricial que cria um efeito de longo prazo.

No PRP e em outros adesivos de fibrina, a presença de aditivos artificiais como trombina bovina e cloreto de cálcio resulta na polimerização súbita da fibrina, causando perda de sinergia entre as citocinas e a fibrina, com eliminação fisiológica mais rápida dessas citocinas. A organização tridimensional de uma rede de fibrina em PRF e PRP afeta as propriedades biológicas e mecânicas desses concentrados de plaquetas (VAID *et al.*, 2021).

Durante a gelificação dessas estruturas de fibrina, as fibrilas de fibrina podem ser montadas de duas formas, junções bilaterais ou junções equiláteras. No PRP, existem junções bilaterais com fortes concentrações de trombina que permitem o espessamento do polímero de fibrina com uma rede rígida, resultando em pobre aprisionamento de citocinas e migração celular (PRADEEP *et al.*, 2017b).

Em contrapartida, na PRF as junções equiláteras estão presentes com concentrações fracas de trombina, formando uma rede de fibrina fina e flexível, que é mais elástica por natureza, favorecendo o aprisionamento de citocinas e a migração celular. Todos esses parâmetros comparativos tornam a PRF um biomaterial de cura melhor do que o PRP e outros adesivos de fibrina. Outra vantagem adicional do PRF é a presença de rede de fibrina natural no PRF, que protege os fatores de crescimento da proteólise. A PRF também favorece o desenvolvimento da microvascularização, levando a uma migração celular mais eficiente (VAID *et al.*, 2021).

4.2 Evidências para o papel da PRF na regeneração Tecidual

A PRF é enriquecida com plaquetas, fatores de crescimento e citocinas, aumentando o potencial de cura dos tecidos duros e moles. Existem referências na literatura sobre as propriedades biológicas da PRF quando comparada a outros concentrados de plaquetas. A literatura contém principalmente estudos em animais e humanos do uso experimental de PRF e apenas estudos *in vitro* limitados foram realizados sobre os efeitos da proliferação de células PRF (VAID *et al.*, 2021; MIRON *et al.*, 2021, CASTRO *et al.*, 2016).

A PRF é considerada um biomaterial cicatrizante e é comumente usado em procedimentos de cirurgia plástica periodontal e de implantes para aumentar a regeneração óssea e a cicatrização de feridas em tecidos moles. De acordo com Choukron *et al.*(2000), a PRF foi inicialmente usado em cirurgia de implante para aumentar as propriedades de cicatrização do osso.

Há evidências para importância do papel da PRF na engenharia de tecidos. Os grânulos presentes nas plaquetas contêm fatores de crescimento como fator derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador- β (TGF- β), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento epidérmico (EGF). O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) tem um papel importante na regeneração e cicatrização de feridas e o receptor para PDGF ativa fibroblastos e osteoblastos promovendo a síntese proteica (VAID *et al.*, 2021).

A PDGF, também, funciona como um quimioatraente para fibroblastos resultando em sua ativação. A PRF promove a angiogênese por apresentar baixo nível de trombina ideal para a migração de células endoteliais e fibroblastos (MIRON *et al.*, 2021).

A PRF auxilia a facilitar a adesão e a disseminação das células, regula a expressão gênica de fatores de crescimento. Determina o resultado da resposta de uma célula a fatores de crescimento devido à presença de colágeno, fibronectina, elastina, outras proteínas não colágenas e proteoglicanos na matriz extracelular de PRF.

A PRF tem funções imunológicas como quimiotaxia, pois os leucócitos presentes em PRF degranula durante a ativação e libera citocinas como IL-1, IL-4, IL-6 e TNF- α . O PRF também contém anti-inflamatório citocina, como IL-4. Assim, a PRF é uma ferramenta potencial na engenharia de tecidos (VAID *et al.*, 2021).

A reparação do tecido requer uma colaboração estratégica de todos os leucócitos, células epiteliais e endoteliais, fibroblastos e plaquetas (SANCHEZ *et al.*, 2003)

Na A-PRF de Choukron, o número de leucócitos inclui mais neutrófilos que também podem contribuir para um estado pró ou antiinflamatório dos macrófagos modulando a regeneração do tecido. Em PRF (L-PRF e A-PRF), não há manipulação do sangue do paciente, e a formação da matriz de fibrina é completamente fisiológica criando uma malha tridimensional (SHARMA *et al.*, 2011a).

Sem manipulação, as concentrações de trombina são menores favorecendo o aprisionamento celular e liberação de moléculas durante 10 dias. Essas células e o VEGF são cruciais para a angiogênese vascular e eliminação do patógeno evitando possíveis contaminações. A confirmação espacial da malha de fibrina também sustenta as plaquetas e células-tronco ideais para concentração no local da lesão / cirurgia (SHARMA *et al.*, 2011b).

Os estudos de Thorat *et al.* (2011), revelam que os efeitos biológicos alcançados dependem da concentração de plaquetas e do número/tipo de leucócitos aprisionados na membrana de fibrina. Assim, a liberação de moléculas bioativas nos locais da lesão desencadeará o processo de cicatrização e regeneração.

Estudos *in vitro* mostram que a capacidade do L-PRF de potencializar a angiogênese e vasculogênese no local da lesão é mediada não apenas pela liberação de moléculas bioativas, mas também pela presença de células-tronco hematopoiéticas e células progenitoras endoteliais (PRADEEP *et al.*, 2017).

Os concentrados de segunda geração L-PRF e A-PRF têm um nível semelhante de plaquetas e citocinas. No entanto, o A-PRF libera uma quantidade significativamente maior de fatores de crescimento TGF- β , PDGF, VEGF e moléculas quimiotáticas CCL-5 e eotaxina, quando comparado ao PRF tradicional. Além disso, A-PRF tem um número aumentado de neutrófilos (PRADEEP *et al.*, 2017b).

As células inflamatórias contribuem para a diferenciação monócito/ macrófago, apesar da quantidade total de leucócitos semelhante. Assim, A-PRF é um excelente candidato para reparo de tecidos e formação de vasos. Em A-PRF, a liberação de TGF- β -1, PDGF e VEGF e a presença de monócitos /macrófagos facilitam a cicatrização de feridas e a regeneração de tecidos (PRADEEP *et al.*, 2017a).

As propriedades biológicas do concentrado de plaquetas exploram a função das plaquetas na homeostase do organismo, a saber, a coagulação da fibrina e a

regeneração do tecido. Esse potencial é devido a fatores de crescimento como VEGF, PDGF, TGF- β , EGF, IGF-I e HGF. Após a centrifugação, todos esses fatores contribuem para a regeneração dos tecidos moles e duros e a cicatrização da ferida após a lesão do tecido o primeiro objetivo na regeneração de tecidos era separar os componentes plasmáticos para obter um concentrado rico em plaquetas (PRADEEP *et al.*, 2012).

Posteriormente, observou-se que além das plaquetas, a inclusão de outros componentes, como os leucócitos, poderia melhorar o processo de cicatrização. Assim, os leucócitos liberam VEGF e TGF que, novamente, melhoram a quimiotaxia e a angiogênese. Existem no mercado protocolos de primeira geração com ou sem leucócitos e de segunda geração que sempre incluem células brancas (CHANG *et al.*, 2011).

A fibrina, o produto final da cascata da coagulação, e os produtos da degradação da fibrina são quimiotáticos para leucócitos *in vitro*. Os neutrófilos são os agentes inflamatórios predominantes no espaço morto central traumático da ferida do primeiro ao terceiro dia após o ocorrido. No entanto, os macrófagos gradualmente substituem os neutrófilos três a quatro dias após o ferimento e permanecem no espaço morto central da ferida até que o reparo seja concluído. Os macrófagos produzem fatores de crescimento que estimulam a neovascularização, a proliferação de fibroblastos e a migração (PRADEEP *et al.*, 2015).

4.3 O uso da PFR na harmonização orofacial

Junto com as plaquetas e seus fatores de crescimento, o PRF injetável contém predominantemente colágeno tipo 1, linfócitos e seus fatores de crescimento. A preparação do PRF injetável é simples e requer o mínimo de instrumentação e materiais, o que o torna um produto de baixo custo.

Utiliza-se este biomaterial nas condições em que o PRP e o coágulo de PRF estão sendo usados atualmente, como alopecia androgenética, rejuvenescimento periorbital e preenchimento temporário e como agente promotor da cicatrização de feridas com resultados favoráveis.

O PRP (plasma rico em plaquetas) é um concentrado de plaquetas de primeira geração que é utilizado há muito tempo em diversas condições dermatológicas e estéticas com resultados variáveis. Tem havido preocupação em relação ao uso de

anticoagulantes no PRP, devido ao potencial de hipersensibilidade dos mesmos. O PRF injetável resolve essa preocupação e não requer o uso de um anticoagulante e, portanto, é um biomaterial totalmente autólogo com praticamente nenhuma reação de hipersensibilidade (PRADEEP *et al.*, 2017a).

A centrifugação em baixa velocidade produz maior rendimento de células e seus fatores de crescimento, e o PRF injetável é um produto disso. A preparação do PRF injetável é simples. Após, retirado do sangue venoso ele é levado para a centrífuga em dois tubos de plástico estéreis de fundo cônico (15 ml). Nenhum anticoagulante é adicionado aos tubos. Os tubos são colocados diametralmente opostos uns aos outros dentro da centrífuga equipada com rotor tipo alça de balde/alça giratória (modelo Remi R4c) e centrifugados a 800 rpm por quatro minutos (PRADEEP *et al.*, 2017b).

Os tubos são removidos e o líquido superior amarelo-laranja obtido é PRF injetável. O PRF injetável permanece em um estado fluido por cerca de 15 minutos, após o qual forma uma membrana semelhante a um gel, devido à conversão de fibrinogênio líquido em fibrina sólida e, portanto, torna-se imperativo injetar o mais rápido possível. A qualidade do produto foi mantida garantindo segurança e eficácia a cada vez durante o procedimento.

A PRF injetável é um biomaterial de segunda geração totalmente autólogo, obtido por centrifugação lenta de sangue total. Junto com os fatores de crescimento plaquetário, como o do PRP, este produto também contém fatores de crescimento linfocítico e colágeno tipo1. Também produz uma rede de fibrina como a membrana PRF.

Sua propriedade única é permanecer na forma líquida por um período de aproximadamente 20 minutos, após o qual ocorre a polimerização da fibrina e forma-se uma membrana sólida. Possui uma rede tridimensional de fibrina contendo os componentes celulares distribuídos dentro da malha. Isso ajuda na liberação lenta e medida dos fatores de crescimento ao longo de um período de tempo, para que o efeito dure mais (CHANG *et al.*, 2011).

A PRF injetável foi estudada histologicamente e mostrou leucócitos (principalmente linfócitos) e conglomerado de plaquetas, distribuídos uniformemente por todo o espécime analisado, ao contrário do coágulo PRF, onde as células estão distribuídas de forma não uniforme. Também foi visto que os três fibrina dimensional produzida em PRF injetável juntamente com fatores de crescimento formam um

sistema de liberação controlada, que mantém a bioatividade adequada durante o período de cicatrização. Essa propriedade torna o produto compatível e uma boa alternativa ao coágulo de PRF para o tratamento de feridas que não cicatrizam e úlceras, especialmente com grande área de superfície (PRADEEP *et al.*, 2017b).

O plasma rico em plaquetas tem sido usado como um tratamento adjuvante para a alopecia androgenética, devido à presença de vários fatores de crescimento como PDGF, TGF- β , VEGF, EGF, IGF-1, dentre outros. Verificou-se que os fatores de crescimento no PRP foram liberados quase totalmente nos primeiros 15 minutos de injeção, exigindo mais número de sessões em intervalos frequentes. Descobriu-se que o PRF injetável contém plaquetas e linfócitos B, monócitos, células-tronco e neutrófilos e fatores de crescimento distribuído em uma malha tridimensional, que também é considerada um fator importante na cicatrização junto com células e fatores de crescimento (THORAT *et al.*, 2011).

Considerando esses fatos, e a comparação do PRP e do PRF injetável usa-se o PRF injetável no tratamento da alopecia androgenética em vez do PRP. Pelas razões acima mencionadas, a PRF injetável também tem sido usado por nós no rejuvenescimento periorbital. A liberação lenta e consistente de fatores de crescimento por um longo período de tempo, a presença de colágeno e células-tronco no produto, o torna bom para o rejuvenescimento.

A PRF injetável produz uma consistência semelhante a um gel após cerca de 20 minutos da injeção, que preenche as cavidades e linhas, embora temporariamente, com o efeito de preenchimento durando cerca de 12-14 dias após o qual diminui. Portanto, também pode ser usado como preenchimento temporário em determinadas situações.

Existem inúmeras aplicações extraorais da PRF em procedimentos estéticos faciais, pois atua diretamente sobre o processo de cicatrização e evitando, em muitos casos, a formação de queloides para que então se obtenha um harmônico e satisfatório rejuvenescimento facial (SCLAFANI *et al.*, 2010; TAKAMORI *et al.*, 2018; VARELA *et al.*, 2018; KARIMI; ROCKWELL,2019).

Wang *et al.* (2019) destacam inclusive, que a PRF não apresenta toxicidade na pele, além de ser capaz por potencializar a migração de fibroblastos quando comparados ao plasma rico em plaquetas. Em um contexto clínico, isso significa que durante a regeneração local, as células ativadas são recrutadas para os tecidos defeituosos após a aplicação.

Ao avaliar a eficácia do PRF na correção de sucros nasolabiais profundos, Sclafani *et al.* (2010), relataram que dos 15 colaboradores adultos que participaram do estudo, onde foi coletado inicialmente 9 ml de sangue de cada paciente e transferidos em tubos para uma centrifuga de 1100 rpm, durante 6 minutos e então injetados após anestesia local. Todos os pacientes tiveram uma correção significativa nos sulcos nasolabiais profundos, nenhuma fibrose foi diagnosticada ou alguma irregularidade durante o tempo de tratamento. O que sugere a efetividade deste biomaterial, sem a necessidade de anticoagulantes aditivos, além de promover um aumento significativo na estimulação cutânea.

Miron *et al.* (2017), apontam que dentre as vantagens de se usar a fibrina rica em plaquetas na face, é que este concentrado estimula a liberação de fatores de crescimento a longo prazo e auxilia no processo de reparo. Além disso, a matriz de PRF evita os efeitos indesejáveis dos leucócitos na pele. De forma categórica afirma ser um procedimento seguro, pouco invasivo, com a capacidade de estimular os vasos sanguíneos e melhorar a capacidade cicatricial do paciente.

Takamori *et al.* (2018), após analisar o preparo, controle de qualidade e uso clínico da PRF nos atendimentos estéticos faciais, foi expressado que o uso de agregados plaquetários são eficazes para melhorar a cicatrização e promover a regeneração tecidual, salientaram também que este concentrado se constitui de uma matriz autóloga de fibrina, que libera citocinas a longo prazo, o que explica a otimização nos casos de cicatrização e estimula a migração de fibroblastos da pele, além de melhorar a síntese de colágeno.

Evidenciado também por Wang *et al.* (2019), onde relataram que os pacientes apresentaram uma melhoria contínua, sem irregularidades no local que recebeu o tratamento. No que se refere aos benefícios da fibrina rica em plaquetas na cosmética, Hassan, Quinlan e Ghanem (2020), descrevem com precisão as funções e as vantagens da PRF. Uma das experiências relatadas foram a utilização injetável como preenchedor dérmico, que resultou na restauração do volume das cavidades lacrimais, atenuação das linhas finas e homogeneidade na irregularidade de pigmentação. Além disso, verificaram que durante o tratamento, à medida que o corpo metabolizava o material preenchedor, eram liberados fatores do crescimento responsáveis pelo depósito de colágeno.

No que diz respeito a eficácia da fibrina rica em plaquetas na modalidade injetável (i-PRF), Nacopolous *et al.* (2018); Varela *et al.* (2018), afirmam que as

aplicações intradérmicas deste concentrado foram utilizadas para o rejuvenescimento da pele, os resultados mostraram uma atenuação nas manchas da pele, além de ter melhorado a textura, rugas e linhas finas de expressão. Pacientes relataram satisfação com as bochechas, com a parte inferior da face e linha da mandíbula e satisfação com os lábios. Concluindo que após uma série de 3 injeções intradérmicas de PRF injetável, houve um resultado significativo da pele do rosto durante o período de 3 meses.

Por fim, os trabalhos analisados revelaram que o emprego da fibrina rica em plaquetas de administração tópica ou injetáveis, tem efeitos significativos nos tratamentos estéticos da face e otimizam a cicatrização de feridas, não foi registrado nenhuma complicação biológica ou alteração sistêmica dos pacientes após a aplicação.

4.4 Protocolo de preparação da PRF

A técnica clássica para a preparação da PRF foi desenvolvida pelo Dr. Choukroun em 2000. É a técnica na qual a PRF é preparada sem o uso de um anticoagulante durante a coleta de sangue ou trombina bovina durante a gelificação. Um protocolo padrão para preparação de PRF deve ser seguido para obter a quantidade e qualidade adequadas da matriz de fibrina, leucócitos, plaquetas e fatores de crescimento (CHOUKROUN et al., 2000).

O equipamento necessário para a preparação do PRF inclui uma centrífuga de mesa PC-02 e um kit de coleta de sangue composto por uma agulha borboleta calibre 24 e tubos de coleta de sangue de 9 ml. Uma amostra de sangue é coletada do paciente sem anticoagulante em tubos de 10 ml que são imediatamente centrifugados a uma taxa de 3000 rpm por 10 min (CHOUKROUN et al., 2000).

A duração do tempo entre a coleta do sangue e o processo de centrifugação é um parâmetro importante que afeta o sucesso e o resultado clínico deste procedimento. A preparação do PRF injetável é simples e requer o mínimo de instrumentação e materiais, o que o torna um produto de baixo custo.

A centrifugação em baixa velocidade produz maior rendimento de células e seus fatores de crescimento, e o PRF injetável é um produto disso. Após, retirado do sangue venoso ele é levado para a centrífuga em dois tubos de plástico estéreis de fundo cônico (15 ml). Nenhum anticoagulante é adicionado aos tubos. Os tubos são

colocados diametralmente opostos uns aos outros dentro da centrífuga equipada com rotor tipo alça de balde/ alça giratória (modelo Remi R4c) e centrifugados a 800 rpm por quatro minutos (PRADEEP et al., 2017b).

Os tubos são removidos e o líquido superior amarelo-laranja obtido é PRF injetável. O PRF injetável permanece em um estado fluido por cerca de 15 minutos, após o qual forma uma membrana semelhante a um gel, devido à conversão de fibrinogênio líquido em fibrina sólida e, portanto, torna-se imperativo injetar o mais rápido possível.

4.5 Desvantagens da PRF

A principal deficiência do PRF é o pouco tempo entre preparo e uso. O benefício clínico do PRF depende do intervalo de tempo entre a velocidade do manuseio entre a coleta do sangue e a centrifugação, pois a PRF é preparada sem quaisquer anticoagulantes adicionais. Outra desvantagem principal do PRF é seu armazenamento após a preparação, Assim como, as membranas PRF devem ser usadas imediatamente após a preparação, pois ela encolherá, resultando em desidratação, alterando a integridade estrutural da PRF (CASTRO *et al.*, 2016).

A desidratação também resulta na diminuição do conteúdo do fator de crescimento na PRF e a viabilidade dos leucócitos será adversamente afetada, alterando suas propriedades biológicas. A PRF quando armazenada no refrigerador pode resultar em risco de contaminação bacteriana das membranas. Essas limitações com o uso da PRF podem ser contornadas aderindo a um protocolo padrão para preparação e preservação. .

5 CONCLUSÃO

Através da revisão de literatura verificou-se o histórico do surgimento da terapia com PRF, as evidências científicas dos efeitos dessa terapia regenerativa, os benefícios potenciais do seu uso e as aplicações clínicas, bem como o protocolo para preparação e seu uso na harmonização orofacial, e as desvantagens da técnica. Assim, a técnica com o uso da PRF mostra-se simples e acessível para a regeneração bem sucedida dos tecidos. Ressalta-se que dentro da harmonização orofacial as publicações são escassas, sugerindo a necessidade de novos estudos sobre a temática.

REFERÊNCIAS

- CASTRO, A.C. B.; COLLARES, M.V.M.; PORTINHO, C.P.; DIAS, P.C.; PINTO, R.A. Necrose facial extensa após infiltração com polimetilmetacrilato Extensive facial necrosis after infiltration of polymethylmethacrylate. **Ver Bras ororrinolaringol. Brasil**, v.73.n. 6, p. 850, 2007. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/rboto/a/3Kz7rYkPGyBS4s6S774dBFB/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em 10 de agosto de 2021.
- CASTRO, A.B.; MESCHI, N.; TEMMERMAN, A.; PINTO, N.; LAMBRECHTS, P.; TEUGHEL, W.; QUIRYNEN, M. Potencial regenerativo da fibrina rica em leucócitos e plaquetas. Parte A: defeitos intra-ósseos, defeitos de furca e cirurgia plástica periodontal. Uma revisão sistemática e meta-análise. **Periodontol.** Estados Unidos, v.44, n. 1, pg. 67-82, 2016. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27783851/>>. Acesso em 10 de outubro de 2021
- CHANG YC, ZHAO JH. Efeitos da fibrina rica em plaquetas em humanos fibroblastos do ligamento periodontal e aplicação para defeitos infra-ósseos. **Aust Dent J.** Estados Unidos, v. 56, n. 4, p. 365-71. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22126345/>>. Acesso em 10 de setembro de 2021.
- CHOUKROUN, J.; ADDA, F.; SCHOEFFER, C.; VERVELLE, A. PRF: uma oportunidade em peri-implantologia. **Implantodontie.** Estados Unidos, v.42, p. 55-60. Disponível em:< https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Implantodontie&title=PRF:+an+oportunity+in+perio-+implantology&author=J+Choukroun&author=F+Adda&author=C+Schoeffe&author=A+Vervelle&volume=42&publication_year=2000&pages=55-62>. Acesso em 10 de setembro de 2021.
- CHOUKROUN, J.; & GHANAATI, S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. **European journal of trauma and emergency surgery**, 44(1), 87-95, 2018.
- DOHAN, E. D.M; RASMUSSEN, L.; ALBREKTSSON, T. Classificação de concentrados de plaquetas: De plasma puro rico em plaquetas (P-PRP) para fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF). **Trends Biotechnol.** Estados Unidos, v.27, n.3, p.158-67, 2000. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19187989/>> Acesso em 30 de setembro de 2021.
- DOHAN,D.M.; CHOUKROUN, J.; DISS, A.; DOHAN,S.; DOHAN, A. J.J.; MOUHYI, J.; GOGLY, B.Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. **Oral Surg Orgal Med Oral Pathol Oral Radio Endod.** Estados Unidos, v.101.n. 3, p. 37-44, 2006. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16504849/>>. Acesso em 10 de agosto de 2021.

DOHAN, E. D.M; RASMUSSEN, L.; ALBREKTSSON, T. Efeito *in vitro* da PRF Choukroun (plaqueta rica em fibrina) em fibroblastos gengivais humanos, pré-queratinócitos dérmicos, pré-adipócitos e osteoblastos maxilofaciais em culturas primárias. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** Estados Unidos, v.108, n.3, p.341-52, 2009. Disponível em:<

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19589702/>> Acesso em 30 de setembro de 2021.

HUANG FM, YANG SF, ZHAO JH, CHANG YC. Fibrina rica em plaquetas aumenta a proliferação e diferenciação da polpa dentária humana células. **J Endod.** Estados Unidos, v. 36, n. 10, p.1628-32. Disponível em:<

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20850666/>> Acesso em 10 de setembro de 2021.

KARIMI, K., & ROCKWELL, H. (2019). The Benefits of Platelet-Rich Fibrin. **Facial Plast Surg Clin N Am.** 27(1), 331-340.

KOBAYASHI, E.;FLÜCKIGER, L.; FUJIOKA-KOBAYASHI, M.; SAWADA, K.;SCULEAN, A.;SCHALLER, B.; MIRON, R.J. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. **Clin Oral Investig.** Estados Unidos, v.20.n.9, p. 2353-2360, 2016. Disponível em:<

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26809431/>>. Acesso em 10 de agosto de 2021.

MIRON, R.J; MORASCHINI, V.; FUJIOKA-KOBAYASHI M.; ZHANG, Y.; KAWASE, T.; COSGAREA, R.; JEPSEN, S.; BISHARA, M.; CANULLO, L.; SHIRAKATA, Y.; GRUBER, R.; FERENC, D.; CALASANS-MAIA, M.D.; WANG, H.; SCULEAN A. Uso de fibrina rica em plaquetas para o tratamento de defeitos intra-ósseos periodontais: uma revisão sistemática e meta-análise. **Clin Oral Investig.** Estados Unidos, v.25, n.5, p.2461-2478, 2021. Disponível em:<

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33609186/>> Acesso em 30 de setembro de 2021.

MIRON, R.J.; FUJIOKA-KOBAYASHI, M.; HERNANDEZ, M; KANDALAM, U.; ZHANG, Y.; GHANAATI, S.; CHOUKROUN, J.Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? **Clin Oral Investig.** Estados Unidos, v.21.n. 8, p. 2619-2627, 2017. Disponível em:<

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28154995/>>. Acesso em 10 de agosto de 2021.

MOURÃO, C.F.; VALIENSE, H.; MELO, E.R.; MOURAO, N.B.M.F.; MAIA, M.D.C.; Obtenção da fibrina rica em plaquetas injetável (i-PRF) e sua polimerização com enxerto ósseo: nota técnica. **Rev.Col. Bras. Cir. Brasil.**,42 (6): 421-423, 2015.

NACOPOULOS, C., GKOUSKOU, K., KARYPIDIS, D., VLASTOS, I., VESALA, A. M., CHOUKROUN, J., MIRON, R. J., & PROKOPAKIS, E. (2018). Telomere length and genetic variations affecting telomere length as biomarkers for facial regeneration with platelet-rich fibrin based on the low-speed centrifugation concept. **J Cosmet Dermatol.** 18(1), 408-413

NOVAIS, M. J. A.; & SOUZA, E. P. (2020). Use of aesthetic treatments to delay cutaneous aging: integrative review. **Open Journal Systems.** 14(53). 950-961.

OTÁROLA, W. E.; NÚÑEZ, G. C.; VAZ, L. G.; & KUGA, M. C. (2016). Fibrina rica em plaquetas (FRP): Uma alternativa terapêutica em odontologia. **Rev Estomatol Herediana.** 26(3), 173-178.

PRADEEP, A.R; BAJAJ P.; RAO N.S.; AGARWAL E.; NAIK S.B. Avaliação comparativa de fibrina rica em plaquetas autóloga e plasma rico em plaquetas no tratamento de defeitos intraósseos de 3 paredes na periodontite crônica: um ensaio clínico randomizado controlado. **Periodontol.** Estados Unidos, v. 83, n. 12, pg. 1499-507, 2012. Disponível em :< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22348695/>> Acesso em 10 de outubro de 2021.

PRADEEP, A.R., BAJAJA, P.; RAO N.S.; AGARWAL E.; NAIK S.B. Fibrina rica em plaquetas com 1% de metformina para o tratamento de defeitos intra-ósseos na periodontite crônica: um ensaio clínico controlado randomizado. **Periodontol.** Estados Unidos, v. 86, n. 6, pg. 729-737, 2015. Disponível em :< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29314065/>> Acesso em 10 de outubro de 2021.

PRADEEP, A.R; BAJAJ P.; RAO N.S.; AGARWAL E.; NAIK S.B. Fibrina rica em plaquetas combinada com um enxerto de hidroxiapatita porosa para o tratamento de defeitos intraósseos de 3 paredes na periodontite crônica: um ensaio clínico controlado randomizado. **Periodontol.** Estados Unidos, v. 88, n. 12, pg. 1288-1296, 2017a. Disponível em :< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29314065/>> Acesso em 10 de outubro de 2021.

PRADEEP, A.R; BAJAJ P.; RAO N.S.; AGARWAL E.; NAIK S.B. Fibrina autóloga rica em plaquetas no tratamento de defeitos intra-ósseos de 3 paredes na periodontite agressiva: um ensaio clínico controlado randomizado. **Periodontol.** Estados Unidos, v. 88, n. 11, pg. 1186-1191, 2017b. Disponível em :< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28820320/>> Acesso em 10 de outubro de 2021.

SANCHEZ AR, SHERIDAN PJ, KUPP LI. O plasma rico em plaquetas é o fator de aprimoramento perfeito? Uma revisão atual. **Int J Oral Maxillofac Implants.** Estados Unidos, v. 83, p. 93–103, 2003.

SCLAFANI, A. P. (2010). Platelet-rich fibrin matrix for improvement of deep nasolabial folds. **Journal of Cosmetic Dermatology.** 9(1). 66-71.

SHARMA, A.; PRADEEP, A.R. Tratamento de defeitos intra-ósseos de 3 paredes em pacientes com periodontite crônica com plaquetas autólogas fibrina: um ensaio clínico randomizado controlado. **J Periodontol.** Estados Unidos, v, 82, n. 12, p. 1705-12, 2011a.

SHARMA, A.; PRADEEP, A.R. Fibrina rica em plaquetas autóloga no tratamento de defeitos de furca de grau II mandibular: um estudo randomizado ensaio clínico. **J Periodontol.** Estados Unidos, v.82, p.1396-403, 2011b.

TAKAMORI, E. R., TEIXEIRA, M. V. T., MENEZES, K., CARIAS, R. B. V., & BOROJEVIC, R. (2018). Fibrina rica em plaquetas: preparo, definição da qualidade, uso clínico. **Vigil Sanit Debate.** 6(1), 118-124.

TCHEMRA, F. G. C.; REZENDE, M.; MORELLI, F. M.; MEDEIROS, S. T. C. B.; & DINIZ, A. G. (2021). Platelet-Rich Fibrin (PRF) effectiveness in maxillary sinus lift: case report. **Research, Society and Development.** 10(1). e29210111492.

THORAT, M, PRADEEP AR, PALLAVI B. Clinical effect of fibrina rica em plaquetas autóloga no tratamento de defeitos intra-ósseos: um ensaio clínico controlado. **J Clin Periodontol**. Estados Unidos, v.38, n. 10, p. 925-32,2011.

TUNALI, M.; OZDEMIR, H.; KUÇUKODACI, Z.; AKMAN, S.; YAPRAK, E.; TOKER, H.; FIRATLI, E. A novel platelet concentrate: titanium- prepared platelet-rich fibrina **Biomed. Res. International**. Estados Unidos, v. 2014, Article ID 20948, 7 pages, 2014.

XUAN, F.; LEE, C.U.; SON, J.S.; JEONG, S.M. CHOI, B.H. A comparative study of the regenerative effect of sinus bone grafting with platelet-rich fibrin-mixed Bio- Oss and commercial fibrin-mixed Bio-Oss: An experimental study. **Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, v.42, p.47-50, 2014

ULUSAL, B. G.; Platelet-rich plasma and hyaluronic acid - an efficient biostimulation method for face rejuvenation. **J Cosmet Dermatol**. 2017 Mar.16(1):112-119. .

VAID, T.; KUMAR, S.; MEHTA, R.; SHAH, S.; JOSHI, S.; BHAKKAND, S.; HIRANI, T. Avaliação clínica e radiográfica de aloenxerto de osso desmineralizado liofilizado com fator de crescimento concentrado versus fator de crescimento concentrado sozinho no tratamento de defeitos intraósseos. **Periodontol**. Estados Unidos, v.9, n. 2, pg. 220-228, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34013194/>>. Acesso em 10 de outubro de 2021.

VARELA, H. A., SOUZA, J. C. M., NASCIMENTO, R. M., JUNIOR, R. F. A., Vasconcelos, R. C., Cavalcante, R. S., Guedes, P. M., & Araújo, A. A. (2018) Injectable platelet rich fibrin: cell content, morphological, and protein characterization. **Clin Oral Invest**. 23(3), 1309-1318.

WANG, X., YANG, Y., ZHANG, Y., & MIRON, R. J. (2019). Fluid platelet - rich fibrin stimulates greater dermal skin fibroblast cell migration, proliferation, and collagen synthesis when compared to platelet - rich plasma. **J Cosmet Dermatol**. 18(3), 1-7.