

FACSETE - FACULDADE SETE LAGOAS

Cintia Fernanda De Freitas Bernardo

POTENCIAL REGENERATIVO DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E
LEUCÓCITOS (L-PRF), NA IMPLANTODONTIA

CURITIBA

2018

Cintia Fernanda De Freitas Bernardo

POTENCIAL REGENERATIVO DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E
LEUCÓCITOS (L-PRF), NA IMPLANTODONTIA.

Monografia apresentada ao curso de Especialização de Implantodontia da faculdade de Ciências Biológica de Saúde da Facsete – Faculdade de Sete Lagoas, como requisito parcial para conclusão do Curso de Implantodontia.

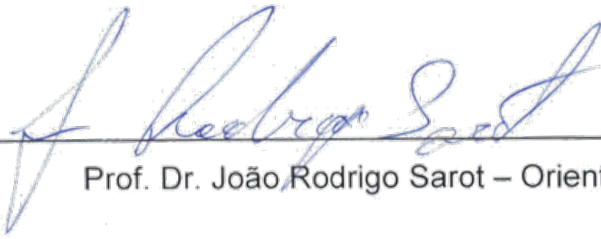
Orientador: Prof. Dr. João Rodrigo Sarot

CURITIBA

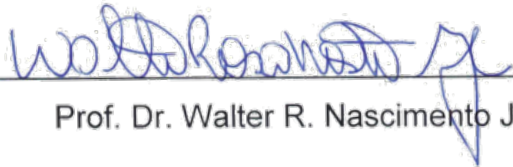
2018

FACSETE - FACULDADE SETE LAGOAS

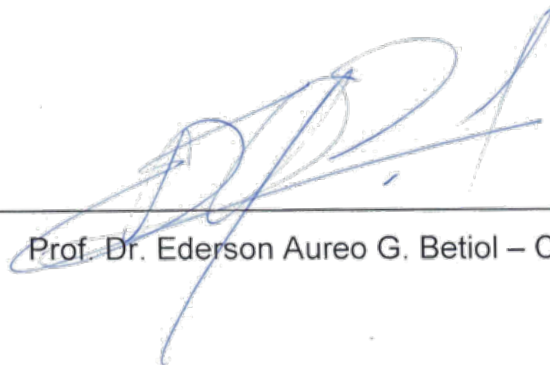
Monografia intitulada "Potencial regenerativo da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF), na Implantodontia" de autoria da aluna Cintia Fernanda de Freitas Bernardo, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:



Prof. Dr. João Rodrigo Sarot – Orientador



Prof. Dr. Walter R. Nascimento Jr. – Coorientador



Prof. Dr. Ederson Aureo G. Betiol – Coordenador

CURITIBA 26/07/2018

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a meu Deus, que esteve comigo durante este percurso, me proporcionando a realização de mais um sonho.

Ao meu esposo e grande amor Samuel Bernardo, pelo apoio incondicional e por acreditar em mim. Eu te amo muito meu amor e sempre vou te amar!

A minha querida família, em especial a minha irmã Francielly, minha amiga e companheira de trabalho, muito obrigada pelo incentivo e por sempre estar torcendo por mim.

À Instituição, pela oportunidade de fazer um curso tão almejado.

A meu orientador e professor, Dr. João Rodrigo Sarot, pelos seus ensinamentos transmitidos e pela sua dedicação, o que tornou a realização deste meu trabalho possível.

Aos demais professores Dr. Walter R. Nascimento; Dr. José Mauricio Perussolo; Dr. Ederson Aureo G. Betiol; Dr. Guilherme Berger; Dr. Marllon Rutyna Santos; Dr. Anderson Petrauskas, pela orientação repleta de conhecimento, sabedoria e paciência.

Aos colegas de turma, pelos momentos de descontração e trocas de experiências, em especial a minha parceira Claudineia pela sua amizade.

RESUMO

A fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) é um biomaterial frequentemente utilizado em implantodontia para estimular a cicatrização e a regeneração tecidual. O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão de literatura como ferramenta para análise sobre o uso de L-PRF na implantodontia, que inclui cirurgias com implantes, enxertos ósseos, enxertos e manobras de tecido mole. Foi realizado um levantamento bibliográfico por artigos científicos escritos em inglês, indexados ao banco de dados PubMed, onde foram aplicados L-PRF em procedimentos de regeneração de tecidos mole e duro na implantodontia. Foram encontrados 49 artigos e entraram na revisão de literatura 26 artigos sendo 2 revisões sistemáticas. Dentro dos limites desse estudo, pode-se concluir que a utilização do L-PRF, proporciona tratamentos autólogos com potencial para estimular o processo biológico natural da cicatrização e auxiliar a regeneração de diversos tecidos. Este concentrado plaquetário tem uma função de proteção dos locais cirúrgicos e dos biomateriais eventualmente implantados, aumentando o crescimento e a proliferação dos osteoblastos e permitindo uma aceleração no processo cirúrgico, ele proporciona ainda uma perceptível redução do tempo de cicatrização nos tecidos e uma redução no desconforto pós-operatório. Porém, devido a este assunto ser recente, faz-se necessário novas pesquisas sobre este biomaterial.

Palavras chave: L-PRF; implantes dentários; regeneração tecidual; regeneração óssea; osseointegração.

ABSTRACT

Platelet-rich and leukocyte fibrin (L-PRF) is a biomaterial frequently used in implantology to stimulate tissue healing and regeneration. The objective of the present study is to perform a literature review as a tool for analysis on the use of L-PRF in implantology, which includes implant surgeries, bone grafts, grafts and soft tissue maneuvers. A literature review was carried out by scientific articles written in English, indexed to the PubMed database, where L-PRF was applied in soft and hard tissue regeneration procedures in implantology. We found 49 articles and entered the literature review 26 articles and 2 systematic reviews. Within the limits of this study, it can be concluded that the use of L-PRF provides autologous treatments with potential to stimulate the natural biological process of cicatrization and to aid the regeneration of several tissues. This platelet concentrate has a function of protecting the surgical sites and biomaterials eventually implanted, increasing the growth and proliferation of the osteoblasts and allowing an acceleration in the surgical process, it also provides a noticeable reduction of the healing time in the tissues and a reduction in the discomfort postoperative. However, because this subject is recent, new research on this biomaterial is necessary.

Key Words: L-PRF; dental implants; tissue regeneration; bone regeneration; osseointegration.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A-PRF - Fibrina rica em plaquetas avançada
CM - Membrana de colágeno
DBBM - Ósseo bovino desproteínizado mineral
FGG - enxerto gengival livre
FDBA - Aloenxerto ósseo liofilizado
GT - espessura gengival
IGF - Fator de crescimento insulínico
KWT - largura de tecido queratinizado
L-PRF - Fibrina rica em plaquetas e leucócitos
MCAF - retalho avançado coronariamente modificado
PRP - Plaquetas rico plasma
PRF – Fibrina Rica em Plaquetas
PMWH - cicatrização da ferida mucosa palatina humana
PD - profundidade de sondagem
RD - recessão gengival
RBC - Corpúsculos de sangue vermelho
SFE - elevação do solo sinusal
SCTG - enxerto de tecido conjuntivo subepitelial
TGF - fator de crescimento transformante
T-PRF - fibrina rica em plaquetas preparada com titânio
VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	9
2 - PROPOSIÇÃO.....	11
3 - REVISÃO DE LITERATURA.....	12
3.1 <i>L-PRF</i> associado aos implantes e aos enxertos ósseos.....	13
3.2 <i>L-PRF</i> associado aos enxertos e manobras de tecido mole.....	20
4 - DISCUSSÃO.....	25
5 - CONCLUSÃO.....	28
REFERÊNCIAS.....	29

1- INTRODUÇÃO

O L-PRF é um biomaterial, que auxilia na cicatrização, com forte potencial de regeneração de tecido ósseo e tecido mole sem reações inflamatórias, ao ativar o sistema vascular e angiogênese libera fatores de crescimento envolvidos na cicatrização de tecido mole e duro, podendo ser utilizado tanto sozinho como em combinação com enxertos ósseos, proporcionando a hemostasia, crescimento ósseo e maturação (Cortese *et al.* 2017). Devido os seus efeitos anti-hemorrágicos o L-PRF também pode ser utilizado na redução do edema após a cirurgia (Öncü *et al.* 2017; Sammartino *et al.* 2011). Durante a preparação da L-PRF, a polimerização lenta reproduz uma rede de fibrina muito similar a natural, permitindo uma migração mais eficiente de células e sua proliferação e, conseqüentemente, a cura (Dohan *et al.* 2006).

O poder regenerativo das plaquetas foi descrito pela primeira vez nos anos 70 (Ross *et al.* 1974), altura em que foi constatado que eles contêm fatores de crescimento que são responsáveis por aumentar a produção de colágeno, mitose celular, crescimento de vasos sanguíneos, recrutamento de outras células que se deslocam para o local da lesão e indução de diferenciação celular, entre outros (Kiran *et al.* 2011). Na atualidade, existem dois tipos de concentrados de plaquetas para aplicações de engenharia de tecidos *in vivo* na cirurgia oral: PRP e L-PRF (Cortese *et al.* 2016). Os concentrados de plaquetas de primeira geração, o PRP, apresentaram resultados positivos, contudo, a complexidade do protocolo de preparação de PRP e o risco de infecção cruzada pela utilização de trombina bovina levaram a origem de uma geração mais recente de concentrados plaquetários completamente autólogos (Agrawal *et al.* 2014). Choukroun e os seus colaboradores foram pioneiros no uso do PRF, no que concerne à sua utilização em cirurgia oral e maxilofacial para melhorar a cicatrização óssea em casos de implantes, e hoje em dia é visto como uma nova geração de concentrados de plaquetas (Dohan *et al.* 2006). O L-PRF constitui-se em uma matriz de fibrina autóloga e possui vários benefícios em relação ao PRP, incluindo uma preparação mais fácil que não requer a manipulação química do sangue (Passaretti *et al.* 2014).

Na sua confecção, é retirado através da venopunctura 9-10 ml de sangue do paciente em tubos de plástico revestidos de vidro sem adição de anticoagulante,

trombina bovina ou cloreto de cálcio, sendo essa a grande diferença do L-PRF. Logo em seguida o sangue é rapidamente centrifugado a 400g durante 10-12 minutos. Posteriormente a centrifugação, é obtida uma arquitetura tridimensional: na parte inferior, corpúsculos de sangue vermelho (RBC); no topo, plasma pobre em plaquetas (PRP); e no meio, um coágulo de fibrina (L-PRF). O L-PRF contém uma rede de fibrina densa muito resistente onde às plaquetas e os leucócitos estão envolvidos, servindo de andaime para outros tipos de células graças as suas propriedades mecânicas favoráveis (Khorshidi *et al.* 2016). Durante 7-14 dias o seu conteúdo libera constantemente fatores de crescimento como fator de crescimento transformante (TGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento insulínico (IGF) (Schär *et al.* 2015).

A estrutura de fibrina é o elemento essencial para aprimorar o processo de cura das feridas tratadas com PRF (Choukroun *et al.* 2006). Kawase *et al.* (2015) declaram que as membranas de L-PRF disponibilizam fatores de crescimento num ritmo natural, devido sua lenta biodegradação os fatores de crescimento são mais proveitosos. Por isso, o uso de PRF tem sido muito difundido na cirurgia oral e segue tendo um crescimento considerável na sua utilização (Marrelli *et al.* 2013). Esse novo hemoproduto foi denominado atualmente como Plasma Rico em Fibrina e Leucócitos (L-PRF). Contudo é indispensável que o alcance clínico do uso do L-PRF na regeneração dos tecidos moles e duros nas diferentes necessidades do tratamento odontológico siga sendo avaliado (Dohan *et al.* 2006 a).

2 - PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão de literatura como ferramenta para análise sobre o uso de L-PRF na implantodontia, que inclui cirurgias com implantes, enxertos ósseos, enxertos e manobras de tecido mole.

3 - REVISÃO DE LITERATURA

Na atualidade, a otimização de aditivos cirúrgicos bioativos que promove a regulação da inflamação e que aceleram o processo de cicatrização é um dos principais desafios da investigação clínica (Dohan *et al.* 2006a). Deste modo, em todas as áreas cirúrgicas, a pesquisa e o desenvolvimento de protocolos que estimulam a hemóstase e a cicatrização são temas em evidencia (Del *et al.* 2010). Choukroun *et al.* (2006) afirmam que o L-PRF é um biomaterial de cura confirmado em experiência clínica, pois contem todas as propriedades essenciais para uma ideal regeneração tecidual. O L-PRF é formado por uma malha de fibrina polimerizada lentamente em uma estrutura composta por plaquetas, leucócitos, citocinas e a presença de células estaminais circulantes. A cicatrização fisiológica é acelerada pelas citocinas presas no L-PRF que são liberadas gradativamente (Choukroun *et al.* 2006).

A literatura relata algumas vantagens concernentes ao uso de L-PRF, como as que se seguem: a sua manipulação é simples e eficiente, com centrifugação em um único passo, amplamente disponível para todos os clínicos (Simonpieri *et al.* 2012); é obtido por coleta de sangue do próprio paciente (Dohan *et al.* 2006 b); reduz o manuseio do sangue; como a polimerização é um processo totalmente natural, sem nenhum risco de sofrer uma reação imunológica, não necessita adicionar trombina externa (Kang *et al.* 2010). Tem a capacidade de manter sua atividade por um intervalo mais prolongado e intensificar a regeneração de tecido, devido a sua estrutura natural de fibrina com fatores de crescimento (Wu *et al.* 2012). Pode ser utilizado exclusivamente ou em associação com enxertos ósseos (Simonpieri *et al.* 2012); é uma alternativa econômica e rápida em relação aos demais elementos de crescimento, quando usados em conjunto com os enxertos ósseos (Cortese *et al.* 2014). Não há necessidade de um procedimento cirúrgico doador, quando utilizado como uma membrana, o que proporciona um menor incômodo ao paciente no período de cicatrização das feridas (Jankovic *et al.* 2012). A eficácia clínica e as propriedades da L-PRF já foram apresentadas em revisões sistemáticas recentes Castro *et al.* 2016, Castro *et al.* 2017).

O L-PRF pode apresentar algumas desvantagens tais como, uma baixa quantidade final disponível porque é sangue autólogo e cada paciente só pode ser

usada por ele mesmo por conter células imunes e moléculas plasmáticas antigênicas (Choukroun *et al.* 2006) o êxito do protocolo L-PRF está relacionada ao tempo de coleta de sangue e sua transferência para a centrifuga (Dohan *et al.* 2006), possível recusa de tratamento pelo paciente devido a punção necessária para a coleta de sangue (Simonpieri *et al.* 2012).

3.1 L-PRF associado aos implantes e aos enxertos ósseos

No âmbito da implantodontia, em relação ao uso deste biomaterial, a sua mais relevante aplicação esta associada ao aumento do tecido ósseo circundante para a colocação de implantes. A carência de espessura óssea adequada é a maior dificuldade encontrada, bem como a proximidade de estruturas anatômicas tais como os seios maxilares e o nervo alveolar inferior (Sunitha *et al.* 2008; Tunalı *et al.* 2012). Por conseguinte surgiram procedimentos cirúrgicos que atuam em conjunto com a implantodontia, como o levantamento do seio maxilar e a regeneração óssea guiada (Sunitha *et al.* 2008), ou seja, uma diversidade de procedimentos de aumento de osso têm sido empregue com o objetivo de criar osso suficiente que suporte a colocação de implantes (Diss *et al.* 2008). A ausência de tecido ósseo na maxila como na mandíbula é um dos maiores problemas na implantodontia, em determinados casos, a única solução passa por alcançar dimensões ideais pré-implantares. A junção do L-PRF aos materiais de enxerto pode possibilitar a origem de novas formas terapêuticas que aprimorem a integração de substitutos ósseos na ocasião do enxerto pré-implante (Simonpieri *et al.* 2009).

Simonpieri *et al.* (2009) focaram sua análise nas fases de colocação de implantes e protética, averiguando a relevância do PRF durante esta parte específica do tratamento. A utilização de membranas de PRF aquando da colocação dos implantes possibilita a obtenção de outros benefícios; neste momento da reabilitação, as membranas de PRF foram utilizadas para cobrir os implantes – toda a zona cirúrgica foi coberta por membranas de PRF para proporcionar a cicatrização da incisão, controlo da inflamação, e desenvolvimento da maturação da gengiva queratinizada. A utilização de PRF proporcionou o aumento da densidade do tecido gengival em volta dos implantes. Os autores observaram também que a estabilização do osso pré-implantar e da gengiva pode ser melhorada se o implante for corretamente escolhido, em associação com a utilização de membranas de PRF. No momento em que os implantes foram colocados, o osso enxertado apresentou,

sempre, uma espessura apropriada. Com isso concluíram que o PRF demonstra efeitos claros na maturação e regeneração gengival, o que pode apresentar um papel importante na estabilidade da superfície do osso enxertado.

No estudo de Toffler *et al.* (2010) analisaram 138 implantes colocados em 110 pacientes utilizando elevação do assoalho do seio maxilar com osteótomo e adição de L-PRF. Eles observaram, como resultado, que a média da altura óssea residual subantral do rebordo alveolar foi de 6,6 mm (variando de 4 mm a 8 mm). O ganho médio em altura foi de 3,4 mm (variando de 2 mm a 5,5 mm). Dos 138 implantes colocados, 97 receberam próteses com tempo médio de instalação de 5,2 meses atrás (intervalo de um a 11 meses). Apenas três implantes falharam antes da instalação protética, correspondendo a 97,8% de taxa de sucesso. Apesar deste trabalho não ter um grupo controle, os autores puderam concluir que os resultados foram favoráveis, com alto grau de segurança e previsibilidade.

Outra pesquisa contendo 23 levantamentos de seio em 20 pacientes usando unicamente o PRF de Choukron como biomaterial enxertado. Os coágulos de PRF foram introduzidos e comprimidos no interior da cavidade subsinuesa com a finalidade de preenche-la por completo, proporcionando a estabilização dos implantes, e uma membrana de PRF era usada para cobrir a janela de osteotomia com o objetivo de proteger a cavidade subsinuesa preenchida do potencial de invaginação mucogengival. Depois da cirurgia, a cicatrização foi normal em todos os pacientes e em seis meses todos os implantes estavam clinicamente estáveis durante o torque do pilar no implante. Ademais, nenhum implante foi perdido durante os seis anos do experimento e o ganho ósseo vertical foi substancial e estável. O uso de PRF como material de preenchimento único durante o levantamento sinusal simultâneo e implantação parece ser uma opção cirúrgica confiável promovendo a regeneração óssea natural (Simonpieri *et al.* 2011).

Lee *et al.* (2012) utilizaram oito coelhos brancos da Nova Zelândia para um estudo em que os autores avaliaram a aplicação do PRF em um defeito peri-implantar *in vivo*. Dois peri-implantes com defeitos de 3,0 × 5,0 mm (largura x comprimento) foram preparados após a perfuração para hospedar o implante dentário na tibia. Seguidamente, os 2 implantes dentários foram instalados (diâmetro de 3,0 mm e comprimento de 8,0 mm). No grupo experimental, o PRF foi aplicado no defeito ósseo. No grupo controle, o defeito peri-implantar foi deixado sem

preenchimento. Na análise histomorfométrica, a média de neoformação óssea foi de $29,30\% \pm 7,50\%$ no grupo experimental e $11,06\% \pm 8,94\%$ no grupo controle ($P = 0,020$). A média de contato osso-implante foi $39,43\% \pm 7,39\%$ no grupo experimental e $17,11\% \pm 8,12\%$ no grupo controle ($P = 0,006$). No modelo animal, o defeito peri-implantar de tamanho $3,0 \times 5,0$ mm (largura x comprimento) foi reparado com êxito pela aplicação de PRF sozinho.

Zhang *et al.* (2012) em seu estudo fizeram uma comparação do aumento do seio com o uso de enxerto de osso bovino em associação com L-PRF e apenas com osso bovino. Onze seios de 10 pacientes com atrofia de osso maxilar posterior foram selecionados. Como um grupo de teste, seis elevações do assoalho do seio foram enxertadas com uma mistura de Bio-Oss e PRF, e como grupo de controle, cinco seios foram tratados apenas com Bio-Oss. Os achados mostraram que a porcentagem de osso neoformado no grupo com plasma rico em fibrina foi maior quando comparado ao grupo controle ($18,35 \pm 5,62\%$ versus $12,95 \pm 5,33\%$). A porcentagem de enxerto residual no grupo com PRF foi cerca de 1,5 vezes menor do que no grupo controle ($28,54 \pm 12,01\%$ vs $19,16 \pm 6,89\%$).

Tajima *et al.* (2013) utilizaram apenas o L-PRF como material de enxerto em 17 implantes colocados na mesma sessão do levantamento de seio maxilar, todos osteointegraram. A análise da informação óssea foi efetuada com auxílio do radiografias e Scan tomográfico comparando a espessura por meio de unidades Hounsfield. E comprovou-se que houve formação óssea e em seis meses após a inserção, os mesmos se apresentaram clinicamente osseointegrados, concluindo-se que a utilização do L-PRF como único material e preenchimento induziu a formação óssea.

Ali *et al.* (2015) realizaram uma revisão sistemática com 290 títulos, sendo incluído apenas 8 no estudo. Os parâmetros de inclusão foram: estudos em humanos, utilização da técnica da janela lateral, utilização apenas do L-PRF e L-PRF mais substitutos ósseos com colocação simultânea do implante. Foram analisados dois grupos: grupo 1 - utilizou apenas o L-PRF como material de enxerto e grupo 2 - utilizou L-PRF mais substitutos ósseos. Os autores mencionaram estabilidades, volume e qualidade nos enxertos, concluindo que o L-PRF sozinho é uma técnica fácil e promissora com efetividade em 100% dos casos relatados. Em relação aos casos em que se usou o L-PRF adicionado aos materiais alográficos e

xenográficos, o período de maturação foi acelerado e as membranas de L-PRF demonstraram ser uma maneira prática, fácil, segura e consideravelmente menos dispendiosa de preenchimento do seio maxilar quando usada a técnica da janela lateral.

Oliveira *et al.* (2015) avaliaram a associação do Bio-Oss® com o PRF em calvária de ratos e concluíram que histomorfometricamente. Um defeito de tamanho crítico de 5 mm de diâmetro foi realizado na calvária de 48 ratos. Esses animais foram divididos em seis grupos de oito animais cada, de acordo com o tratamento recebido: coágulo homogêneo, coágulo autógeno, PRF autógeno, PRF homogêneo, Bio-Oss ou Bio-Oss associado a PRF. Essa associação após 30 dias, foi a que mais formou osso, contudo após 60 dias, os resultados entre o grupo com PRF e o grupo apenas com Bio-Oss não tiveram diferenças significativas, sendo que o grupo com PRF formou mais osso, o que permite afirmar que o PRF tem um efeito positivo na regeneração óssea, quando associado ao Bio-Oss.

Os efeitos adicionais do PRF na regeneração óssea no aumento do seio com DBBM foram estudados também por Tanaka *et al.* (2015). Os aumentos do sinus foram feitos com a mistura DBBM / PRF como abordagem lateral para 4 seios de 4 pacientes. As biópsias ósseas foram obtidas a partir da maxila posterior nas estações do implante 7 ou 10 meses depois do aumento dos seios. Em torno dos DBBMs, a nova formação óssea se apresentou com muito bom contato, mas as superfícies de DBBMs foram parcialmente reabsorvidas. Osteoclastos reconheceram os DBBMs para remodelação, acompanhados pela nova corrida dos ossos. As análises histomorfométricas revelaram que as porcentagens médias de ossos recém-formados foram 31,7 \pm 1,2%, 21,0 \pm 1,0%, 38,0 \pm 0,6% e 47,0 \pm 0,6%, respectivamente (média 34,5 \pm 5,7%). Os autores afirmaram que os efeitos positivos adicionais de PRF podem ser constatados.

Bolukbasi *et al.* (2015) compararam a eficácia entre o uso de material de enxerto ósseo bovino com fibrina rica em plaquetas (grupo teste) e material de enxerto ósseo bovino e combinação de membrana de colágeno (grupo controle) em dois estágios do seio maxilar aumento. Vinte e cinco pacientes, 32 cirurgias de aumento e 66 implantes de um estágio foram incluídos no estudo. Nenhuma perda ou complicação do implante foi observada em nenhum dos grupos. Os autores observaram que não houve diferenças estatísticas de acordo com a neoformação

óssea ($P = 0,61$) e remanescente de biomaterial ($P = 0,87$). Durante o período de avaliação, o grupo teste mostrou uma mudança estatisticamente menor na relação BL / IL ($P = 0,022$). A diferença da relação GSH / OSH foi considerada insignificante entre os grupos ($P = 0,093$). Observou-se que o seio enxertado cobrindo o ápice do implante e o assoalho do seio estava acima da altura do seio original em ambos os grupos. Pode ser concluído que ambas as combinações podem ser utilizadas com sucesso para aumento do seio.

Outro estudo de Öncü *et al.* (2016) afirmam que na aplicação do PRF nas superfícies do implante de titânio permitiram que os fatores de crescimento cobrisse os implantes formando uma camada de fibrina para adesão de plaquetas que liberam crescimento autólogo, proporcionando um efeito mais forte e duradouro sobre a proliferação e diferenciação de osteoblastos. Eles concordaram que a utilização de PRF na colocação do implante além de outras vantagens, melhora a osseointegração, garantindo assim uma escolha adequada e acessível. O PRF usado na superfície do implante adere ao metal gerando uma nova superfície dinâmica que possibilita atividade biológica.

Cortese *et al.* (2016) propuseram demonstrar em estudo como o PRF em associação com nova técnica regenerativa óssea, pode favorecer e ajudar de forma significativa na reabilitação de implantes em pacientes idosos. Dez pacientes foram tratados, cinco realizando o procedimento de separação sem flapless dividido e outros cinco pacientes seguindo o procedimento tradicional sem a crista dividida como controle. Foram escolhidos cinco pacientes com idade média entre 50 e 60 anos, para fazerem a cirurgia com uma técnica dividida sem modificação, a fim de aprimorar as condições regenerativas com aumento do osso e inserção do implante em um único estágio. O PRF autólogo foi utilizado em todos os pacientes, para preencher o fosso da crista dividida ou apenas como material regenerativo. Todos os casos obtiveram êxito, sem problemas nos períodos de cirurgia, pós-operatório e atosteointegração. Todos os implantes tiveram osteointegração. Os resultados foram alcançados através da gestão rigorosa do período pós-operatório imediato e tardio em todos os casos operados. A diferença média para a perda óssea em altura entre os dois grupos de pacientes foi de 2,4 mm em T1 e 2,2 mm em T3. Os autores concluíram que a eficácia da PRF é evidente na promoção da cicatrização de feridas

cirúrgicas, e que a PRF tem de fato, elementos de crescimento de plaquetas que promove a vascularização do local cirúrgico, favorecendo a neoangiogênese.

Em estudo de Castro *et al.* (2017) através de uma revisão sistemática de 603 artigos, selecionando ensaios clínicos randomizados, analisaram o efeito da fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF) nos procedimentos de regeneração óssea e osseointegração. Apenas 14 encaixaram nos critérios de inclusão. Os mesmos foram divididos em três subgrupos: subgrupo 1 - levantamento de seio maxilar; subgrupo 2 - preservação do osso alveolar; subgrupo 3 - terapia com implantes. Em relação ao subgrupo 1, os autores declararam que pela técnica do acesso da janela lateral sempre era utilizado PRF-L e 37 material aloplástico, e na técnica transalveolar apenas PRF-L. Os autores observaram que em elevação do solo sinusal (SFE), a cicatrização óssea histologicamente foi mais rápida quando o L-PRF foi adicionado aos xenoenxertos. O L-PRF sozinho beneficiou a preservação da largura alveolar, possibilitando uma menor reabsorção óssea bucal em comparação com a cicatrização natural. No tratamento de implante, favoreceu a estabilidade do implante ao longo do tempo e menor perda óssea. Os autores perceberam em sua conclusão que o L-PRF pode ter um efeito bastante positivo na regeneração óssea e na osteointegração, apesar da pouca evidência científica encontrada na revisão.

Öncü *et al.* (2017) estudaram o efeito da fibrina rica em plaquetas de leucócitos (L-PRF) na estabilidade e recuperação imediata do implante. Em total de 26 paciente realizaram a cirurgia com um total de 60 implantes imediatos (30 implantes com L-PRF e 30 sem L-PRF para o grupo controle). Os implantes tiveram 12 meses de acompanhamento. Eles constataram a reabsorção óssea marginal média de $0,7 \pm 0,5$ mm para o grupo teste e de $1,3 \pm 0,6$ mm para o grupo controle após pelo menos 1 ano em função. Entre os grupos a diferença foi significativa ($P \leq 0,05$). No momento da colocação da prótese, a recessão média da margem gengival foi de 0,22 mm no grupo teste e de 0,25 mm no grupo controle. Aos 12 meses, foi 0,49 mm no grupo teste e 0,51 mm no grupo controle. Os valores da recessão gengival foram semelhantes para cada grupo, em ambos os momentos. Sendo assim os resultados deste estudo comprovaram que a aplicação de PRF aumenta a estabilidade do implante durante o período inicial de cicatrização.

Recentemente, Pichotano *et al.* (2018) estudaram a capacidade, da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) associada ao osso bovino desproteínizado

mineral (DBBM) e membrana de colágeno absorvível (CM) na regeneração óssea no aumento do seio maxilar, em acelerar a consolidação óssea para a colocação inicial do implante. Foi realizada uma cirurgia para reabilitação de implante de mandíbula superior desdentada em um paciente de 59 anos de idade. O plano de tratamento abrangeu o aumento do seio maxilar seguido de instalação de implantes. O seio maxilar esquerdo foi preenchido com DBBM e CM; o lado direito foi preenchido utilizando L-PRF, DBBM e CM. Depois de quatro e oito meses de pós-operatório, dois implantes dentários foram instalados em cada um dos seios maxilar direito e esquerdo, respectivamente. Os autores constataram que a adição de L-PRF ao enxerto DBBM no seio maxilar acelerou a consolidação óssea proporcionando a colocação precoce de implantes dentários (4 meses após o aumento do seio comparado ao período convencional de 8 meses quando o DBBM é utilizado isoladamente). Além disso, a análise histomorfométrica apresentou maior quantidade de osso neoformado quando o fator de crescimento foi adicionado. Os autores perceberam que a aplicação de L-PRF pode melhorar a estabilidade pós-inserção dos implantes durante a cicatrização do implante. Os achados demonstrados que ambas as técnicas foram eficazes para o aumento do seio maxilar, no entanto, a adição de L-PRF ao enxerto permitiu a colocação precoce do implante e a aceleração óssea.

Khan *et al.* (2018) estudaram as alterações do tecido peri-implante em torno da superfície do implante nano-poro em comparação com ou sem PRF na colocação imediata de implantes em locais de extração. O número total de paciente foram 17 com 38 locais cirúrgico sendo 19 controles e 19 locais experimentais. Houve maior perda óssea no grupo controle do que no grupo experimental, porém a diferença na perda óssea não foi significativa ($<0,01$). Os autores averiguaram que a bio-ativação do PRF pode gerar mecanismos de formação óssea na interface implante-osso, que otimizam o processo de cicatrização. Concluíram que a adição de PRF no momento da colocação do implante é útil durante a fase cirúrgica para prótese e não durante o carregamento funcional.

No estudo de Clark *et al.* (2018) testaram através de um ensaio clínico randomizado a eficácia da fibrina rica em plaquetas avançada (A-PRF) sozinho ou com aloenxerto ósseo liofilizado (FDBA) na melhora da formação óssea vital e da estabilidade dimensional alveolar durante a preservação do rebordo. Quarenta

pacientes que necessitaram de extração de dentes não-molares e substituição com implantes dentários foram randomizados em uma das quatro abordagens de preservação do rebordo: A-PRF, A-PRF + FDBA, FDBA ou coágulo sanguíneo. Foi observada uma perda significativamente maior de altura da crista no grupo de coágulos sanguíneos ($3,8 \pm 2,0$ mm) em comparação com os grupos A-PRF ($1,8 \pm 2,1$ mm) e A-PRF + FDBA ($1,0 \pm 2,3$ mm) ($P < 0,05$). Nenhuma diferença significativa na redução da largura da crista foi observada entre os grupos. Significativamente mais vital osso estava presente no grupo A-PRF ($46\% \pm 18\%$) em comparação com o grupo FDBA ($29\% \pm 14\%$) ($P < 0,05$). A densidade mineral óssea foi significativamente maior no grupo FDBA (551 ± 58 mg / cm³) em comparação com o coágulo sanguíneo (487 ± 64 mg / cm³) ($P < 0,05$). Os autores perceberam que o A-PRF isolado ou aumentado com FDBA é um biomaterial adequado para a preservação do rebordo.

Em uma análise de Tabrizi *et al.* (2018) estudaram a estabilidade de implantes colocados na maxila posterior, com ou sem o uso de FRP, durante o período de cicatrização. Um ensaio clínico randomizado de boca dividida foi realizado. Vinte pacientes com dentes perdidos na região molar da maxila, exigindo implantes bilaterais, foram incluídos. PRF foi usado de um lado (grupo 1); nenhum PRF foi utilizado no outro (grupo 2). A estabilidade do implante foi avaliada por análise de frequência de ressonância (RFA) às 2, 4 e 6 semanas após a colocação. Às duas semanas, a média do ISQ foi $60,60 \pm 3,42$ no grupo 1 e $58,25 \pm 3,64$ no grupo 2; às 4 semanas foi de $70,30 \pm 3,36$ no grupo 1 e $67,15 \pm 4,33$ no grupo 2; às 6 semanas foi $78,45 \pm 3,36$ no grupo 1 e $76,15 \pm 2,94$ no grupo 2. Diferenças significativas na ARF foram encontradas entre os grupos em duas semanas ($P = 0,04$), quatro semanas ($P = 0,014$) e seis semanas ($P = 0,027$) após a colocação. Os autores propõem que a adição de L-PRF pode melhorar a estabilidade pós-inserção dos implantes durante a cicatrização do implante.

3.2 L-PRF associado aos enxertos e manobras de tecido mole

Devido ao seu papel proeminente do L-PRF na cicatrização de tecidos moles à volta dos implantes, ele tem sido o centro de muito debate também nesta área. Surpreendentemente, os concentrados de plaquetas demonstraram ter um efeito mais acentuado sobre a cicatrização de feridas nos tecidos moles em comparação com tecidos duros em virtude da sua incorporação de vários fatores de crescimento,

incluindo o fator de crescimento derivado de plaquetas, o fator de crescimento endotelial vascular e fator de crescimento transformante. (Choukroun *et al.* 2006; Öncü *et al.* 2017).

Conforme Choukroun *et al.* (2006) a angiogênese, imunidade e cobertura epitelial são as três chaves da cicatrização e da maturação dos tecidos moles. A membrana de PRF tem a capacidade de favorecer o desenvolvimento desses três fenômenos, simultaneamente. A utilização da PRF se apoia na aceleração cicatricial dos tecidos, em razão do desenvolvimento de uma neovascularização efetiva, fechamento acelerado da ferida, rápida remodelação do tecido cicatricial e total ausência de eventos infecciosos.

Dohan *et al.* (2006b) estudaram os efeitos da PRF como membrana de fibrina ou coágulo, em culturas primárias humanas de fibroblastos gengivais, pré-queratinócitos dérmicos, pré-adipócitos e osteoblastos maxilofaciais. Para a pesquisa da proliferação, estas células foram cultivadas com ou sem uma membrana de PRF originária do mesmo doador que as células. Para osteoblastos e fibroblastos, o efeito dependente da dose foi analisado (aplicando 2 membranas). A contagem de células e testes de citotoxicidade foram efetuados aos 3, 7, 14 e 21 dias, e até 28 dias para os osteoblastos. Mais culturas de osteoblastos foram preparadas em condições de diferenciação de acordo com 3 modalidades (sem PRF, com PRF, com PRF no primeiro dia e meio de diferenciação aplicado somente após a primeira semana de cultura). A diferenciação de osteoblastos foi estudada utilizando a coloração de Von Kossa e dosagem de fosfatase alcalina, DNA e proteínas celulares totais. O PRF induziu uma estimulação considerável e contínua da proliferação em todos os tipos de células. Foi dose dependente durante toda a pesquisa com osteoblastos, mas somente no dia 14 com fibroblastos. Além disso, o PRF induziu uma forte diferenciação nos osteoblastos, quaisquer que fossem as condições de cultura. A análise das culturas de osteoblastos em condições de diferenciação com PRF, usando microscopia de luz e eletrônica de varredura, revelou um processo de mineralização inicial na própria membrana de PRF após 14 dias. Além disso, os leucócitos PRF pareciam proliferar e interagir com os osteoblastos.

Danielsen *et al.* (2008) demonstraram o efeito da L-PRF na reepitelização de áreas doadoras de enxertos e em enxertos cutâneos, em malha, de 20 pacientes

com úlceras de perna. Quanto aos resultados do ensaio clínico, a cobertura epitelial das áreas doadoras não diferiu, significativamente, entre a PRF e o controle, no 5º e no 8º dias de P.O. Não houve diferença estatística na reepitelização macroscópica das áreas doadoras ou receptoras de enxerto. Tampouco houve diferença estatisticamente significativa na flora bacteriana das úlceras ou na dor, durante a troca dos curativos, entre o grupo tratado com PRF e o grupo controle.

Outra possibilidade da aplicação clínica do PRF é quando não é possível a cicatrização por primeira intenção. O PRF nestes casos, sob a forma de membrana, pode proteger a zona lesada. Possibilitando assim a re-epitelização e a aceleração da junção dos bordos gengivais. A cicatrização dos tecidos epitelial e conjuntivo está relacionado tanto com a matriz de fibrina quanto com a presença de FC. Os fibroblastos gengivais migram naturalmente e remodelam o tecido. Assim sendo, o local cirúrgico torna-se menos sensível a agressões (mecânicas, bacteriológicas e químicas), melhorando o pós-operatório e a função estética (Del *et al.* 2010) .

Com a objetivo de comparar a diferença do tempo de cicatrização, Aravindaksha *et al.* (2013) submeteu cinco pacientes saudáveis a uma análise da resposta de cura de um procedimento cirúrgico. Sendo a cura analisada de forma visual a partir de teste de peróxido de hidrogênio, estudando a qualidade da barreira epitelial. O teste que se apresentar negativo por dois dias consecutivos indica cura completa. As áreas doadoras de quatro pacientes foram cobertas com membrana PRF e um paciente foi submetido a um processo de cura de maneira convencional, sem membrana PRF. Os quatro pacientes em que o local doador foi coberto com PRF apresentaram cura completa em 18 dias, enquanto a área doadora que não foi coberta apenas após 28 dias. O menor tempo de cura, com o uso da membrana PRF, proporcionou um menor desconforto pós-operatório para os pacientes. Isto foi possível devido as propriedades da membrana PRF que contem concentrados plaquetários e células do sistema imunológico, além de outros componentes que conjuntamente favorecem a cicatrização e imunidade, estimulando a angiogênese e epitelização.

Uma comparação clínica do PRF e uma esponja de gelatina no manejo de feridas palatais após colheita de enxerto gengival epitelializado livre, através de um ensaio randomizado foi realizada por Femminella *et al.* (2015). Quarenta pacientes com pelo menos um local de recessão gengival classe I ou II de Miller foram tratados

por um retalho coronário avançado com enxerto de tecido conjuntivo resultante da desepitelização de um enxerto gengival livre. No grupo de teste com 20 pacientes, uma membrana PRF foi inserida sobre as feridas palatais; enquanto que os 20 pacientes do grupo controle foram tratados com uma esponja de gelatina absorvível. Os pacientes foram monitorados em 1, 2, 3 e 4 semanas após a cirurgia. O grupo de teste mostrou em seu resultado uma completa reepitelização da ferida palatina consideravelmente mais rápido ($p = 0,000$); 35% dos pacientes do teste tiveram uma completa reepitelização da ferida palatina no final da segunda semana enquanto que no grupo controle apenas 10%, no final da terceira semana, todas as feridas palatinas nos pacientes do teste foram completamente epitelizadas, ao passo que no grupo controle apenas 25%. Outro sim, os pacientes do teste relataram significativamente menos desconforto pós-operatório e alterações em hábitos alimentares ($p = 0,017$ pelo menos) e tomaram uma dose muito menor de analgésicos ($p = 0,022$). Eles concluíram que a bandagem palatina enriquecida com PRF acelera de forma clara a cicatrização da ferida palatina e reduz a morbidade do paciente.

Ustaoğlu *et al.* (2016) estudaram o papel da fibrina rica em plaquetas preparada com titânio (T-PRF) na cicatrização da ferida mucosa palatina humana (PMWH) e histocondução. Os locais doadores do enxerto gengival livre (FGG) foram tratados com T-PRF e comparados com um grupo controle não tratado. As pontuações de correspondência de cor do grupo de teste foram significativamente maiores do que as do grupo controle em 7 e 14 dias. O CWE foi observado em maior frequência no grupo de teste do que no grupo controle no dia 14. A prevalência de sangramento pós-operatório foi menor no grupo de teste do que no grupo controle durante os primeiros 2 dias. Uma diminuição dependente do tempo em PSTT foi observada em 1 e 6 meses no grupo controle em comparação com a linha de base (linha de base, $4,23 \pm 0,62$ mm, 1 mês, $4,01 \pm 0,68$ mm e 6 meses, $3,93 \pm 0,69$ mm). No entanto, não foi encontrada diferença significativa no grupo de teste (linha de base, $4,29 \pm 0,64$ mm, 1 mês, $4,61 \pm 0,51$ mm e 6 meses, $4,51 \pm 0,58$ mm). A membrana T-PRF apresentou efeitos positivos sobre PMWH. O T-PRF, que é uma matriz autogênica promissora para a condução histo-condutora, também pode ser preferido como uma alternativa autógena aos enxertos de tecido conjuntivo no tratamento de recessões gengivais e recessões da mucosa periimplante.

Öncü *et al.* (2017b) analisaram o êxito clínica do PRF utilizado em combinação com um retalho avançado coronariamente modificado (MCAF) e compará-la com o uso de enxerto de tecido conjuntivo subepitelial (SCTG) em combinação com um MCAF no tratamento de múltiplas recessões gengivais múltiplas bilaterais Classe I e II. Um total de 20 pacientes com múltiplos defeitos de recessão gengival maxilar Classe I e II Miller participaram deste estudo randomizado. Um total de 60 defeitos receberam PRF + MCAF (grupo teste, n = 30) ou MCAF com SCTG (grupo controle, n = 30). Profundidade de recessão gengival (RD), largura de tecido queratinizado (KTW), profundidade de sondagem (PD), nível de inserção clínica (CAL) e espessura gengival (GT) foram avaliados no início e após 6 meses. O desconforto pós-cirurgia dos pacientes foi medida pela comparação dos escores da escala visual analógica. A porcentagem de cobertura da raiz foi de 84% no grupo controle e 77,12% no grupo teste (P = 0,007). Cobertura total da raiz dos grupos controle e teste foi de 60% e 50%, respectivamente (P = 0,112). KTW e GT aumentaram em ambos os grupos desde o início até 6 meses (P <0,001). Aos 6 meses de pós-operatório, o KTW foi maior no grupo controle (P = 0,024) e GT foi maior no grupo teste (P = 0,005). A aplicação de uma membrana de PRF no tratamento da recessão gengival diminuiu o desconforto pós-operatório comparativamente com as recessões gengivais tratadas com SCTG (P <0,001). Dentro dos limites do presente estudo, concluiu-se que as recessões gengivais localizadas poderiam ser tratadas com sucesso com MCAF + PRF, bem como MCAF + SCTG. A técnica de PRF tem a vantagem proporcionar durante o período pós-operatório mais conforto. Os autores indicam que a adição de PRF é uma alternativa válida ao enxerto de tecido conjuntivo subepitelial para o tratamento de recessões gengivais localizadas.

Mahajan *et al.* (2018), compararam o potencial de cicatrização de fibrina rica em plaquetas (PRF) e membranas de colágeno na cicatrização da mucosa bucal. Trinta pacientes com lesões pré-malignas orais foram incluídos aleatoriamente no estudo e divididos nos grupos A e B. Após a excisão das lesões sob anestesia local, os pacientes dos grupos A e B foram submetidos à enxertia com membrana PRF e colágeno, respectivamente. No grupo A, 66,66% dos pacientes relataram substancialmente menos dor no pós-operatório aos 15 dias de seguimento do que os do grupo B. No seguimento de 30 dias, 86,66% dos pacientes do grupo A não

relataram dor versus 60% no grupo B. Os escores de dor foram semelhantes nos acompanhamentos de 7 e 60 dias. A cicatrização foi acelerada no grupo A com 15 e 30 dias de seguimento, mas foi a mesma no dia 60. Complicações como fibrose, perda da profundidade vestibular e hipertrofia da cicatriz foram observadas no grupo B. Os autores analisaram que o PRF mostrou-se superior à membrana de colágeno para enxerto de defeitos cirúrgicos da mucosa bucal.

4- DISCUSSÃO

A aplicação clínica do L-PRF na área da odontologia tem sido o foco de muita discussão devido ao seu papel proeminente no dinâmico fenômeno da cicatrização de tecidos moles e duros. Os estudos coletados nos permite compreender que situações clínicas complexas, se beneficiam das propriedades deste biomaterial autólogo, o qual incorpora em uma matriz de fibrina autóloga leucócitos, plaquetas e fatores de crescimento, colhidos a partir de uma simples amostra de sangue do próprio paciente.

Segundo Simonpieri *et al.* (2011), Tagima *et al.* (2013), Oncu *et al.* (2016), Castro *et al.* (2017), Öncü *et al.* (2017), Tabrizi *et al.* (2017) e Pichotano *et al.* (2018), o L-PRF proporciona uma maior estabilidade do implante durante o período inicial de cicatrização. O L-PRF usado na superfície do implante adere ao metal gerando uma nova superfície dinâmica que possibilita atividade biológica. Eles concordaram que a utilização de L-PRF na colocação do implante além de outras vantagens, promove a regeneração óssea e a osseointegração rápida, permitindo assim uma melhor estabilidade pós-inserção dos implantes no período da sua cicatrização. Ali *et al.* (2014) confirmaram que o L-PRF apresentou resultados promissores, quando usado como único material de preenchimento em cirurgia de levantamento de seio maxilar com colocação simultânea do implante.

A forte arquitetura de fibrina do L-PRF proporciona uma acentuada liberação lenta ao longo de todo o período do experimento, e a liberação é ainda assegurada pela produção de novos fatores de crescimento pelos leucócitos que vivem na membrana L-PRF (Sánchez-Ilárduya *et al.* 2013; Chang *et al.* 2010). Quando o L-PRF é adicionado à superfície do implante, uma camada de proteína envolvendo fatores de crescimento maciço é constituída. Este potencial de regeneração pode acelerar a cicatrização do implante no osso circundante com a camada rica em plaquetas(Sánchez-Ilárduya *et al.* 2013).

O L-PRF acelera o procedimento cirúrgico como constato na recente análise de Pichotano *et al.* (2018) em que a adição de L-PRF ao enxerto DBBM no seio maxilar acelerou a consolidação óssea proporcionando a colocação precoce de implantes dentários (4 meses após o aumento do seio comparado ao período convencional de 8 meses quando o DBBM é utilizado isoladamente). Oliveira *et al.*

(2015) constatou também que a associação do Bio-Oss® com o PRF em calvária de ratos acelerou a formação de osso após 30 dias, contudo após 60 dias, os resultados entre o grupo com PRF e o grupo apenas com Bio-Oss não tiveram diferenças significativas. Assim como, Pichotano *et al.* (2018) em seus achados confirmaram a eficácia da L-PRF na aceleração da consolidação óssea, promovendo a colocação precoce de implantes dentários. Khan *et al.* (2017) concluíram que a adição de L-PRF no momento da colocação do implante é útil durante a fase cirúrgica para prótese e não durante o carregamento funcional.

Os efeitos adicionais do L-PRF na regeneração óssea no aumento do seio, foram estudados por Toffler *et al.* (2010), Tanaka *et al.* (2015), Pichotano *et al.* (2018). A nova formação óssea se apresentou com muito bom contato. Eles concluíram que os resultados foram favoráveis, com alto grau de segurança e previsibilidade. O que foi corroborado por Tagima *et al.* (2013), Ali *et al.* (2014), Ali *et al.* (2015); Clark *et al.* (2018), que afirmaram que o uso do L-PRF adicionado aos materiais de enxerto ósseo, permitiu uma formação óssea e a aceleração no período de maturação e que as membranas de L-PRF demonstraram ser uma maneira prática, fácil, segura e consideravelmente menos dispendiosa de preenchimento do seio maxilar.

As aplicações clínicas frequentes do PRF durante o levantamento de seio, com ou sem substituto ósseo, é uma opção muito relevante e benéfica, principalmente para a proteção mecânica e biológica da membrana sinusal, podendo substituir as membranas de colágeno comumente utilizadas. Além do mais, sua utilização na membrana do seio pode otimizar a cicatrização da membrana, impulsionar a estimulação do periósteo e a consolidar um novo volume ósseo na extremidade do implante. É imprescindível ter em conta a experiência do cirurgião e a escolha do perfil do implante. Estes são parâmetros fundamentais na estabilização do implante no rebordo alveolar residual para o apoio firme dos implantes como pilares para a membrana sinusal (Simonpieri *et al.* 2011).

Porém Zhang *et al.* (2012); Bolukbasi *et al.* (2015) observaram que o PRF não demonstrou nenhuma vantagem e nem desvantagem em combinação com enxerto ósseo no aumento do seio maxilar.

Em relação à associação do L-PRF aos tecidos moles, Danielsen *et al.* (2008), Aravindaksha *et al.* (2013) e Femminella *et al.* (2015); Mahajan *et al.* (2018) observaram que a adição do PRF ofereceu resultados clínicos bem-sucedidos, através de uma rápida e completa reepitelização das feridas, o que permitiu um menor período de cura, promovendo uma significativa diminuição da dor pós-operatório. De acordo com Choukroun *et al.* (2006), o uso da L-PRF contribui na aceleração cicatricial dos tecidos moles, em razão do desenvolvimento de uma neovascularização efetiva, fechamento acelerado da ferida, rápida remodelação do tecido cicatricial e total ausência de eventos infecciosos. Segundo Simonpieri *et al.* (2009), Del Corso *et al.* (2010), Gulbahar *et al.* (2016), Cortese *et al.* (2017), Öncü *et al.* (2017), a capacidade do PRF em guiar a migração do epitélio celular em sua superfície, estimulando os fibroblastos a produzir colágeno, promovendo a vascularização do local cirúrgico e regulando a imunidade, o que faz com que as feridas abertas e infectadas cicatrizem de forma mais eficiente, pois as membranas de PRF protegem, portanto, as feridas abertas, que cicatrizam por segunda intenção.

As fibrinas ricas em plaquetas têm um papel fundamental na regeneração tecidual, proporcionando uma cicatrização mais eficaz e qualificada, tanto óssea quanto em tecido mole. Sua aplicação na regeneração dos tecidos permite reparar danos causados pelas recessões periimplantares, em relação ao levantamento de seio maxilar auxilia na cicatrização mais rápida estimulando a osseointegração dos implantes lá instalados. É uma terapia que tem se mostrado promissora, mas que necessita de mais estudos clínicos longitudinais de acompanhamento.

5 - CONCLUSÃO

Dentro dos limites desse estudo, pode-se concluir que a utilização do L-PRF, proporciona tratamentos autólogos com potencial para estimular o processo biológico natural da cicatrização e auxiliar a regeneração de diversos tecidos. Este concentrado plaquetário tem uma função de proteção dos locais cirúrgicos e dos biomateriais eventualmente implantados, aumentando o crescimento e a proliferação dos osteoblastos e permitindo uma aceleração no processo cirúrgico. Ele proporciona ainda uma perceptível redução do tempo de cicatrização nos tecidos e uma redução no desconforto pós-operatório. Porém, é de suma importância conhecer mais sobre a eficiência do L-PRF como um biomaterial à longo prazo, tendo em vista que este é um assunto hodierno e com vasta potencialidade para novas evidências.

REFERENCIA

1. Ali S, Bakry SA, Abd-Elhakam H. Platelet-Rich Fibrin in Maxillary Sinus Augmentation: A Systematic Review. *J Oral Implantol*. 2015 Dec;41(6):746-53. doi:10.1563/aaid-joi-D-14-00167. Epub 2014 Dec 23. PubMed PMID: 25536095.
2. Agrawal Megha A, Agrawal Vineet B. Platelet Rich Fibrin and its Applications in Dentistry- A Review Article. *National Journal of Medical and Dental Research*, April – June 2014: Volume-2, Issue-3, Page 51-58.
3. Aravindaksha, S. P.; Batra P.; Sood, V.; Kumar, A.; Gupta G. Use of Platelet Rich Fibrin (PRF) Membrane as Palatal Bandage. *Clinical Advances in Periodontics*, 2013, Vol. 4, No. 4, Pages 246-250 <https://doi.org/10.1902/cap.2013.130011>.
4. Bolukbasi N, Ersanlı S, Keklikoglu N, Basegmez C, Ozdemir T. Sinus Augmentation With Platelet-Rich Fibrin in Combination With Bovine Bone Graft Versus Bovine Bone Graft in Combination With Collagen Membrane. *J Oral Implantol*. 2015 Oct;41(5):586-95. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-13-00129. Epub 2013 Sep 16. PubMed PMID: 24041418.
5. Cortese A, Pantaleo G, Ferrara I, Vatrella A, Cozzolino I, Di Crescenzo V, Amato M. Bone and soft tissue non-Hodgkin lymphoma of the maxillofacial area: report of two cases, literature review and new therapeutic strategies. *Int J Surg*. 2014;12 Suppl 2:S23-S28. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.08.388. Epub 2014 Aug 24. Review. PubMed PMID: 25159545.
6. Cortese A, Pantaleo G, Borri A, Caggiano M, Amato M. Platelet-rich fibrin (PRF) in implant dentistry in combination with new bone regenerative technique in elderly patients. *Int J Surg Case Rep*. 2016;28:52-56. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.09.022. Epub 2016 Sep 22. PubMed PMID: 27689517; PubMed Central PMCID: PMC5043401.
7. Cortese A, Pantaleo G, Amato M, Howard CM, Pedicini L, Claudio PP. Platelet-Rich Fibrin (PRF) in Implants Dentistry in Combination with New Bone Regenerative Flapless Technique: Evolution of the Technique and Final Results. *Open Med (Wars)*. 2017 Mar 9;12:24-32. doi: 10.1515/med-2017-0005. ECollection 2017 Jan. PubMed PMID: 28401197; PubMed Central PMCID: PMC5385970.
8. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, Quirynen M. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2017 Jan;44(1):67-82. doi: 10.1111/jcpe.12643. Epub 2016 Nov 24. Review. PubMed PMID: 27783851; PubMed Central PMCID: PMC5248642.

9. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, Quirynen M. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2017 Feb;44(2):225-234. doi: 10.1111/jcpe.12658. Epub 2017 Jan 10. Review. PubMed PMID: 27891638; PubMed Central PMCID: PMC5347939.
10. Clark D, Rajendran Y, Paydar S, Ho S, Cox D, Ryder M, Dollard J, Kao RT. Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2018 Apr;89(4):379-387. doi: 10.1002/JPER.17-0466. PubMed PMID: 29683498.
11. Chang IC, Tsai CH, Chang YC. Platelet-rich fibrin modulates the expression of extracellular signal-regulated protein kinase and osteoprotegerin in human osteoblasts. *J Biomed Mater Res A*. 2010 Oct;95(1):327-32. doi: 10.1002/jbm.a.32839. PubMed PMID: 20623670.
12. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Mar;101(3):e56-60. PubMed PMID: 16504852.
13. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Mar;101(3):e37-44. Epub 2006a Jan 19. PubMed PMID: 16504849.
14. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006b Mar;101(3):e51-5. PubMed PMID: 16504851.
15. Danielsen P, Jørgensen B, Karlsmark T, Jørgensen LN, Agren MS. Effect of topical autologous platelet-rich fibrin versus no intervention on epithelialization of donor sites and meshed split-thickness skin autografts: a randomized clinical trial. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Nov;122(5):1431-40. doi: 10.1097/PRS.0b013e318188202c. PubMed PMID: 18971727.
16. Del Corso M, Toffler M, Ehrenfest DMD. Use of Autologous Leukocyte and PlateletRich Fibrin (L-PRF) Membrane in Post-Avulsion Sites: An overview of Choukroun's PRF. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*. 2010, Vol.1, N° 9: 27-35.
17. Diss A, Dohan DM, Mouhyi J, Mahler P. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral*

- Radiol Endod. 2008 May;105(5):572-9. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.08.021. Epub 2008 Mar 4. PubMed PMID: 18299229.
18. Femminella B, Iaconi MC, Di Tullio M, Romano L, Sinjari B, D'Arcangelo C, De Ninis P, Paolantonio M. Clinical Comparison of Platelet-Rich Fibrin and a Gelatin Sponge in the Management of Palatal Wounds After Epithelialized Free Gingival Graft Harvest: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol*. 2016 Feb;87(2):103-13. doi: 10.1902/jop.2015.150198. Epub 2015 Aug 27. PubMed PMID: 26313017.
 19. Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Dimitrijevic B, Kenney EB, Camargo P. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2012 Apr;32(2):e41-50. PubMed PMID: 22292152.
 20. Kawase, T. et al. The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, v. 103, n. 4, p. 825-831, May 2015.
 21. Kang YH, Jeon SH, Park JY, Chung JH, Choung YH, Choung HW, Kim ES, Choung PH. Platelet-rich fibrin is a Bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue Eng Part A*. 2011 Feb;17(3-4):349-59. doi:10.1089/ten.TEA.2010.0327. Epub 2010 Dec 31. PubMed PMID: 20799908.
 22. Khan ZA, Jhingran R, Bains VK, Madan R, Srivastava R, Rizvi I. Evaluation of peri-implant tissues around nanopore surface implants with or without platelet rich fibrin: a clinico-radiographic study. *Biomed Mater*. 2018 Jan 9;13(2):025002. doi: 10.1088/1748-605X/aa8fa3. PubMed PMID: 28956535.
 23. Khorshidi H, Raoofi S, Bagheri R, Banihashemi H. Comparison of the Mechanical Properties of Early Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin versus PRGF/Endoret Membranes. *Int J Dent*. 2016;2016:1849207. doi: 10.1155/2016/1849207. Epub 2016 Jan 6. PubMed PMID: 26880919; PubMed Central PMCID: PMC4736579.
 24. Kiran N.K., K.S. Mukunda, T.N. Tilak Raj, Platelet concentrates: a promising innovation in dentistry, *J. Dent. Sci. Res*. 2 (2011) 50–61.
 25. Lee JW, Kim SG, Kim JY, Lee YC, Choi JY, Dragos R, Rotaru H. Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Apr;113(4):459-63. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.03.043. Epub 2011 Jul 20. PubMed PMID: 22676926.
 26. Marrelli M, Tatullo M. Influence of PRF in the healing of bone and gingival tissues. Clinical and histological evaluations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Jul;17(14):1958-62. PubMed PMID: 23877862.

27. Mahajan M, Gupta MK, Bande C, Meshram V. Comparative Evaluation of Healing Pattern After Surgical Excision of Oral Mucosal Lesions by Using Platelet Rich Fibrin (PRF) Membrane and Collagen Membrane as Grafting Materials-A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Mar 8. pii: S0278-2391(18)30195-2. doi: 10.1016/j.joms.2018.02.031. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29601789.
28. Oliveira MR, deC Silva A, Ferreira S, Avelino CC, Garcia IR Jr, Mariano RC. Influence of the association between platelet-rich fibrin and bovine bone on bone regeneration. A histomorphometric study in the calvaria of rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015 May;44(5):649-55. doi: 10.1016/j.ijom.2014.12.005. Epub 2014 Dec 30. PubMed PMID: 25553712.
29. Öncü E, Bayram B, Kantarci A, Gülsever S, Alaaddinoğlu EE. Positive effect of platelet rich fibrin on osseointegration. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016 Sep 1;21(5):e601-7. PubMed PMID: 27475686; PubMed Central PMCID: PMC5005098.
30. Öncü E, Erbeyoğlu AA. Enhancement of Immediate Implant Stability and Recovery Using Platelet-Rich Fibrin. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017a Feb 14. doi: 10.11607/prd.2505. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28196154.
31. Öncü E. The Use of Platelet-Rich Fibrin Versus Subepithelial Connective Tissue Graft in Treatment of Multiple Gingival Recessions: A Randomized Clinical Trial. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017b Mar/Apr;37(2):265-271. doi: 10.11607/prd.2741. PubMed PMID: 28196169.
32. Passaretti F, Tia M, D'Esposito V, De Pascale M, Del Corso M Sepulveres R, Liguoro D, Valentino R, Beguinot F, Formisano P, Sammartino G. Growth-promoting action and growth factor release by different platelet derivatives. *Platelets.* 2014;25(4):252-6. doi: 10.3109/09537104.2013.809060. Epub 2013 Jul 15. PubMed PMID: 23855408.
33. Pichotano EC, de Molon RS, Freitas de Paula LG, de Souza RV, Marcantonio E Jr, Zandim-Barcelos DL. Early placement of dental implants in maxillary sinus grafted with leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) and deproteinized bovine bone mineral. *J Oral Implantol.* 2018 Feb 19. doi: 10.1563/aaid-joi-D-17-00220. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29457934.
34. Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L. A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974 Apr;71(4):1207-10. PubMed PMID: 4208546; PubMed Central PMCID: PMC388193.
35. Sunitha Raja V, Munirathnam Naidu E. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res.* 2008 Jan-Mar;19(1):42-6. Review. PubMed PMID: 18245923.

36. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: implant surgery, prosthodontics, and survival. *Implant Dent.* 2009 Jun;18(3):220-9. doi: 10.1097/ID.0b013e31819b5e3f. PubMed PMID: 19509532.
37. Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM, Carile F, Tia M, Bucci P. Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: the use of leukocyte- and platelet rich fibrin. *J Oral Implantol.* 2011a Dec;37(6):681-90. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00001. Epub 2011 Jun 30. PubMed PMID: 21718187.
38. Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant Dent.* 2011b Feb;20(1):2-12. doi: 10.1097/ID.0b013e3181faa8af. PubMed PMID: 21278521
39. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Jun;13(7):1231-56. Review. PubMed PMID: 21740370.
40. Sánchez-Ilárduya MB, Trouche E, Tejero R, Orive G, Reviakine I, Anitua E. Time-dependent release of growth factors from implant surfaces treated with plasma rich in growth factors. *J Biomed Mater Res A.* 2013 May;101(5):1478-88. doi: 10.1002/jbm.a.34428. Epub 2012 Nov 7. PubMed PMID: 23135872.
41. Schär MO, Diaz-Romero J, Kohl S, Zumstein MA, Nesic D. Platelet rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro. *Clin Orthop Relat Res.* 2015 May;473(5):1635-43. doi:10.1007/s11999-015-4192-2. PubMed PMID: 25690170; PubMed Central PMCID: PMC4385378.
42. Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D. Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin: an early report on 110 patients. *Implant Dent.* 2010 Oct;19(5):447-56. doi: 10.1097/ID.0b013e3181f57288. PubMed PMID: 20881816.
43. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Jul;51(5):438-43. doi: 10.1016/j.bjoms.2012.08.003. Epub 2012 Aug 28. PubMed PMID: 22951383.
44. Tajima N, Ohba S, Sawase T, Asahina I. Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin

- as sole grafting material. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013 Jan-Feb;28(1):77-83. doi: 10.11607/jomi.2613. PubMed PMID: 23377050.
45. Tanaka H, Toyoshima T, Atsuta I, Ayukawa Y, Sasaki M, Matsushita Y, Hiraoka R, Koyano K, Nakamura S. Additional Effects of Platelet-Rich Fibrin on Bone Regeneration in Sinus Augmentation With Deproteinized Bovine Bone Mineral: Preliminary Results. *Implant Dent*. 2015 Dec;24(6):669-74. doi: 10.1097/ID.0000000000000306. PubMed PMID: 26204169.
46. Tabrizi R, Arabion H, Karagah T. Does platelet-rich fibrin increase the stability of implants in the posterior of the maxilla? A split-mouth randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018 May;47(5):672-675. doi: 10.1016/j.ijom.2017.07.025. Epub 2017 Dec 18. PubMed PMID: 29269149.
47. Ustaoglu G, Ercan E, Tunalı M. The role of titanium-prepared platelet-rich fibrin in palatal mucosal wound healing and histoconduction. *Acta Odontol Scand*. 2016 Oct;74(7):558-564. Epub 2016 Aug 19. PubMed PMID: 27538770.
48. Wu CL, Lee SS, Tsai CH, Lu KH, Zhao JH, Chang YC. Platelet-rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen-related protein expression of human osteoblasts. *Aust Dent J*. 2012 Jun;57(2):207-12. doi:10.1111/j.1834-7819.2012.01686.x. PubMed PMID: 22624763.
49. Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012 Jun;40(4):321-8. doi: 10.1016/j.jcms.2011.04.020. Epub 2011 Jun 12. PubMed PMID: 21664828.