

FACULDADE SETE LAGOAS-FACSETE

GILDO GUGLIANO JÚNIOR

PLASMA RICO EM FIBRINA (PRF): REVISÃO DE LITERATURA

São Paulo

2017

GILDO GUGLIANO JÚNIOR

PLASMA RICO EM FIBRINA (PRF): REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao curso de Especialização da FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Implantodontia.
Área de concentração: Implantodontia.
Orientador: Prof. Dr. Dario Paterno Junior.

SÃO PAULO

2017

Gugliano Júnior, Gildo

Plasma Rico em Fibrina (PRF): revisão de literatura. Gildo
Gugliano Júnior, 2017

47f.;il.

Orientador: Prof. Dr. Dario Paterno Júnior

Monografia (Especialização) – Faculdade Sete Lagoas, 2017.

1. Plasma rico em plaquetas, 2. plasma rico em fibrina, 3. biomaterial
- I. Plasma Rico em Fibrina (PRF): revisão de literatura. II.
Dario Paterno Júnior

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Monografia intitulada "Plasma rico em fibrina (PRF): revisão de literatura " de autoria do aluno Gildo Gugliano Júnior, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. _Dario Paterno Júnior - Orientador

Prof(a). Dr(a). _____-Examinador(a)

Prof(a). Dr(a). _____-Examinador(a)

São Paulo, ___ de _____ de 2017

DEDICATÓRIA

Agradeço à minha família que sempre me apoiou e se formou comigo. Meus pais que estão no céu, meus irmãos que estão junto comigo e amigos que nunca me abandonam.

AGRADECIMENTOS

Aqui fica meu agradecimento aos professores e funcionários do Núcleo de Estudos Odontológicos. Pessoas do bem e ambiente muito sério de ensino. Aos meus colegas deixo um grande abraço e desejo sucesso grande na nova fase de vida!

Só posso deixar meu muito obrigado!

RESUMO

O Plasma rico em Fibrina (PRF) é um biomaterial derivado do Plasma rico em Plaquetas e é obtido através de uma centrífuga, que separa o plasma com fibrina do próprio sangue do paciente. Tem como propriedades: acelerar a reparação de tecidos ósseos e tecidos moles, hemostasia e promover a angiogênese. Nessa revisão de literatura foi feita uma comparação entre PRP (plasma rico em plaquetas) e PRF, onde ambos liberam vários fatores de crescimento. O PRP pode ser recomendado para entrega rápida de fatores de crescimento, onde A-PRF é mais adequada para liberação de longo prazo. Ainda foram estudados artigos que demonstraram os benefícios da utilização de PRF no levantamento de seio maxilar, recobrimento de raízes e na medicina regenerativa.

Palavras-chave: Plasma rico em plaquetas, plasma rico em fibrina, biomaterial

ABSTRACT

Fibrin-rich plasma (PRF) is a biomaterial derived from platelet-rich plasma and is obtained through a centrifuge, which separates plasma with fibrin from the patient's own blood. It has as properties: accelerate the repair of bone and soft tissues, hemostasis, promote angiogenesis. In this literature review a comparison was made between PRP (platelet rich plasma) and PRF, where both release several growth factors. PRP can be recommended for rapid delivery of growth factors, where A-PRF is best suited for long-term release. We have also studied articles that demonstrated the benefits of using PRF in the maxillary sinus survey, root recovery and regenerative.

Keyword: Platelet-rich plasma, fibrin-rich plasma, biomaterial

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Desenho esquemático dos parâmetros medidos mesial e distalmente nas radiografias realizadas imediatamente após a colocação do implante e após 1 ano.....	16
Figura 2: Evolução com o tempo de demarcação do seio após o procedimento de elevação do piso sinusal dos osteotomos com fibrina rica em plaquetas como material de enxerto.....	16
Figura 3: Extrações bilaterais com e sem fibrina rica em plaquetas.....	34
Figura 4: Visão da radiografia periapical imediatamente após a cirurgia.....	34
Figura 5: Radiografia periapical seis meses após a cirurgia.....	34
Figura 6: Vista duas semanas após a cirurgia.....	35
Figura 7: 6 meses após a cirurgia.....	35
Figura 8: Amostra de sangue centrifugado.....	35
Figura 9: Membrana de fibrina rica em plaquetas.....	35
Figura 10: local pré-operatório que mostra recessão de classe I de Muller.....	36
Figura 11: Local cirúrgico preparado.....	36
Figura 12: Membrana de PRF colocada sobre o local cirúrgico.....	36

Abreviaturas / símbolos

BAOSFE (elevação do solo de osteótomo adicionado com osso)

Gpa (goga pascal)

L-PRF (plasma rico em fibrina com leucócitos).

L-PRP (plasma rico em plaquetas com leucócitos)

PDGF-AB (fator de crescimento AB)

PPP (plasma pobre em plaquetas)

PRF (Plasma rico em Fibrina)

PRP (Plasma rico em plaquetas)

P-PRP (plasma rico em plaquetas sem leucócitos)

P-PRF (plasma rico em fibrina sem leucócitos)

RBH (a altura óssea residual média)

TGFb-1 (Fator de Crescimento Transformador b-1)

TSP – 1 (plasma thrombospondin-1)

VEGF (fator de crescimento endotelial vascular)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 PROPOSIÇÃO.....	14
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
4 DISCUSSÃO.....	39
4.1 PRP x PRF.....	39
4.2 BENEFÍCIOS DO PRF.....	40
5 CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

Os concentrados de plaquetas para uso tópico são ferramentas inovadoras da medicina regenerativa, e seus efeitos em várias situações terapêuticas são amplamente debatidos. Infelizmente, este campo de pesquisa concentrou-se principalmente nos fatores de crescimento das plaquetas, sendo a arquitetura da fibrina e o teor de leucócitos destes produtos negligenciados com demasiada frequência. Nas quatro famílias de concentrados de plaquetas, 2 famílias contêm concentrações significativas de leucócitos: L-PRP (Leucócito e Plasma Rico em Plaquetas) e L-PRF (Leucócitos e Fibrinas Rico em Plaquetas). A presença de leucócitos tem um grande impacto na biologia destes produtos, não só devido às suas propriedades imunológicas e antibacterianas, mas também porque são placas giratórias do processo de cicatrização de feridas. (Bielecki et al, 2012)

A fibrina rica em plaquetas é o novo biomaterial com muitas aplicações. É um material autógeno com uma força inerente para suportar fatores de crescimento para liberação oportuna e ótima. É fácil de usar e econômico, e tem um enorme potencial para ser usado rotineiramente para reduzir o desconforto pós-operatório. Também pode ser usado para acelerar a cura natural em pacientes imunocomprometidos, aqueles que tomam drogas que interferem com a cura natural e aqueles com história de radioterapia. Como o custo mínimo está envolvido, ele pode ser usado para todos os tipos de pacientes. (Kumar et al, 2016)

A rede de fibrina homogênea é considerada um biomaterial de cura e é comumente usada nos procedimentos de cirurgia periodontal de implantes e plásticos para melhorar a regeneração óssea e cicatrização de feridas no tecido mole. (Padma et al, 2016)

O uso sistemático desse biomaterial durante o levantamento de seio maxilar, com ou sem substituto ósseo, parece ser uma opção muito interessante, particularmente para a proteção da membrana Schneideriana. Além disso, o uso de PRF como único material de enchimento parece ser capaz de estabilizar uma quantidade bastante elevada de osso ao redor dos implantes: de fato, nessa série de casos, o acompanhamento a longo prazo mostrou que o osso periimplante finalmente se estabilizou até o final do implante. Este resultado foi bastante diferente de alguns dados disponíveis reais sobre o procedimento

de elevação sinusal sem qualquer material, e mostrou que o uso de PRF, como um coágulo de sangue natural otimizado, parecia evitar o enxerto da extremidade do implante em um seio espesso de tecido conjuntivo. (Dohan et al, 2011)

Quatro famílias foram simplesmente projetadas, com base em seu conteúdo de leucócitos e fibrina. As suspensões líquidas de concentrado de plaquetas (antes da ativação) foram denominadas PRP: "Pure Platelet-Rich Plasma" (P-PRP) sem leucócitos, "Leukocyte and Platelet-Rich Plasma" (L-PRP) com leucócitos. Pelo contrário, os biomateriais de concentrado de plaquetas sólidas, com uma forte arquitetura de fibrina (e, portanto, sempre ativados), chamaram-se PRF: "Fibrina rica em plaquetas puras" (P-PRF) sem leucócitos, "Plasma rico em fibrina sem leucócitos" (L-PRF) com leucócitos. As principais tecnologias comercialmente disponíveis foram classificadas seguindo estes princípios. (Dohan et al, 2012)

A membrana PRF mantém uma liberação lenta muito significativa dos principais fatores de crescimento durante pelo menos 1 semana, o que significa que a membrana estimula seu meio ambiente por um tempo significativo durante sua remodelação. As propriedades deste biomaterial de fibra fina natural oferecem assim um grande potencial durante a cicatrização de feridas. Além disso, a liberação maciça de TSP-1 da membrana PRF abre uma nova gama de aplicações para esta membrana. Isso significa que o PRF de Choukroun pode ser útil como um biomaterial de cicatrização de fibrinco, bem como um agente anti-hemorrágico natural em um local cirúrgico. (Dohan et al, 2009).

É necessário um estudo comparativo de células in vitro que investiga ainda mais o uso de PRP, PRF e A-PRF sobre o comportamento celular de vários tipos de células, incluindo osteoblastos, fibroblastos gengivais e células de ligamento periodontal, poderia ainda fornecer razões para quais modalidades de tratamento estimulam uma célula superior resposta. Além disso, sabe-se que os concentrados de plaquetas são frequentemente combinados com vários biomateriais, tais como membranas de colágeno e materiais de enxerto ósseo. Portanto, também valeria a pena comparar a liberação do fator de crescimento de uma variedade de biomateriais após o revestimento com PRP, PRF ou A-PRF. A pesquisa futura que compara as várias formulações de plaquetas em um cenário clínico também seria valiosa para comparar quais indicações podem servir melhor para vários cenários clínicos. (Kobayashi et al, 2016).

2 PROPOSIÇÃO

Os objetivos dessa revisão de literatura:

- 1 – Comparar a ação de PRP x PRF;
- 2 – Alguns benefícios da utilização do PRF.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Diss et al (2008) tiveram como objetivo deste estudo prospectivo documentar, radiograficamente, as alterações nos níveis ósseos apicais em implantes micro-roscados colocados em subsinus residual óssea altura, de acordo com um osteopatia óssea somado elevação técnica com plasma rico em fibrina (PRF) como material de enxerto . Os implantes foram colocados utilizando PRF como material de enxerto na técnica de elevação do solo de osteótomo adicionado com osso (BAOSFE). Calculou-se a taxa de sobrevivência ao aperto do pilar (6 a 12 semanas de cicatrização) e a 1 ano. A análise radiográfica determinada em radiografias consecutivas: 1) a altura óssea residual média (RBH) sob o seio maxilar na colocação do implante; E 2) a alteração do nível ósseo do endosino. A média e o desvio padrão foram utilizados para avaliar as alterações ósseas endosinais nos lados do implante mesial e distal ao ano. Entre dezembro de 2004 e junho de 2005, 20 pacientes consecutivos foram incluídos no estudo após a medição da altura óssea por radiografias periapicais. Os pacientes incluíram 14 mulheres (70%) e 6 homens (30%) com idade média de 54,8 11,1 anos, faixa de 35 a 73 anos; Eles foram tratados com 35 implantes Astra Tech (Astra Tech Dental Implant System, Astra Tech, Mölndal, Suécia) preenchendo os critérios de inclusão. O tempo de cicatrização médio antes do aperto do pilar foi de 8,3 1,4 semanas (intervalo 6-12 semanas); Nessa altura, um implante era móvel e foi removido. Ao ano, todos os implantes estavam clinicamente estáveis e as próteses definitivas estavam em função, resultando em uma taxa de sobrevivência de 97,1%. Dezenove implantes (55%) tinham 11 mm de comprimento, 6 implantes (17%) eram 9 mm, 5 implantes (14%) eram 8 mm e 5 implantes (14%) 13 mm. A RBH foi medida após a colocação do implante nas radiografias nos dois lados do implante. A média de RBH foi de 6,5 1,7 mm: 6,3 1,3 no lado mesial e 6,7 2,0 mm no lado distal. Medidas das alterações no nível de endosinus nos lados mesial e distal mostraram que todos os implantes ganharam osso endosinus. O ganho médio de endosino foi de 3,2 1,5 mm: 3,5 1,4 mm no lado mesial e 2,9 1,6 mm no lado distal. O menor ganho ósseo foi de 0,9 mm e 0,1 mm nos lados mesial e distal, respectivamente. O ganho mais alto foi de 5,8 mm e 5,2 mm nos lados mesial e distal, respectivamente. Conclusões: O

procedimento BAOSFE com PRF como material de enxerto pode levar a um ganho de osso do seio maxilar. Apesar de uma RBH limitada, verificou-se que um período de cicatrização de 2-3 meses era suficiente para resistir a um binário de 25 N cm aplicado durante o aperto do pilar. Em 1 ano, a formação de uma nova estrutura óssea reconhecível delimitando o assoalho sinusal foi identificada radiologicamente e levou a uma função de implante previsível.



Figura 1: Desenho esquemático dos parâmetros medidos mesial e distalmente nas radiografias realizadas imediatamente após a colocação do implante e após 1 ano. A distância A corresponde à altura residual do osso sob o seio. Um aumento na distância A na radiografia de 1 ano corresponde ao ganho ósseo do endosídeo. A distância B corresponde ao comprimento do implante que se projeta no seio.

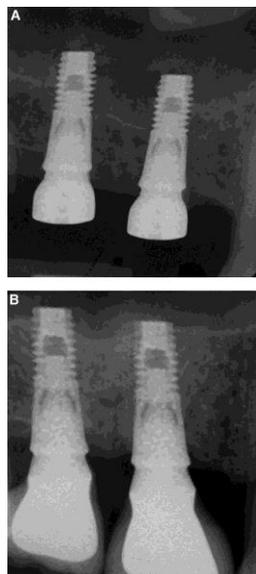


Figura 2: Evolução com o tempo de demarcação do seio após o procedimento de elevação do piso sinusal dos osteotomos com fibrina rica em plaquetas como material de enxerto. A, Radiografia tirada imediatamente após a colocação do implante. B, radiografia tirada em 1 ano. Observe o ganho ósseo do endosídeo e a estabilidade relativa do osso.

Dohan et al (2009) decreveram que os concentrados de plaquetas para aplicações tópicas cirúrgicas são hoje em dia frequentemente utilizados, mas a quantificação da libertação do fator de crescimento a longo prazo destas preparações na maioria dos casos é impossível. De fato, na maioria dos protocolos, as plaquetas são massivamente ativadas e não existe uma matriz de fibrina significativa para suportar a libertação do fator de crescimento e a migração celular. A fibrina rica em plaquetas de Choukroun (PRF), uma segunda geração de concentrado de plaquetas, é um biomaterial de fibrina rico em leucócitos e plaquetas. Aqui, mostramos que esta membrana de fibrina densa liberta grandes quantidades de três factores de crescimento principais (Fator de Crescimento Transformador b-1 (TGFb-1), factor de crescimento AB, PDGF-AB, fator de crescimento endotelial vascular, VEGF) e uma importante Coagulação glicoproteína matricelular (trombospondina-1, TSP-1) durante 7 dias. Além disso, a comparação entre as quantidades liberadas finais e o conteúdo inicial da membrana (após extração forçada) permite considerar que os leucócitos aprisionados na matriz de fibrina continuam a produzir altas quantidades de TGFb-1 e VEGF durante todo o tempo experimental. O objetivo do estudo foi assim quantificar a libertação in vitro de alguns fatores de crescimento chave e uma importante glicoproteína da matriz de coagulação da membrana PRF, e desenhar sua cinética de libertação. Além disso, a quantidade final de moléculas liberadas foi comparada com a quantidade inicial extraída à força da membrana logo após a preparação, a fim de mostrar que a maioria das moléculas testadas foram liberadas das plaquetas ou de outra fonte. Finalmente, o estudo demonstra claramente que a membrana PRF mantém uma libertação lenta muito significativa dos principais fatores de crescimento durante pelo menos 1 semana, o que significa que a membrana estimula seu meio ambiente por um tempo significativo durante sua remodelação. As propriedades deste biomaterial de fibra fina natural oferecem assim um grande potencial durante a cicatrização de feridas. Além disso, a libertação maciça de TSP-1 da membrana PRF abre uma nova gama de aplicações para esta membrana. Isso significa que o PRF de Choukroun pode ser útil como um biomaterial de cicatrização de fibrinco, bem como um agente anti-hemorrágico natural em um local cirúrgico.

Dohan et al (2009) afirmaram que o uso tópico de concentrados de plaquetas é recente e sua eficiência permanece controversa. Estão disponíveis várias técnicas para

concentrados de plaquetas; entretanto, suas aplicações têm sido confusas porque cada método leva a um produto diferente com diferentes usos biológicos e potenciais. Aqui, apresentamos a classificação dos diferentes concentrados de plaquetas em quatro categorias, dependendo do teor de leucócitos e fibrinas: plasma puro rico em plaquetas (P-PRP), como PRP de separador celular, PRST de Vivostat ou PRGF de Anitua; Plasma rico em leucócitos e plaquetas (L-PRP), tal como Curasan, Regen, Plateltex, SmartPReP, PCCS, Magellan ou GPS PRP; Fibrina pura rica em plale-tet (P-PRF), tal como Fibrinet; e fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF), tal como PRF de Choukroun. Esta classificação deve ajudar a elucidar os êxitos e fracassos ocorridos até agora, bem como fornecer uma abordagem objetiva para o desenvolvimento dessas técnicas. O mundo dos concentrados de plaquetas para uso cirúrgico é realmente uma selva de propostas comerciais e produtos pouco claros. Com o mesmo nome, estão disponíveis mais de dez colas ou biomateriais autólogos diferentes. A classificação tecnológica apresentada aqui buscou fornecer uma visão geral dos sistemas disponíveis e categorizá-los em relação a três parâmetros principais: densidade de fibrina, conteúdo de leucócitos e grau de padronização do procedimento. Os PRPs são frequentemente considerados como colantes de fibrina melhoradas; No entanto, os PRFs podem ser considerados biomateriais densos de fibrina com propriedades biomecânicas. Um coágulo de fibrina de alta densidade pode servir como uma matriz de cicatrização biológica, apoiando a migração celular e a liberação de citocinas, ampliando o alcance de suas aplicações potenciais. A influência dos leucócitos na biologia de cada produto e seus benefícios potenciais devem agora ser cuidadosamente analisados porque poderia explicar muitos dados controversos da literatura. Finalmente, os procedimentos caros e complexos são muitas vezes inusitados na prática diária e muitos desaparecerão. Sistemas simples e gratuitos, como o PRF de Choukroun, foram desenvolvidos por clínicos para clínicos e prevêem ser métodos importantes nos próximos anos. O esclarecimento é o primeiro passo na definição de aplicações clínicas e biotecnológicas para cada técnica, e o desenvolvimento desses produtos é agora completamente dependente de uma descrição precisa e racional de sua estrutura e biologia associada.

Dohan et al (2010) relataram que a fibrina rica em plaquetas (PRF, técnica de Choukroun) é uma segunda geração de concentrado de plaquetas para uso cirúrgico. Este protocolo

fácil permite a produção de leucócitos, coágulos e membranas de fibrilação ricos em plaquetas a partir de amostras de sangue de 10 ml. Os objetivos deste estudo foram determinar a composição celular e a organização tridimensional deste biomaterial autólogo, e avaliar a influência de diferentes tubos de coleta (tubos de vidro seco ou revestidos de vidro) e procedimentos de compressão (forçados ou suaves) na arquitetura final da membrana PRF. Métodos: Após a centrifugação, foram realizadas análises de sangue nas camadas plasmáticas de resíduos após a coleta de coágulos de PRF. Os coágulos e membranas PRF foram processados para exame por microscopia óptica e microscopia eletrônica de varrimento. Resultados: Aproximadamente 97% das plaquetas e > 50% dos leucócitos foram concentrados no coágulo PRF e mostraram uma distribuição tridimensional específica, dependendo das forças de centrifugação. As plaquetas e o fibrinas foram formados por coagulação nos primeiros milímetros da membrana além da base de eritrócitos. A rede de fibras foi muito madura e densa. Além disso, não havia diferença significativa na arquitetura PRF entre os grupos que utilizavam diferentes tubos de coleta e técnicas de compressão testados, mesmo que esses dois parâmetros pudessem influenciar o conteúdo do fator de crescimento e as propriedades da matriz biológica. Conclusões: O protocolo PRF concentrou a maior parte das plaquetas e leucócitos de uma colheita de sangue em um único biomaterial de fibrinária autóloga. Este protocolo oferece resultados reprodutíveis ao longo dos maiores princípios de produção.

Simonpieri et al (2011) avaliaram a relevância de elevação sinusal simultânea e implantação de fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF, técnica de Choukroun) como único substrato de enchimento. Materiais: Vinte e três elevação do seio lateral (SA4 sinus) foram realizadas em 20 pacientes com colocação simultânea de implantes. Sete pacientes foram tratados com 19 implantes Astra (AstraTech, Mo'Indal, Suécia) e 13 pacientes com 33 implantes IntraLock (Intra-Lock Ossean, Boca Raton, FL). Utilizaram-se membranas L-PRF para cobrir a membrana Schneideriana, as pontas do implante serviram como "estacas de tenda" para as sinusmemias remendadas com L-PRF, e a subinscavidade foi finalmente preenchida com coágulos L-PRF. O seguimento clínico e radiográfico foi realizado imediatamente após a colocação do implante, após 6 meses, 1 ano e cada ano seguinte. Seis meses após a cirurgia, todos os

implantes devem ser colocados de forma a ficarem presos durante o aperto do pilar. O seguimento máximo foi de 6 anos e todos os pacientes foram acompanhados por um período mínimo de 2 anos. Nenhum implante foi perdido durante esta experiência de 6 anos e o ganho ósseo vertical sempre foi substancial, entre 8,5 e 12 mm de ganho ósseo (10,4 ± 1,2). O nível final de melhora foi sempre em relação à extremidade apical do implante e a altura óssea crestal periimplante foi estável. Conclusão: O uso de L-PRF como único material de enchimento durante a elevação sinusal simultânea e implantação parece ser uma opção cirúrgica confiável que promove a regeneração óssea natural.

Bielecki et al (2012) observaram que os concentrados de plaquetas para uso cirúrgico são uma categoria bastante recente de biomateriais desenvolvidos em medicina regenerativa. Eles podem ser considerados como uma evolução das tecnologias de cola de fibrina utilizadas desde muitos anos. O conceito original dessas preparações autólogas foi concentrar plaquetas e seus fatores de crescimento em uma solução de plasma e ativá-la em um gel de fibrina em um local cirúrgico, a fim de melhorar a cura local. Essas suspensões de plaquetas eram freqüentemente chamadas Plasma rico em plaquetas (PRP), como o concentrado de plaquetas utilizado na medicina transfusional, mas muitas tecnologias diferentes foram desenvolvidas; alguns deles não são mais suspensões de plaquetas, mas os biomateriais sólidos à base de fibrina chamados de Fibrina plaquê-rica (PRF). Essas várias tecnologias foram testadas em vários campos clínicos diferentes, em particular a cirurgia oral e maxilofacial, cirurgia de dor no nariz e garganta, cirurgia plástica, cirurgia ortopédica, medicina esportiva, cirurgia ginecológica e cardiovascular, e oftalmologia. Este campo de pesquisa sofre, infelizmente, da falta de uma terminologia correta adequada e dos mal-entendidos associados, e a literatura sobre o tema é bastante contraditória [1]. De fato, os efeitos dessas preparações não podem ser limitados ao seu conteúdo de fatores de crescimento: esses produtos associam muitos atores de cura em sinergia, como leucócitos, matriz de fibrina e células progenitoras circulantes e, de fato, são tão complexos quanto o próprio sangue [1]. Se os concentrados de plaquetas foram utilizados pela primeira vez como adjuvantes cirúrgicos para a estimulação da cicatrização (como colas de fibrina enriquecidas com fatores de crescimento), foram desenvolvidas muitas aplicações para a medicina regenerativa in situ e a engenharia de tecidos e oferecem um grande potencial.

Os objetivos desta edição especial da Current Pharmaceutical Biotechnology é oferecer uma visão geral das principais definições, problemáticas e perspectivas neste complexo campo da medicina regenerativa. A primeira parte desta edição reúne vários capítulos técnicos, e começa com uma importante conferência de consenso, onde uma terminologia global e simples, e classificação de produtos são desenvolvidos [1]. Os aspectos técnicos e econômicos das tecnologias PRP / PRF também são as assinaturas biológicas de alguns desses produtos são apresentadas e debatidas. Outro capítulo também destaca o papel dos leucócitos de L-PRP / L-PRF nos processos de cicatrização de feridas e defesa imunológica. Os capítulos seguintes centram-se no conhecimento e experiência clínica e destacam os fortes debates sobre o uso dos concentrados de plaquetas em vários campos da medicina. Essas tecnologias são úteis em ginecologia, cirurgia cardíaca e cirurgia geral? Essas preparações são úteis - e o que se pode esperar - em cirurgia de trauma e medicina esportiva - um dos seus principais campos de aplicação? O debate é ainda mais forte na cirurgia oral e maxilofacial, uma vez que uma parte muito significativa da literatura PRP / PRF está relacionada a este campo da medicina [2 - 7], particularmente na implantologia oral [8-10], e o futuro destas tecnologias podem ser determinadas por estas aplicações. Os 2 últimos capítulos focam em aplicações específicas com forte potencial para a medicina regenerativa in situ: cirurgia oftalmológica, cirurgia plástica e o tratamento de feridas crônicas da pele. Estas últimas aplicações para o tratamento de úlceras cutâneas são particularmente eficientes e apresentam um grande potencial para o futuro. Esta edição especial é antes de tudo uma plataforma de debate e esclarecimento para o futuro do campo. Construído como uma mistura de consenso, feedback clínico, dados não publicados e revisão da literatura, esta questão abre muitos caminhos e é um marco para a compreensão e o desenvolvimento deste campo de pesquisa.

Bielecki et al (2012) neste artigo, descrevem os vários tipos de leucócitos presentes num concentrado de plaquetas (particularmente as várias populações de granulócitos e linfócitos), e insistimos na grande diversidade de factores e vias que estas células podem utilizar para defender o local da ferida contra infecções, e para regular o processo de cicatrização. Finalmente, o impacto dessas células nas propriedades cicatrizantes do L-PRP e L-PRF também é discutido: se as propriedades antimicrobianas já foram

apontadas, os efeitos na regulação da proliferação e diferenciação celular também foram levantados. Os leucócitos são atores-chave de muitos concentrados de plaquetas, e uma melhor compreensão de seus efeitos é uma questão importante para o desenvolvimento dessas tecnologias.

Dohan et al (2012) afirmam que os concentrados de plaquetas para uso cirúrgico são ferramentas de medicina regenerativa concebidas para a libertação local de fatores de crescimento de plaquetas num local cirúrgico ou ferido, de modo a estimular a cicatrização ou regeneração do tecido. O teor de leucócitos e a arquitetura da fibrina são duas características-chave de todos os concentrados de plaquetas e permitem classificar essas tecnologias em 4 famílias, mas pouco se sabe sobre o impacto desses dois parâmetros na biologia intrínseca desses produtos. Nesta demonstração, destacam-se algumas diferenças notáveis no fator de crescimento e liberação de proteína de matriz entre 2 famílias de concentrado de plaquetas: Plasma puro rico em plaquetas (P-PRP, aqui a PRGF de Anitua - E Fibrina Rico em Plaquetas (L-PRF, aqui o método de Choukroun). Estas 2 famílias são os opostos extremos em termos da arquitetura da fibrina e do índice do leucocyte. A liberação lenta de 3 fatores-chave de crescimento (Fator de Crescimento Transformador 1 (TGF 1), Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas AB (PDGF-AB) e Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF)) e proteínas de matriz (fibronectina, vitronectina e trombospondina- 1) a partir das membranas de gel L-PRF e P-PRP em meio de cultura é descrito e discutido. Durante 7 dias, as membranas L-PRF libertam lentamente quantidades significativamente maiores de todas estas moléculas do que as membranas de gel P-PRP, e os 2 produtos exibem diferentes padrões de libertação. Em ambos os concentrados de plaquetas, a vitronectina é a única molécula a ser libertada quase completamente após apenas 4 horas, sugerindo que esta molécula não está presa na matriz de fibrina e não produzida pelos leucócitos. Além disso, as membranas de gel de P-PRP se dissolvem completamente no meio de cultura depois de menos de 5 dias, enquanto as membranas de L-PRF estão ainda intactas após 7 dias. Esta demonstração simples mostra que a polimerização e a arquitetura final da matriz de fibrina influenciam consideravelmente a força e o potencial de captura / libertação do fator de crescimento da membrana. Também sugere que as populações de leucócitos têm uma forte influência na libertação de alguns fatores de

crescimento, particularmente TGF1. Finalmente, os vários concentrados de plaquetas apresentam características biológicas muito diferentes, e uma definição e caracterização precisas das diferentes famílias de produto é uma questão chave para uma melhor compreensão e comparação dos efeitos clínicos relatados destes adjuvantes cirúrgicos.

Dohan et al (2012) disseram que no campo dos concentrados de plaquetas para uso cirúrgico, a maioria dos produtos é denominada Plasma Rico em Plaquetas (PRP). Infelizmente, este termo é muito geral e incompleto, levando a muitas confusões na base de dados científica. Neste artigo, um painel de especialistas discute esta questão e propõe um sistema de terminologia preciso e simples para concentrados de plaquetas para uso cirúrgico. Quatro categorias principais de produtos podem ser facilmente definidas, dependendo do seu conteúdo de leucócitos e da arquitetura da fibrina: plasma puro rico em plaquetas (P-PRP), tal como separador de células PRP, Vivostat PRF ou PRGF de Anitua; Plasma Rico em Leucócitos e Plaquetas (L-PRP), tal como Curasan, Regen, Plateltext, SmartPRP, PCCS, Magellan, Angel ou GPS PRP; Fibrina rica em Plaquetas pura (P-PRF), tal como Fibrinet; E Fibrina Rico em Leucócitos e Plaquetas (L-PRF), tal como PRF de Choukroun. P-PRP e L-PRP referem-se à forma líquida não activada destes produtos, sendo as suas versões activadas designadas respectivamente por géis P-PRP e géis L-PRP. O objetivo desta busca de um consenso terminológico é pleitear uma caracterização mais séria desses produtos. Os pesquisadores devem estar cientes da natureza complexa desses biomateriais vivos, a fim de evitar mal-entendidos e conclusões errôneas. Compreender os biomateriais ou acreditar na magia dos fatores de crescimento? A partir desta escolha depende o futuro do campo.

Dohan et al (2013) relatam que os concentrados de plaquetas para uso cirúrgico são preparações regenerativas autógenas, produzidas pela centrifugação da amostra de sangue do próprio paciente. A maioria das técnicas são frequentemente reagrupadas de forma inadequada sob o termo histórico de plasma rico em plaquetas (PRP). Desde 15 anos, seu uso aumentou dramaticamente em muitos campos cirúrgicos, particularmente na cirurgia oral e maxilofacial. A literatura sobre este tema é considerável, mas os resultados publicados são muitas vezes contraditórios. É muito difícil classificar e interpretar os dados disponíveis, devido a um grande número de técnicas de preparação,

terminologias e formas destes materiais, e a lista interminável de aplicações potenciais. Esta conferência de consenso da Organização de Periodontologia, Cirurgia Oral, Estética e Odontologia de Implantes (POSEIDO) foi estabelecida para apoiar um sistema de classificação desses produtos, com o objetivo de aprimorar e clarificar as publicações sobre o tema. Podem ser definidas quatro famílias principais de preparações, dependendo do seu conteúdo celular e da arquitetura da fibrina: plasma puro rico em plaquetas (P-PRP), tal como separador de células PRP, Vivostat PRF, PRGF-Endoret ou E-PRP; Plasma rico em leucócitos e plaquetas (L-PRP), tal como Curasan, Regen, Plateltex, SmartPRP, PCCS, Magellan ou GPS PRP; Fibrina rica em Plaquetet pura (P-PRF), tal como Fibrinet; e Fibrina Rica em Leucócitos e Plaquetas (L-PRF), tal como PRF preparado com Titânio e Sistema Intra-Spin L-PRF. P-PRP e L-PRP existem numa forma líquida inactivada e podem ser activados e transformados, respectivamente, num gel P-PRP e num gel L-PRP. Esta terminologia servirá de base para trabalhos futuros a serem publicados na revista POSEIDO e como um primeiro passo para futuras pesquisas sobre o tema.

Dohan et al (2014) observaram que os concentrados de plaquetas para uso cirúrgico (PR Plasma rico em plaquetas ou PRF de ricos em plaquetas) são adjuvantes cirúrgicos para melhorar a cicatrização e promover a regeneração de tecidos. A L-PRF (Fibrina Rica em Leucócitos e Plaquetas) é uma das 4 famílias de concentrados de plaquetas para uso cirúrgico e é amplamente utilizada em terapias regenerativas orais e maxilofaciais. O objetivo deste primeiro artigo foi avaliar as vibrações mecânicas que aparecem durante a centrifugação em 4 modelos de centrífugas de mesa comercialmente disponíveis, usadas freqüentemente para produzir L-PRF. Materiais e métodos. As 4 diferentes centrífugas testadas foram a centrífuga L-PRF original (Intra-Spin, Intra-Lock, o único sistema limpo CE e FDA para a preparação de L-PRF) e 3 outras centrífugas de laboratório (não CE nem FDA apuradas para L- PRF): A-PRF 12 (Advanced PRF, Process), LW-UPD8 (LW Scientific) e Salvin 1310 (Salvin Dental). Cada centrífuga foi aberta para inspeção, foram instalados dois acelerômetros (um radial, um vertical), e os dados foram coletados com um analisador de espectro. Cada centrífuga foi testada em 2 configurações (carga completa ou meia carga com 9 ml de tubos de recolha de sangue cheios com água) e com as seguintes velocidades de rotação: 1500, 1800, 2100, 2400, 2700, 3000 e 3300

rpm. Velocidades de rotação extra foram usadas em algumas centrífugas. Uma centrífuga (Salvin) tinha apenas uma velocidade de rotação disponível (3400 rpm). Para cada teste, o software documentou a vibração radial e vertical. Resultados: Foram observadas diferenças muito significativas no nível de vibrações a cada velocidade de rotação entre as 4 máquinas testadas. A centrífuga original L-PRF (Intra-Spin) foi de longe a máquina mais estável em todas as configurações. Na velocidade clássica de produção de LPRF, o nível de vibração indesejável nesta centrífuga está entre 4,5 e 6 vezes inferior do que com outras centrífugas. Além disso, Intra-Spin sempre permanece sob o limiar de ressonância, ao contrário das outras 3 máquinas testadas. Discussão e conclusão: Cada centrífuga tem o seu próprio perfil de vibrações dependendo da velocidade de rotação, o que pode afetar significativamente as características do PRP ou PRF produzido com estes dispositivos. Este resultado pode revelar uma falha considerável em toda a literatura PRP / PRF, já que esse parâmetro nunca foi considerado. É agora necessário avaliar o impacto do parâmetro de vibração na arquitetura e no conteúdo celular dos coágulos de LPRF produzidos com estas 4 máquinas diferentes.

Dohan et al (2014) concluíram que a L-PRF (Fibrina Rica em Leucócitos e Plaquetas) é uma das 4 famílias de concentrados de plaquetas para uso cirúrgico e é amplamente utilizada em terapias regenerativas orais e maxilofaciais. O objetivo deste terceiro artigo foi avaliar como as alterações do protocolo L-PRF podem influenciar sua assinatura biológica, independentemente das características da centrífuga. Materiais e métodos: Em cada doador voluntário, foi colhido sangue em 2 grupos, tubos de vidro revestidos com vidro Intra-Spin 9mL (Intra-Lock, Boca-Raton, FL, EUA) e tubos de vidro A-PRF de 10ml (Process, Nice). Os tubos foram imediatamente centrifugados a 2700 rpm (cerca de 400 g) durante 12 minutos para produzir coágulos de L-PRF, ou a 1500 rpm durante 14 minutos para produzir coágulos de A-PRF. Todas as centrifugações foram feitas usando a centrífuga L-PRF original (sistema Intra-Spin, Intra-Lock), conforme recomendado pelos 2 fabricantes. Todos os coágulos foram recolhidos numa caixa cirúrgica estéril (kit de Xpression) e comprimidos em membranas. Metade das membranas foram colocadas individualmente em meio de cultura e transferidas em um novo tubo em 7 tempos experimentais: 20 minutos, 1 hora, 4h, 24h, 72h, 120h e 168h. Quantificaram-se as

libertações de Fator de Crescimento Transformador β -1 (TGF β -1), Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas AB (PDGF-AB), Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) e Proteína 2 Morfogenética Óssea (BMP-2) 7 tempos experimentais. As membranas restantes foram utilizadas para avaliar a quantidade inicial de fatores de crescimento das membranas L-PRF e A-PRF, por extração forçada. A liberação lenta dos 3 fatores de crescimento testados (TGF β -1, PDGF-AB e VEGF) das membranas L-PRF originais foi significativamente mais forte (mais do que duas vezes mais forte, $p < 0,001$) em todos os tempos experimentais do que a liberação de A- Membranas PRF. Nenhum vestígio de BMP2 pode ser detectado na membrana A-PRF. Uma liberação lenta de BMP2 foi detectada durante pelo menos 7 dias no L-PRF original. Além disso, os coágulos e membranas L-PRF originais (produzidos com sangue de 9 ml) foram sempre significativamente maiores do que os coágulos e membranas A-PRF (produzidos com 10 ml de sangue). As membranas A-PRF dissolvidas in vitro após menos de 3 dias, enquanto a membrana L-PRF permaneceu em boa forma durante pelo menos 7 dias.

Discussão e conclusão: As curvas cumulativas estão definindo as assinaturas biológicas do produto testado. A assinatura original do L-PRF é sempre mais do que duas vezes mais forte do que a assinatura A-PRF. A mesma centrífuga foi utilizada para ambos os produtos neste estudo; apenas o protocolo (particularmente as forças de centrifugação) era diferente. O protocolo L-PRF original permitiu produzir coágulos e membranas maiores e uma liberação mais intensa de fatores de crescimento do que o protocolo A-PRF modificado. O impacto exato dos tubos também deve ser investigado no futuro. Ambos os protocolos são, portanto, significativamente diferentes, e os resultados clínicos e experimentais do L-PRF original não devem ser extrapolados para o A-PRF. Finalmente, a comparação entre as quantidades liberadas totais e o conteúdo inicial da membrana (após extração forçada) destacou que os leucócitos que vivem na matriz de fibrina estão envolvidos na produção de quantidades significativas de fatores de crescimento.

Dohan et al (2014) apontaram que os concentrados de plaquetas para uso tópico e infiltrativo - comumente denominados Plasma rico em plaquetas (PRP) ou Fibrina rico em plaquetas (PRF) - são utilizados ou testados como adjuvantes cirúrgicos ou preparações de medicina regenerativa na maioria dos campos médicos, particularmente na medicina

esportiva e na cirurgia ortopédica. Mesmo que esses produtos ofereçam perspectivas terapêuticas interessantes, sua relevância clínica é amplamente debatida, já que a literatura sobre o tema é muitas vezes confusa e contraditória. A longa história desses produtos foi sempre associada a confusões, principalmente relacionadas à falta de terminologia consensual, caracterização e classificação de muitos produtos testados nos últimos 40 anos. O consenso atual baseia-se em um sistema de classificação simples que divide os muitos produtos em 4 famílias principais, com base na sua arquitetura de fibrina e conteúdo celular: Plasma rico em plaquetas puras (P-PRP), como a técnica PRGF-Endoret; Plasma rico em leucócitos e plaquetas (LPRP), como o sistema GPS Biomet; Pure Fibrina plaquetada-rica (P-PRF), como Fibrinet; Fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF), como Intra-Spin L-PRF. As 4 principais famílias de produtos apresentam diferentes assinaturas biológicas e mecanismos, e diferenças óbvias para aplicações clínicas. Esta classificação serve de base para novas investigações sobre os efeitos desses produtos. Perspectivas de evolução desta classificação e terminologia também são discutidas, particularmente no que diz respeito ao impacto do conteúdo celular, preservação e ativação desses produtos em medicina esportiva e ortopedia.

Marukawa et al (2014) estudaram que PRP contém uma alta concentração de plaquetas e é uma fonte autóloga de PDGF, TGF- β e VEGF. Muitos relatórios sugeriram a adequação do PRP para melhorar a regeneração óssea em enxertos ósseos autólogos e outros substitutos ósseos, embora outros não tenham demonstrado nenhum benefício de PRP na formação óssea. Recentemente, a fibrina rica em plaquetas (PRF) foi introduzida por Dohan et al. como um concentrado de plaquetas de segunda geração. O mesmo grupo também informou que o PRF pode promover a regeneração óssea e epitelização, bem como a maturação óssea após procedimentos de elevação sinusal. O plasma pobre em plaquetas (PPP) é a camada de plasma que contém poucas plaquetas. Poucos estudos tentaram avaliar os efeitos da regeneração óssea usando PPP. Nós relatamos que a PPP com células estromadas da medula óssea (MSCs) e andaimes β -TCP promoveu a formação óssea em maior extensão do que o PRP com MSCs. Nenhum estudo avaliou os efeitos da PPP, PRP e PRF sozinhos na cicatrização de tomadas de extração. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da PPP, PRP e PRF na cicatrização de sockets de extração em cães. A concentração de plaquetas e fibrinogênio

no sangue total, PPP e PRP foram medidas. Além disso, as concentrações de TGF- β 1 e PDGF-AB do PPP, PRP e PRF foram ensaiadas. As amostras de enxerto foram observadas a partir do plano de corte usando um microscópio eletrônico de varredura. O terceiro pré-molar foi cuidadosamente extraído, e uma deiscência de 3 mm da crista alveolar para a parede bucal foi criada em duas raízes de cada tomada de extração. Portanto, um total de quatro defeitos ósseos experimentais, dois à direita e à esquerda, foram criados na mandíbula de cada cachorro. Esses sites de defeitos ósseos foram divididos em quatro grupos com base no material utilizado para preencher seus soquetes: PPP, PRF, PRP e grupos de controle. As bases de extração do grupo controle foram deixadas sem preenchimento. Observamos a deiscência da ferida até o soquete de extração dentária do cão epitelizado. Todos os 12 cães beagle foram eutanásicos após períodos de cicatrização de 4 e 8 semanas. Um total de 5 imagens de tomografia computadorizada micro de espécimes foram selecionados para medição, e a área ocupada pelo osso recém formado e a largura do osso horizontal foram medidas. Além disso, os espécimes de tecido descalcificados de cada defeito foram analisados histologicamente. Os fatores de crescimento liberados das plaquetas no PRP indicaram concentrações mais altas do que as da PRF. Por achados de SEM, o grupo PRF mostrou uma rede de fibra de fibrina mais altamente condensada que foi organizada regularmente quando comparada com os grupos PPP e PRP. O número de fibras de fibrina em forma de feixe foi maior em PPP do que em PRP. Quatro semanas após a cirurgia, a formação óssea estava atrasada na parte central da crista alveolar, a parte central tornou-se amassada em quatro dos seis casos no grupo PRF e em todos os casos nos grupos PRP e controle, mas os soquetes foram preenchidos com o recém-renovado formou o osso até a crista alveolar em todos os casos no grupo PPP. A área mediana do osso novo às 4 e 8 semanas e a largura média do osso horizontal às 8 semanas foram as mais elevadas no grupo PPP. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos PPP e PRF em 4 e 8 semanas. No entanto, a maturação óssea nos grupos PRF e PRP foi mais progredida do que a dos grupos PPP e controle. Este estudo mostrou que o PPP poderia manter a largura e a altura do osso com suficiente ausência de depressão para a preservação do soquete com deiscência bucal. PRP e PRF promovem a maturação óssea na presença de células osteogênicas abundantes, enquanto a PPP desempenha

um papel significativo na presença de poucas células osteogênicas. A rede de fibrina de PPP e PRF desempenhou um papel como espaço para a regeneração óssea e seria estimulante para a formação óssea.

Pinto et al (2014) descrevem que os concentrados de plaquetas para uso cirúrgico (PR Plasma rico em plaquetas ou PRF de ricos em plaquetas) são adjuvantes cirúrgicos para melhorar a cicatrização e promover a regeneração de tecidos. A L-PRF (Fibrina Rica em Leucócitos e Plaquetas) é uma das 4 famílias de concentrados de plaquetas para uso cirúrgico, e é amplamente utilizada em terapias regenerativas orais e maxilofaciais. O objetivo deste segundo artigo foi avaliar o impacto das características da centrífuga (intensidade de vibração) na arquitetura da célula e da fibrina de um coágulo e membrana de L-PRF. Materiais e métodos: foram utilizadas quatro centrífugas diferentes comercialmente disponíveis para produzir L-PRF, seguindo o método de produção de L-PRF original amplamente descrito na literatura (tubos de plástico revestidos de vidro, força de 400 g, 12 minutos). Os sistemas testados foram a centrífuga L-PRF original (Intra-Spin, Intra-Lock, o único sistema limpo CE e FDA para a preparação de L-PRF) e 3 outras centrífugas de laboratório (não CE / FDA apuradas para LPRF) -PRF 12 (Advanced PRF, Process), LW-UPD8 (LW Scientific) e Salvin 1310 (Salvin Dental). Todos os coágulos e membranas foram coletados em uma caixa cirúrgica adequada estéril (Xpression kit). Foram avaliadas as características macroscópicas (pesos, tamanhos) e microscópicas (microscopia eletrônica de varredura e microscopia eletrônica de varredura) e a composição celular dos coágulos e membranas L-PRF produzidos com estas 4 máquinas diferentes com 4 diferentes níveis de intensidade de vibração. Resultados: Intra-Spin mostrou a temperatura mais baixa dos tubos. A-PRF e Salvin foram ambos associados com um aumento significativo de temperatura no tubo. Intra-Spin produzido de longe o coágulo mais pesado e a quantidade de exsudato entre as 4 técnicas. Para coágulos e comprimento e largura da membrana, Intra-Spin e Salvin apresentaram tamanhos semelhantes. A-PRF e LW produziam coágulos e membranas muito mais leves, mais curtos e mais estreitos do que as outras 2 centrifugadoras. A análise de microscopia de luz mostrou características relativamente semelhantes para todos os tipos de L-PRF (concentração de corpos celulares na primeira metade da malha de fibrina). Contudo, o SEM ilustrou diferenças consideráveis entre as amostras. O

L-PRF Intra-Spin original mostrou uma matriz de fibrina espessa fortemente polimerizada e todas as células apresentaram-se vivas com uma forma normal, incluindo a superfície texturizada dos linfócitos ativados. As membranas A-PRF, Salvin e LW PRF apresentaram um gel de fibrina fino polimerizado levemente e todos os corpos celulares visíveis apareceram destruídos (esmagados ou encolhidos). Discussão e conclusão: Este estudo ilustrou que as características da centrífuga (particularmente as vibrações) estão a afectar directamente a arquitectura eo conteúdo celular de um coágulo de LPRF. O coágulo L-PRF original (Intra-Spin) utilizado e validado desde anos apresentou características muito específicas, que pareciam distorcidas quando se utilizavam centrífugas com maior nível de vibração. As centrifugadoras A-PRF, LW e Salvin produziram materiais semelhantes a PRF com uma população celular danificada e quase destruída através do protocolo padrão de 400 g desenvolvido inicialmente para o L-PRF, e é portanto impossível classificar estes produtos na família L-PRF. As centrifugadoras A-PRF, LW e Salvin não são adequadas para a produção de coágulos e membranas L-PRF originais a 400g. Pesquisas adicionais seriam interessantes para avaliar como modificações do protocolo sozinho (por exemplo redução das forças g) podem influenciar a assinatura biológica dos coágulos e membranas L-PRF, independentemente das características da centrífuga.

Camargo et al (2015) demonstraram que o potencial de cicatrização dos fatores de crescimento plaquetários tem gerado interesse no uso de Fibrina rica em plaquetas (PRF) que pertence a uma nova geração de concentrados de plaquetas. A membrana de Fibrina Rica em Plaquetas promove uma favorável arquitetura fisiológica para apoiar o processo de cicatrização. O objetivo desse trabalho foi fazer uma revisão de literatura sobre fibrinas ricas em plaquetas na regeneração óssea, evidenciar suas indicações e buscar evidências de benefícios na formação óssea. Metodologia: para isso, foi realizado um levantamento bibliográfico dos artigos publicados entre 1985 e 2013. O termo utilizado foi fibrina rica em plaquetas. Vinte e um artigos foram selecionados, os quais relataram a performance de cicatrização e regeneração óssea pela fibrina rica em plaquetas na Implantodontia. Resultados: nos estudos pôde-se observar que o PRF parece gerar uma rede de fibrina semelhante ao natural, desencadeando uma maior proliferação celular e, conseqüentemente, regeneração óssea. Conclusão: diante disso,

as fibrinas ricas em plaquetas têm demonstrado potencial para auxiliar na regeneração tecidual. A literatura mostra que este biomaterial é favorável para o desenvolvimento de uma matriz de cicatrização coerente sem excessos inflamatórios. É uma terapia promissora, que no entanto necessita de mais estudos clínicos longitudinais de acompanhamento.

Sam et al (2015) avaliaram as propriedades mecânicas da membrana de fibrina rica em plaquetas (PRF) e compararam essas propriedades com aquelas de membranas de colágeno comercialmente disponíveis utilizadas para procedimentos de regeneração tecidual guiada (GTR). O exame microscópico eletrônico de varredura (SEM) da membrana PRF também foi realizado para determinar o padrão de distribuição celular dentro das diferentes regiões da membrana. MATERIAIS E MÉTODOS: O módulo de elasticidade e dureza de (i) membrana de PRF (ii) membrana de colágeno bovino e (iii) membrana de colágeno de peixe foram avaliados realizando o teste de indentação de superfície usando T1 950 Triboindenter. Os ensaios de degradação in vitro foram realizados colocando a membrana PRF (ii) membrana de colágeno bovino e (iii) a membrana de colágeno de peixe de tamanhos iguais (10 mm x 5 mm) em 5 ml de uma solução tampão fosfato a pH 7,4 num agitador Ajustado a 40 rpm durante 1 semana. Os perfis de degradação foram expressos como as perdas de peso acumuladas da membrana. A avaliação SEM da membrana PRF foi realizada sob ampliação baixa e alta. Resultados: O módulo de elasticidade de Young foi de 0,35 GPa para membrana PRF, 2,74 GPa para membrana de colágeno bovino e 1,92 GPa para colágeno de peixe. A dureza foi de 10,67 MPa para membrana PRF, 110,7 MPa para membrana de colágeno bovino e 90,5 MPa para membrana de colágeno de peixe. PRF degradada por cerca de 36% do peso inicial após um teste de agitação de 1 semana in vitro. A membrana de colágeno de peixe degradou cerca de 8% do peso inicial, a membrana de colágeno bovino degradou cerca de 3% do peso inicial. Grupos densos de plaquetas formaram-se devido à agregação extensa, e poucos leucócitos foram observados na área do revestimento de buffy. Conclusões: Os achados preliminares da avaliação das propriedades mecânicas da membrana PRF mostraram que ele não possuía várias propriedades desejadas quando comparado com membranas de colágeno

comercialmente disponíveis. A falta de rigidez e degradação mais rápida pode limitar a sua aplicação em procedimentos GTR.

Kobayashi et al (2016) objetivaram com o presente estudo compensar a liberação de fator de crescimento no plasma rico em plaquetas (PRP), fibrina rica em plaquetas (PRF) e um protocolo modernizado para PRF. Materiais e métodos: foram colhidas dezoito amostras de sangue de seis doadores (3 amostras cada para PRP, PRF e APRF). Após a preparação, as amostras foram incubadas num agitador de placas e avaliadas quanto à liberação do fator de crescimento aos 15 min, 60 min, 8 h, 1 dia, 3 dias e 10 dias. Em seguida, a liberação de fator de crescimento de PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, TGF β 1, VEGF, EGF e IGF foi quantificada utilizando ELISA. Resultados O fator de crescimento relatado mais elevado libertado a partir de concentrados de plaquetas foi PDGF-AA seguido de PDGF-BB, TGF β 1, VEGF e PDGF-AB. Em geral, após uma incubação de 15-60 minutos, o PRP libertou factores de crescimento significativamente mais elevados quando comparado com PRF e A-PRF. Mais tarde em até 10 dias, foi descoberto que a A-PRF libertou os maiores factores de crescimento total. Além disso, o A-PRF libertou significativamente mais proteína total acumulada durante um período de 10 dias quando comparada com PRP ou PRF. Conclusão: os resultados do presente estudo indicam que os vários concentrados de plaquetas têm cinéticas de liberação bastante diferentes. A vantagem do PRP foi a liberação de proteínas significativamente mais elevadas em pontos de tempo mais cedo enquanto que o PRF exibiu uma liberação contínua e constante de factores de crescimento ao longo de um período de 10 dias. Além disso, em geral, observou-se que a nova formulação de PRF (A-PRF) libertou quantidades significativamente maiores de factores de crescimento quando comparadas com PRF tradicionais. Relevância Clínica: com base nestes achados, o PRP pode ser recomendado para entrega rápida de factores de crescimento, onde A-PRF é mais adequado para liberação de longo prazo.

Para Kobayashi et al (2016) o uso de concentrados de plaquetas ganhou crescente conscientização nos últimos anos para procedimentos regenerativos em odontologia moderna. O objetivo do presente estudo foi comparar a liberação do fator de crescimento ao longo do tempo a partir de plasma rico em plaquetas (PRP), fibrina rica em plaquetas

(PRF) e um protocolo modernizado para PRF, PRF avançado (A-PRF). Foram coletadas 18 amostras de sangue de seis doadores (3 amostras para PRP, PRF e A-PRF). Após a preparação, as amostras foram incubadas em um agitador de placas e avaliadas para a liberação do fator de crescimento a 15 min, 60 min, 8 h, 1 dia, 3 dias e 10 dias. Posteriormente, a liberação do fator de crescimento de PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, TGFB1, VEGF, EGF e IGF foi quantificada usando ELISA. O fator de crescimento relatado mais alto liberado a partir de concentrados de plaquetas foi PDGF-AA seguido de PDGF-BB, TGFB1, VEGF e PDGF-AB. Em geral, após 15-60 min de incubação, PRP liberou fatores de crescimento significativamente maiores quando comparados com PRF e A-PRF. Posteriormente, pontos até 10 dias, foi rotineiramente descoberto que a A-PRF liberou os maiores fatores de crescimento total. Além disso, o A-PRF liberou proteína total significativamente maior acumulada durante um período de 10 dias quando comparado ao PRP ou PRF. Os resultados do presente estudo indicam que os vários concentrados de plaquetas têm uma cinética de liberação bastante diferente. A vantagem do PRP é a liberação de proteínas significativamente maiores em pontos de tempo anteriores, enquanto o PRF exibiu uma liberação contínua e constante de fatores de crescimento ao longo de um período de 10 dias. Além disso, em geral, observou-se que a nova formulação de PRF (A-PRF) liberou quantidades significativamente maiores de fatores de crescimento significativamente maiores quando comparados ao PRF tradicional. Com base nestas descobertas, o PRP pode ser recomendado para a rápida entrega de fatores de crescimento, enquanto o A-PRF é mais adequado para a liberação de longo prazo.

Kumar et al (2015) afirmaram que os dados atuais publicados apresentam resultados confusos sobre os efeitos da fibrina rica em plaquetas nos ossos, e há uma necessidade de estudos que apontem a luz sobre seu efeito. O principal objetivo foi, portanto, avaliar (por análise fractal) a regeneração óssea em tampões de extração com e sem fibrina rica em plaquetas em um estudo com amostra substancial e uma técnica confiável para calibrar seus efeitos nas células ósseas. Também avaliaram a resposta do tecido mole. Trinta e quatro pacientes tiveram seus terceiros molares bilateralmente impactados (68 sítios cirúrgicos) extraídos neste estudo de boca dividida, após o qual a fibrina rica em plaquetas foi colocada em uma das bases. Os pacientes foram acompanhados

cl clinicamente e radiograficamente, e uma pontuação de dor e análise fractal foram utilizados para avaliar a cicatrização de tecido mole e osso, respectivamente. Concluímos que a fibrina rica em plaquetas melhora a cicatrização de tecidos moles e duros. Embora a cicatrização óssea não diferisse significativamente entre os grupos, a cicatrização dos tecidos moles, avaliada pelo escore de dor, foi significativamente melhor no grupo experimental.



Figura 3: Extrações bilaterais com e sem fibrina rica em plaquetas.

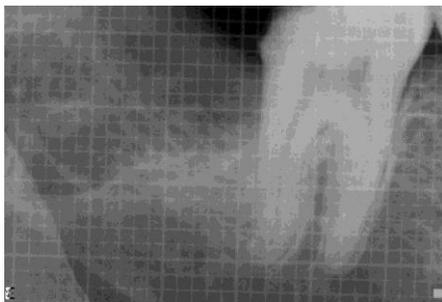


Figura 4: Visão da radiografia periapical imediatamente após a cirurgia

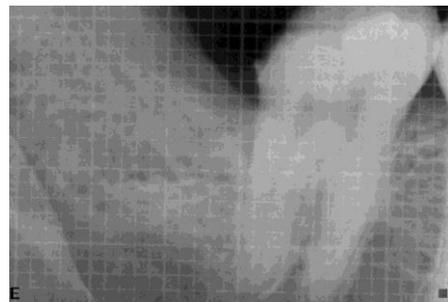


Figura 5: Radiografia periapical seis meses após a cirurgia.

Padma et al (2016) estudaram que existem várias técnicas desenvolvidas para tratar as raízes expostas. Uma inovação recente na odontologia é o uso de concentrado de plaquetas de segunda geração, que é um gel autólogo de fibrina rico em plaquetas (PRF) com fatores de crescimento e propriedades cicatriciais para procedimento os de cobertura radicular. Portanto, a presente pesquisa foi realizada para estudar os benefícios adicionais do PRF quando usado juntamente com colo coronário avançado

(CAF). **Materiais e Métodos:** foram incluídos no estudo 15 sujeitos sistemicamente saudáveis que apresentavam recessão de classe I e II de Miller, isolados bilateralmente. Cada doente foi tratado aleatoriamente com uma combinação de CAF juntamente com uma membrana de fibrina rica em plaquetas (PRF) no local de teste e CAF isoladamente no local de controle. A profundidade de recessão, o nível de inserção clínica (CAL) e a largura da gengiva queratinizada (WKG) foram comparados com a linha de base aos 1, 3 e 6 meses entre os locais de teste e controle. **Resultados:** a média de porcentagem de cobertura radicular no grupo teste após 1, 3 e 6 meses foi de 34,58,70,73 e 100, respectivamente. As diferenças entre os grupos de controle e de teste foram estatisticamente significativas. Este estudo também mostrou um aumento estatisticamente significativo no WKG no grupo de teste ($2,94 \pm 0,77$ na linha de base para $5,38 \pm 1,67$ aos 6 meses). **Conclusão:** O CAF é um tratamento previsível para os defeitos isolados da recessão classe I e II de Miller. A adição de membrana PRF com a CAF proporciona cobertura radicular superior com benefícios adicionais de ganho em CAL e WKG.



Figura 6: Vista duas semanas após a cirurgia.



Figura 7: 6 meses após a cirurgia

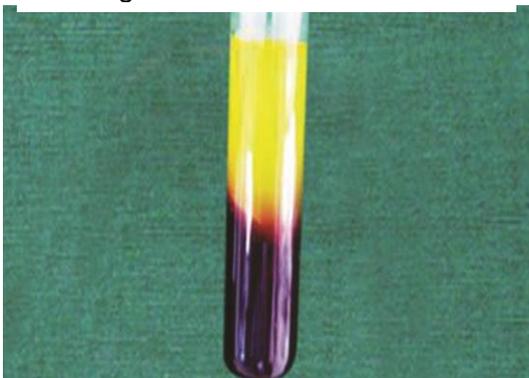


Figura 8: Amostra de sangue centrifugado



Figura 9: Membrana de fibrina rica em plaquetas



Figura 10: local pré-operatório que mostra recessão de classe I de Muller



Figura 11: Local cirúrgico preparado



Figura 12: Membrana de PRF colocada sobre o local cirúrgico.

Yajamanya et al (2016) avaliaram as variações nos padrões de rede de fibrina da fibrina rica em plaquetas (PRF) em diferentes faixas etárias. Materiais e Métodos: Noventa e cinco pacientes foram divididos em três grupos etários: Grupo 1: (20-39 anos); Grupo 2: (40-59 anos); E Grupo 3: (60 anos e acima). PRF foi preparado a partir de amostras de sangue de todos os pacientes e foram submetidos a um método de citologia de blocos celulares de análise histológica e foram preparadas lâminas para avaliar histologicamente as alterações relacionadas com a idade em (i) padrões de rede de fibrina em termos de densidade e (ii) E glóbulos brancos (WBCs) dentro da malha de fibrina. Resultados: dois tipos de arranjos de padrões de rede de fibrina observados: Tipos densos e soltos em três faixas etárias. Contudo, observou-se uma diminuição notável no tipo denso de rede de fibrina com a idade progressiva e aumento no tipo de

arranjo de fibrina solto. Além disso, foi observada a variação de um número de plaquetas e glóbulos vermelhos aprisionados dentro da rede de fibrina em relação à idade. Conclusão: A partir do presente estudo, pode-se concluir que a idade pode ser considerada como um dos fatores que influenciam a qualidade da PRF em termos de padrões de rede de fibrina e, portanto, o aprisionamento de plaquetas e glóbulos brancos dentro dessas redes de fibrina.

Arora et al (2017) dizem que os biomateriais plaquetários autólogos representam uma fonte chave de citocinas e fatores de crescimento amplamente utilizados para aplicações clínicas e cirúrgicas que envolvem regeneração tecidual; cura de feridas e reparo de tecidos. Neste artigo, discutimos os fatores de crescimento liberados pelo plasma rico em plaquetas ativado (PRP) e pela liberação de fibrina plaquetada (PRF). Nosso estudo destaca que os fatores de crescimento significativamente maiores (TGF- β 1) são liberados pelo PRP ativado em comparação com a liberação de PRF. Os vários fatores de crescimento liberados por ambos os produtos de plaquetas são significativamente maiores do que a concentração de base no sangue total e têm bio-mecanismo diferente, portanto, devem ser individualizados de acordo com a indicação clínica.

Raeissadat et al (2017) tiveram como objetivo do estudo realizar uma revisão de artigos publicados sobre vários produtos de plaquetas em estudos iranianos. Materiais e métodos: bancos de dados eletrônicos foram pesquisados para artigos relevantes. Dois autores de revisão extraíram os dados de forma independente através de uma folha de extração testada, e os desentendimentos foram resolvidos por uma reunião com um terceiro autor de revisão. Resultados: distúrbios ósseos (25%), feridas e fístulas (16%), distúrbios dentários e gengivais (14%) e osteoartrite (11%) têm mais frequência relativa baseada em diferentes campos. Conclusão: a necessidade de buscar protocolos padrão na preparação de produtos de plaquetas, indicando o conteúdo preciso de plaquetas e fatores de crescimento, e o acompanhamento a longo prazo dos sujeitos do estudo foram os pontos mais importantes nos estudos iranianos. O medicamento regenerativo inclui métodos especiais que podem reparar ou substituir novos tecidos, além do alívio dos sintomas em diversas doenças. Atualmente, os produtos de plaquetas (PRP, PRGF, etc.) podem ser considerados como uma ferramenta para medicina regenerativa. Neste

estudo, analisaram estudos publicados pelo Irã neste campo nos últimos 20 anos. O principal objetivo era fornecer uma visão clara da quantidade e qualidade da pesquisa ao analisar seus métodos e resultados. Esta revisão destaca a potencial aplicação de produtos de plaquetas, as complicações relatadas e sua eficácia geral com base em estudos iranianos e as compara com recentes descobertas globais nesses campos.

Wang et al (2017) concluem que várias estratégias têm sido empregadas para acelerar a regeneração do tecido usando moléculas bioativas. Curiosamente, os concentrados de plaquetas derivados do próprio sangue de um paciente foram utilizados como uma estratégia regenerativa nos últimos anos. No presente estudo, uma nova formulação de plaquetas líquidas preparada sem o uso de anti-coagulantes (fibrina injetável-rico em plaquetas, i-PRF) foi comparada ao plasma padrão rico em plaquetas (PRP) com fibroblastos gengivais cultivados em titânio liso e áspero superfícies do implante. O padrão PRP e i-PRF (centrifugado a 700 rpm (60 × g) durante 3 min) foram comparados por ensaios de biocompatibilidade de fibroblastos, migração, adesão, proliferação, bem como a expressão do factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o crescimento transformador factor- β (TGF- β), colágeno1 (COL1) e fibronectina (FN). Os resultados demonstram que o i-PRF induziu uma migração celular significativamente maior, bem como níveis mais altos de RNA (mRNA) de PDGF, TGF- β , colágeno1 e fibronectina quando comparados ao PRP. Além disso, a síntese de colágeno1 foi maior no grupo i-PRF. Esses achados demonstram que os concentrados de plaquetas líquidas podem ser formulados sem o uso de anticoagulantes e apresentam muito potencial de tradução para pesquisa futura. Futuros ensaios em animais e clínicos são agora necessários para investigar o potencial de utilizar i-PRF para protocolos regenerativos de tecidos moles em combinação com vários biomateriais.

4 DISCUSSÃO

4.1) PRP x PRF

No estudo de Kobayashi et al (2016) verificou-se que a vantagem do PRP foi a libertação de proteínas significativamente mais elevadas mais cedo enquanto que o PRF exibiu uma libertação contínua e constante de fatores de crescimento ao longo de um período de 10 dias. Além disso, em geral, observou-se que a nova formulação de PRF (A-PRF) libertou quantidades significativamente maiores de fatores de crescimento quando comparadas com PRF tradicionais. Com base nestes achados, o PRP pode ser recomendado para entrega rápida de fatores de crescimento, onde A-PRF é mais adequado para libertação de longo prazo. O que é também evidenciado por Dohan et al (2012), pois durante 7 dias, as membranas L-PRF libertam lentamente quantidades significativamente maiores de todas estas moléculas do que as membranas de gel P-PRP, e os 2 produtos exibem diferentes padrões de libertação. Em ambos os concentrados de plaquetas, a vitronectina é a única molécula a ser libertada quase completamente após apenas 4 horas, sugerindo que esta molécula não está presa na matriz de fibrina e não produzida pelos leucócitos. Além disso, as membranas de gel de P-PRP se dissolvem completamente no meio de cultura depois de menos de 5 dias, enquanto as membranas de L-PRF estão ainda intactas após 7 dias. O mesmo Dohan et al (2009) em outro artigo já havia afirmado PRF mantém uma libertação lenta muito significativa dos principais fatores de crescimento durante pelo menos 1 semana, o que significa que a membrana estimula seu meio ambiente por um tempo significativo durante sua remodelação. As propriedades deste biomaterial de fibra fina natural oferecem assim um grande potencial durante a cicatrização de feridas. Em outra oportunidade Dohan et al (2009) afirmaram que os PRPs são frequentemente considerados como colantes de fibrina melhoradas; no entanto, os PRFs podem ser considerados biomateriais densos de fibrina com propriedades biomecânicas. Um coágulo de fibrina de alta densidade pode servir como uma matriz de cicatrização biológica, apoiando a migração celular e a libertação de citocinas, ampliando amplamente o alcance de suas aplicações potenciais. Para Kobayashi et (2016) O fator de crescimento relatado mais alto liberado a partir de concentrados de plaquetas foi PDGF-AA seguido de PDGF-BB, TGF β 1, VEGF e

PDGF-AB. Em geral, após 15-60 min de incubação, PRP liberou fatores de crescimento significativamente maiores quando comparados com PRF e A-PRF. Posteriormente, em até 10 dias, foi rotineiramente descoberto que a A-PRF liberou os maiores fatores de crescimento total. Além disso, o A-PRF liberou proteína total significativamente maior acumulada durante um período de 10 dias quando comparado ao PRP ou PRF. No estudo de Arora et al (2017) foi destacado que os fatores de crescimento significativamente maiores (TGF- β 1) são liberados pelo PRP ativado em comparação com a liberação de PRF. Marukawa et al (2014) afirmaram que os fatores de crescimento liberados das plaquetas no PRP indicaram concentrações mais altas do que as da PRF. O grupo PRF mostrou uma rede de fibra de fibrina mais altamente condensada que foi organizada regularmente quando comparada com os grupos PPP e PRP.

4.2) Benefícios do PRF

Padma et al (2016) ao analisarem o resultado no recobrimento radicular, evidenciaram maior sucesso para o grupo que utilizou PRF em comparação ao grupo que não utilizou. Já para Kumara et al (2016) não houve cicatrização óssea diferente entre o grupo que utilizou PRF e o grupo controle, porém, pela avaliação de cor, PRF foi melhor para tecidos moles.

Para Diss et al (2008) O PRF como material de enxerto pode levar a um ganho de osso no seio maxilar, apesar de uma altura óssea residual média limitada, o período de cicatrização foi de 2 a 3 meses. Em 1 ano, a formação de uma nova estrutura óssea reconhecível delimitando o assoalho sinusal foi identificada radiologicamente e levou a uma função de implante previsível. Esse benefício foi comprovado por Simonpieri et al (2011) o uso de L-PRF como único material de enchimento durante a elevação sinusal simultânea e implantação parece ser uma opção cirúrgica confiável que promove a regeneração óssea natural.

Para Dohan et al (2014) os concentrados de plaquetas para uso tópico e infiltrativo - comumente denominados Plasma rico em plaquetas (PRP) ou Fibrina rico em plaquetas (PRF) - são utilizados ou testados como adjuvantes cirúrgicos ou preparações de

medicina regenerativa na maioria dos campos médicos, particularmente na medicina esportiva e na cirurgia ortopédica.

5 CONCLUSÃO

Após essa revisão de literatura, podemos concluir que:

- PRP pode ser recomendado para entrega rápida de fatores de crescimento, onde A-PRF é mais adequado para liberação de longo prazo;
- As membranas de gel de P-PRP se dissolvem completamente no meio de cultura depois de menos de 5 dias, enquanto as membranas de L-PRF estão ainda intactas após 7 dias;
- PRF mantém uma liberação lenta muito significativa dos principais fatores de crescimento durante pelo menos 1 semana, o que significa que a membrana estimula seu meio ambiente por um tempo significativo durante sua remodelação;
- PRPs são frequentemente considerados como colantes de fibrina melhoradas; No entanto, os PRFs podem ser considerados biomateriais densos de fibrina com propriedades biomecânicas;
- Os resultados demonstram que o i-PRF induziu uma migração celular significativamente maior, bem como níveis mais altos de RNA (mRNA) de PDGF, TGF- β , colágeno1 e fibronectina quando comparados ao PRP. Além disso, a síntese de colágeno1 foi maior no grupo i-PRF;
- Os vários fatores de crescimento liberados por ambos os produtos de plaquetas são significativamente maiores do que a concentração de base no sangue total e têm bio-mecanismo diferente, portanto, devem ser individualizados de acordo com a indicação clínica;
- Há benefícios da utilização de PRF no recobrimento radicular, cirurgia de levantamento de seio maxilar e na medicina regenerativa.

REFERÊNCIAS

ARORA, SATYAM; KOTWAL, URVERSHI; DOGRA, MITU; DODA, VEENA. Growth Factor Variation in Two Types of Autologous Platelet Biomaterials: PRP Versus PRF. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. June 2017, Volume 33, Issue 2, pp 288–292.

BIELECKI, TOMAS; DOHAN EHRENFEST, DAVID M. Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma (L-PRP)/Fibrin (L-PRF) in Medicine - Past, Present, Future. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2012, Vol. 13, No. 7

BIELECKI, TOMAS; DOHAN EHRENFEST, DAVID M.; EVERTS, PETER A.; WICZKOWSKI, ANDRZEJ. The Role of Leukocytes from L-PRP/L-PRF in Wound Healing and Immune Defense: New Perspectives. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2012, 13, 1153-1162.

CAMARGO, FERNANDA MISSIO; MALMANN, FERNANDO; BECK, DERLIANE GLONVEZYNSKI DOS SANTOS; COMEL, JOÃO CARLOS; HEIZEMANN, GILBERTO; BRUGGEMANN, RAFAELA; RUSCHEL, GEORGE HERBERT. Fibrinas ricas em plaquetas, uma alternativa para regeneração tecidual: revisão de literatura. *J Oral Invest*, 4(2): 57-62, 2015.

DISS, ANTOINE; DOHAN, DAVID M.; MOUHYI, JAAFAR; MAHLER, PATRICK. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. *OOOOE* Volume 105, Number 5. Maio 2008.

DOHAN EHRENFEST, DAVID M.; DE PEPPA, GIUSEPPE M.; DOGLIOLI, PIERRE; SAMMARTINO, GILBERTO. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*, February 2009; 27(1): 63–69.

DOHAN EHRENFEST, DAVID M.; RASMUSSEN, LARS; ALBREKTSSON, TOMAS. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to

leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). Trends in Biotechnology Vol.27 No.3 p. 159-167 2009.

DOHAN EHRENFEST, DAVID M.; DEL CORSO, MARCO; DISS, ANTOINE; MOUHAYI, JAAFAR; CHARRIER, JEAN BAPTISTE. Three-Dimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane. J Periodontol • April 2010 Volume 81 • Number 4.

DOHAN EHRENFEST, DAVID M.; BIELECKI, TOMAS; MISHRA, ALLAN; BORZINI, PIERO; INCHINGOLO, FRANCESCO; SAMMARTINO, GILBERTO; RASMUSSEN, LARS; EVERTS, PETER A. In Search of a Consensus Terminology in the Field of Platelet Concentrates for Surgical Use: Platelet-Rich Plasma (PRP), Platelet-Rich Fibrin (PRF), Fibrin Gel Polymerization and Leukocytes. Current Pharmaceutical Biotechnology, 2012, 12, 1131-1137

DOHAN EHRENFEST, D.M.; SAMMARTINO,G.; SHIBLI, J.A., WANG, H.L; ZOU, D.R.;BERNARD, J.P. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma - PRP, or Platelet-Rich Fibrin - PRF): the international classification of the POSEIDO. POSEIDO. 2013;1(1):17-27.

DOHAN EHRENFEST, DM; KANG, BS; DEL CORSO, M, NALLY, M.; QUIRYNEN,M.; WANG, HL; PINTO, NR. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors and fibrin architecture of a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) clot and membrane. Part 1: evaluation of the vibration shocks of 4 models of table centrifuges for L-PRF. POSEIDO. 2014;2(2):129-39.

DOHAN EHRENFEST, DAVID M.; BIELECKI, TOMAS; JIMBO, RYO; BARBÉ, GIOVANI; DEL CORSO, MARCO; INCHINGOLO, FRANCESCO; SAMMARTINO, GILBERTO. Do the Fibrin Architecture and Leukocyte Content Influence the Growth Factor Release of Platelet Concentrates An Evidence-based Answer Comparing a Pure Platelet-Rich Plasma (P-PRP) Gel and a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF). Current Pharmaceutical Biotechnology, 2012, 13, 1145-1152.

DOHAN EHRENFEST, D.M.; DEL CORSO, M.; KANG, B.S.; LANATA, N.; QUIRYNEN, M.; WANG, H.L.; PINTO, N.R. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors and fibrin architecture of a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) clot and membrane. Part 3: comparison of the growth factors content and slow release between the original L-PRF and the modified A-PRF (Advanced Platelet-Rich Fibrin) membranes. POSEIDO. 2014;2(2):155-66.

DOHAN EHRENFEST, DAVID M.; ANDIA, ISABEL; ZUMSTEIN, MATTHIAS, A.; ZHANG, CHANG-QING; PINTO, NELSON R.; BIELECKI, TOMAS. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014 Jan-Mar; 4(1): 3–9.

KOBAYASHI, EIZABURO; FLUCKIGER, LAURA; FUJIOKA- KOBAYASHI, MASAKO; SAWADA, K.; SCULEAN, A.; SCALLER, B.; MIRON, R. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical Oral Investigations.* December 2016, Volume 20, Issue 9, pp 2353–2360.

KOBAYASHI, EIZABURO; FLUCJIGER, LAURA; KOBAYASHI, MASAKO FUJIOKA, SAWADA, KOSAKU; SCULEAN, ANTON; SCHALLER, BENOIT; MIRON, RICHARD J. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical Oral Investigations* January 2016.

KUMAR, YUVIKA RAJ; MOHANTY, SUJATA; VERMA, MAHESH; KAUR, RAUNAQ REET; BHATIA, PRIYANKA; KUMAR, VARUN RAJ; CHAUDHARY, ZAINAB. Platelet-rich fibrin: the benefits. *British Journal of oral and Maxillo Facial Surgery* 54 (2016) 57-61.

MARUKAWA, E.; HATAKEYAMA, I; TAKAHASHI, Y; OMURA, K. Effects of platelet-poor plasma, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin on healing of extraction sockets with buccal dehiscence in dogs. *Tokyo medical and dental University, Tokyo, Japan.* 2014 Feb;20(3-4):874-82.

PADMA, RAJAN; SHILPA, ANDE; KUMAR, PAVALURI ARAVIND; NAGASRI, MEGANDERÃO; KUMAR, CHETAN; SREEDHAR, ANNAJI. A split mouth randomized controlled study to evaluate the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to coronally advanced flap in Miller's class-I and II recession defects. *Journal of Indian Society of Periodontology* - Vol 17, Issue 5, Sep-Oct 2013.

PINTO, NR; PEREDA, A; JIMÉNEZ, P.; DEL CORSO, M.; KANG, B.S.; WANG, H.L.; QUIRYNEN, M.; DOHAN EHRENFEST, D.M. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors and fibrin architecture of a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) clot and membrane. Part 2: macroscopic, photonic microscopy and Scanning Electron Microscopy analysis of 4 kinds of L-PRF clots and membranes. *POSEIDO*. 2014;2(2):141-54.

RAEISSADAT, SEYED AHMAD; BABAEE, MARZIEH; RAYEGANI, SEYED MANSOUR; HASHEMI, ZAHRA; HAMIDIEH, AMIR ALI; MOIGANI, PARVIZ; VANDA, HOSSEIN FOULADI. An overview of platelet products (PRP, PRGF, PRF, etc.) in the Iranian studies. *Future Science OAAhead of Print | Review*. 28 Jul 2017.

SAM, GEORGE; VADAKKEKUTTICAL, ROSAMMA JOSEPH; AMOL, NAGRALE VIJAV. In vitro evaluation of mechanical properties of platelet-rich fibrin membrane and scanning electron microscopic examination of its surface characteristics. *Journal of Indian Society of Periodontology* - Vol 19, Issue 1, Jan-Feb 2015.

SIMONPIERI, ALAIN; CHOUKROUN, JOSEPH; DEL CORSO, MARCO; SAMMARTINO, GILBERTO; EHRENFEST, DAVID M. DOHAN. Simultaneous Sinus-Lift and Implantation Using Microthreaded Implants and Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin as Sole Grafting Material: A Six-Year Experience. *IMPLANT DENTISTRY /VOLUME 20, NUMBER 1, 2011*.

WANG, XUZHU; ZHANG, YUFENG; CHOUKROUN, JOSEPH; GHANAATI, SHAHRAM; MIRON, RICHARD J. Behavior of Gingival Fibroblasts on Titanium Implant Surfaces in Combination with either Injectable-PRF or PRP. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18(2), 331.

YAJAMANYA, SHRAVANTHI RAGHAV; CHATTERRJEE, ANIRBAN; BABU, CHAITANYA NISCHAY; KARUNANITHI, DEEPIKA. Fibrin network pattern changes of platelet-rich fibrin in young versus old age group of individuals: A cell block cytology study. Journal of Indian Society of Periodontology - Vol 20, Issue 2, Mar-Apr 2016.