

**FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE**

**George Inacio Ferreira de Moura**

**FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E LEUCÓCITOS E SUA IMPORTÂNCIA  
NAS RECONSTRUÇÕES TECIDUAIS EM IMPLANTODONTIA.**

**RECIFE**

**2017**

**FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE**

George Inacio Ferreira de Moura

**FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E LEUCÓCITOS E SUA IMPORTÂNCIA  
NAS RECONSTRUÇÕES TECIDUAIS EM IMPLANTODONTIA.**

Revisão de literatura apresentado ao Curso de Especialização *Lato Sensu* do Centro de Pós Graduação em Odontologia – CPO, como requisito parcial para conclusão do Curso de Especialização em Implantodontia.

Área de Concentração: Implantodontia

Orientador: Prof. Gilmar Poli de Arruda

**RECIFE**

**2017**

De Moura, George Inacio Ferreira.  
Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos e sua importância nas reconstruções teciduais em implantodontia/ George Inacio Ferreira de Moura; Recife, 2017. 30 f.  
Orientador: Gilmar Poli de Arruda.  
Monografia (especialização) – Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, CPO – Centro de Pós-Graduação em Odontologia, 2017.  
1. Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos. 2. Fatores de crescimento. 3. Plasma Rico em Plaquetas. 4. Regeneração Tecidual  
I. Título.II. Gilmar Poli de Arruda.

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Revisão de Literatura intitulada “Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos e sua importância nas reconstruções teciduais em implantodontia” de autoria do aluno George Inacio Ferreira de Moura, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:



Prof. Dr. Gilmar Poli de Arruda – CPO Recife-PE- Orientador



Prof. Mestre Emmanuel Luiz Bezerra de Souza – CPO Recife-PE



Prof. Paulo Braga Mascarenhas – CPO Recife-PE

Recife, 10 de Fevereiro de 2017.

## RESUMO

O plasma rico em fibrina e leucócitos (L-PRF) é sangue centrifugado sem qualquer aditivo, que pode ser considerado um biomaterial de cicatrização autólogo, incorporando leucócitos, plaquetas e uma vasta gama de proteínas incluídas dentro de uma matriz densa de fibrina. Foi desenvolvido por Choukroun para ser usado em cirurgia oral e maxilofacial. No campo da odontologia, tem várias aplicações, como aumento de tecido ósseo, levantamento do seio maxilar, enxerto de alvéolos, cirurgias periodontais estéticas, entre outros, tendo a vantagem de reduzir o edema, dor pós-operatório e diminuir o aparecimento de processos infecciosos. O presente trabalho através de uma revisão de literatura teve como objetivo o análise de um concentrado de plaquetas, descrevendo sua evolução até um novo produto de aditivo cirúrgico bioativo (L-PRF), e a importância deste material na cicatrização de lesões cirúrgicas por suas características de regeneração tecidual e de regulação inflamatória.

**Palavras-chaves:** Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos, fatores de crescimento, plasma rico em plaquetas, regeneração tecidual.

## ABSTRACT

The plasma rich in fibrin and leukocytes (L-PRF) is the centrifugated blood without any additive, that can be considered a biomaterial of autologous healing, increasing leukocytes, platelets and a wide array of proteins included in a fibrin dense matrix. It was developed by Choukroun to be used in oral and maxillofacial surgery. In dentistry area, it has many applications, as the increase of bone tissue, maxillary lifting sinus, alveolus graft, esthetical periodontal surgery, between others, having the vantage of reduce edema, post operative pain and decrease the appearance of infectious process. This paper work, through a literature review has the objective the analysis of a platelet concentrated, describing her evolution until a new product of additive surgical bioactive (L-PRF), and her importance in healing injuries surgical because of her characteristics of tissue regeneration and inflammatory regulation.

**Key words:** Fibrin rich in platelets and leukocytes, factors of growth, plasma rich in platelets, tissue regeneration.

## SUMÁRIO

1 Introdução.....	Pág. 7
2 Revisão de Literatura.....	Pág. 9
2.1 Complementos cirurgicos.....	Pág. 9
2.2 Desenvolvimentos de concentrados Plaquetarios.....	Pág.11
2.2.1 Cola de Fibrina.....	Pág. 11
2.2.2 Plasma Rico em Plaquetas (Primeira Geração).....	Pág. 12
2.2.3 Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (segunda geração).....	Pág. 13
2.3 Diferenças entre plasma Rico em Plaquetas e Fibrina Rica em Plaquetas e Leucocitos.....	Pág. 16
2.4 Conveniências da fibrina rica em plaqueta e leucócitos.....	Pág. 18
2.5 Inconveniências da fibrina rica em plaquetas e leucócitos.....	Pág. 19
2.6 Utilização.....	Pág. 19
3 Discussão.....	Pág. 22
4 Conclusão.....	Pág. 24
Referência bibliográfica.....	Pág. 25

## 1 INTRODUÇÃO

Os procedimentos cirúrgicos são intervenções que visam restaurar e reabilitar a função e arquitetura da parte perdida do periodonto (BAIJU et al; MALATHI, 2013), abrindo mão de técnicas que na maioria de vezes são muito invasivas e geram uma situação de desconforto ao paciente. Em virtude disso um dos grandes desafios que a pesquisa clínica enfrenta é o desenvolvimento de aditivos cirúrgicos bioativos capazes de regular a inflamação e acelerar o processo de cicatrização (PREEJA; AURUN, 2014).

A capacidade regenerativa das plaquetas foi descoberto em 1974 por Ross et al., que foram os primeiros a demonstrarem que, isoladas do sangue periférico, são uma fonte autóloga de fatores de crescimento. Estes fatores de crescimento contidos nos grânulos alfa das plaquetas têm a capacidade de estimular a proliferação celular, remodelação da matriz e a angiogênese. As plaquetas são os principais elementos envolvidos no processo de cicatrização, através da sua coagulação, e pela libertação de fatores de crescimento (WU et al., 2012).

Fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) é um concentrado de plaquetas imunes de segunda geração que contém numa única membrana de fibrina todos os constituintes de uma amostra de sangue favoráveis à cicatrização e imunidade. (CHOUKROUN et al., 2006). A membrana de fibrina rico em plaquetas e leucócitos (L- PRF) consiste numa rede em 3D de fibrina de alta densidade e com junções tri-moleculares equilaterais entre si resultantes de uma polimerização lenta com o acúmulo de plaquetas, leucócitos, fatores de crescimento, e com a presença de células estaminais circulantes. (DOHAN et al., 2009).

Durante mais de 10 anos existiu uma falta de unificação dos termos usados para definir os concentrados plaquetarios. Dohan et al. realizaram uma classificação dos diversos tipos de plaquetas e os dividiram em 4 famílias dependendo do seu conteúdo em leucócitos e da sua arquitetura de fibrina:



plasma rico em plaquetas pura (P-PRP), plasma rico em plaquetas e leucócitos (L-PRP), fibrina rica em plaquetas pura (P-PRF) e fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF). O P-PRP e o L-PRP, são suspensões de plaquetas no estado líquido. Usa-se como suspensões injetáveis. Depois da sua ativação (com trombina, cloruro cálcico, batroxobina ou outros agentes) viram gel de fibrina com uma arquitetura fina, móvel e aderida de fibrina. Em contra partida, a P-PRF e, a L-PRF são biomateriais de fibrina solidas. Pode ser natural (L-PRF) ou artificial (P-PRF), mas nas duas técnicas a ativação das plaquetas se produz sem adição de substâncias ativadoras, dando lugar a uma estrutura de fibrina rígida e forte (DOHAN, 2012).

As aplicações deste biomaterial autólogo têm sido descritas na odontologia e em outras áreas da medicina (TUNALI et al., 2013). No que diz respeito à sua utilização em odontologia, Choukroun e os seus colaboradores foram pioneiros no uso do Plasma Rico em Fibrina (PRF) para promover a regeneração óssea e seguindo o protocolo, a utilização de produtos derivados do sangue para obtenção de melhora no processo de reparação tecidual foi muito relatada, principalmente na cirurgia bucomaxilofacial e na implantodontia (MARX, et al., 1998; ANITUA, 1999), abordagem que foi, posteriormente, alargada a outros âmbitos como: enxerto de seio maxilar, cirurgias periodontais, endodontia regenerativa, entre outras. O alcance das aplicações clínicas do L-PRF é muito amplo, porém, um conhecimento preciso deste biomaterial, da sua eficácia e dos seus limites são necessários para aperfeiçoar o seu uso sistemático na prática e no sucesso na clínica diária (DEL CORSO; TOFFLER; EHRENFEST, et al., 2010).

Por tanto, esta revisão de literatura tem como objetivo a análise e estudo de um concentrado de plaquetas, e a importância deste material na cicatrização de lesões cirúrgicas assim como evidenciar suas características regenerativas teciduais e de esclarecer o modo como atua na regulação inflamatória dada por este biomaterial com a intenção de comprovar a efetividade da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 COMPLEMENTOS CIRURGICOS

O desenvolvimento de complementos ou aditivos cirúrgicos para a estimulação local da cura da região lesionada é um importante campo de investigação em ciências farmacêuticas e de biomateriais. O primeiro ato de cura associa muitos fatores, tais como, plaquetas, leucócitos, fibrina, matriz de fibrina e fatores de crescimento. Todos estes fatores trabalham em conjunto durante o processo de coagulação, e muitos produtos tentam simular esses mecanismos naturais, a fim de melhorar a cicatrização de um local cirúrgico (MICHAEL, et al., 2009). O começo da cura para qualquer ferimento realiza-se a través da formação de coágulos e subsequente inflamação, seguido por uma fase proliferativa que compreende de epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação, deposição de fibras de colágeno seguindo da maturação do colágeno e contração (AGRAWAL, 2014).

O uso de aditivos, que promovem a aceleração da cicatrização, apresenta-se em estudos que relatam na liberação de fatores de crescimento. Foram discernidos em pelo menos sete fatores de crescimento diferenciados, e secretados pelas plaquetas, desempenhando assim um papel importante na fase inicial da cicatrização. Estes fatores são: três isômeros do fator de crescimento plaquetario, nominados em inglês, por Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), fator de crescimento derivado de plaquetas, e seus isômeros-PDGF $\alpha\alpha$ , PDGF $\beta\beta$  e PDGF $\alpha\beta$ . Dois fatores de crescimento transformadores, Transforming Growth Factor (TGF) - TGF $\beta$ 1 e TGF $\beta$ 2. O fator de crescimento endotelial vascular, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) e, o fator de crescimento epitelial, Epidermal Growth Factor (EGF). Os fatores de crescimento transformadores ativam os fibroblastos para formação de pro colágeno, que resulta na deposição de colágeno e cicatrização da ferida. Os fatores de crescimento derivado de plaquetas associados ou não com os fatores de crescimento transformadores, aumentam a vascularização dos tecidos, promovem a proliferação de fibroblastos, aumentam a quantidade de

colágeno, estimulam produção de tecido de granulação e melhoram a osteogênese. O fator de crescimento endotelial vascular acelera o processo de angiogênese, mitogênese e permeabilidade vascular, assim como o fator de crescimento epitelial conduz o crescimento de tecido epitelial, favorecendo também a angiogênese. Todas estas substâncias transformam a cicatrização num processo mais rápido, favorecendo a integração dos enxertos, seja óssea ou cutânea, cartilaginosa ou de células de gordura. O plasma rico em plaquetas dispõe de proteínas como a fibrina, fibronectina e vitronectina que geram a osteocondução através da adesão celular (VENDRAMIN et al., 2006; AGRAWAL, 2014).

O incremento da cicatrização de tecidos duros e moles ocorre através da estimulação da produção de colágeno para aumentar a resistência da ferida e assim dar início à formação do calo (LING et al., 2009).

O potencial regenerativo das plaquetas foi dado em 1974, sendo Ross et al. os primeiros a descreverem os fatores de crescimento incluídos nas plaquetas, que, apartada do sangue periférico, são uma fonte autóloga desses fatores. Eles são proliferativos (mitogênicos), além de estimular a migração dirigida de células (quimiotáticos) induzem a estimulação de formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) (AGRAWAL, 2014).

Considerando que as plaquetas fornecem um rico conjunto de fatores de crescimento assim como também outros produtos derivados do sangue oferecem um papel importante na coagulação e reabilitação de tecido, podemos afirmar que, os fatores de crescimento não são os únicos atores no processo fundamental da cicatrização (DOHAN et al., 2012). Na realidade, são as plaquetas, os principais elementos envolvidos nesse processo, através de sua coagulação, e pela libertação desses fatores de crescimento que iniciam e sustentam a cicatrização (PINHEIRO, 2014).

## **2.2 DESENVOLVIMENTOS DE CONCENTRADOS PLAQUETARIOS**

No passar dos anos, uma variedade de concentrados plaquetários vem se desenvolvendo e evoluindo, seus resultados promissórios foram comprovados em estudos de diversos autores. Particularmente são: a cola de fibrina, o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e a Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF) (AGRAWAL, 2014).

### **2.2.1 COLA DE FIBRINA**

A cola de fibrina foi o primeiro aditivo a ser utilizado ao final de 1970. Uma propriedade importante da cola de fibrina, é que esta reproduz a fase final da cascata de coagulação, agindo de forma independente a partir dos mecanismos internos de coagulação, assim ele consegue a hemostasia da ferida independentemente de qualquer defeito de coagulação (PRAKASH; THAKUR, 2011).

A cola de fibrina é biodegradável, não é tóxica e promove o crescimento e reparo de tecidos. Os riscos são pequenos quando comparados a os grandes benefícios que este aporta (ROY, GERALD e SYDORAK, 1994). São utilizadas para hemostasia tóxica, vedação de tecidos e como agentes ósseos substitutos. Para os adesivos comerciais homólogos existe risco de infecção cruzada, o que provocou o desenvolvimento de uma cola de fibrina autóloga, do plasma do próprio paciente, mas, com propriedades físicas menos satisfatórias. Desta forma a cola de fibrina apresenta dois tipos. O primeiro tipo são as colas de fibrina homólogas, comerciais e disponíveis, mas pelos riscos de conceber uma contaminação cruzada, questionou-se a produção de fibrina homóloga que poderiam ser evitados pela elaboração de um produto autólogo, resultando em uma maior aceitação e, portanto o uso, desde que não fosse de produção complexa demorada ou dispendiosa. Em consequência, surgiu o segundo tipo de cola de fibrina, que no caso seria um biomaterial autólogo, obtido inteiramente a partir do próprio plasma do paciente para assim evitar os riscos de infecção cruzada, mas em contrapartida estas oferecem uma maior

fraqueza e menor resistência a estresses físicos do que a cola comercial homóloga. Os benefícios em tecidos moles são bem documentados, no entanto a sua contribuição em cirurgias ósseas e periodontais continua em controvérsia já que requer de uma pré-doação ou processamento de sangue (PRAKASH; THAKUR, 2011).

### **2.2.2 PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRIMEIRA GERAÇÃO)**

O termo “Plasma Rico em Plaquetas (PRP)” foi utilizado pela primeira vez em 1954 por Kingsley, para nomear um concentrado de trombocitos durante o processo de coagulação do sangue (MARX et al., 1998). De fato, o conceito de concentrado de plaquetas para uso tópico foi muito mais velho (KHISTE; TARI, 2013).

Este produto rico em plaquetas foi usado apenas como adesivo de tecido de fibrina, e não como estimulante da cicatrização, as plaquetas devem suportar uma forte polimerização de fibrina, e, portanto uma vedação mais eficiente. Não foram considerados fatores de crescimento e propriedades curativas (EHRENFEST et al., 2012).

O plasma rico em plaquetas (PRP) fundamenta-se cientificamente no fato dos fatores de crescimento serem conhecidos por atuar no mecanismo de reparação do tecido duro e mole, já que, exibem propriedades que promovem e modulam funções celulares implicadas na cicatrização de tecidos, regeneração e proliferação de células (PRAKASH et al., 2011). O protocolo a seguir para a preparação do concentrado de plasma rico em plaquetas segue uma ordem. O sangue retirado com anticoagulantes é duplamente centrifugado, tendo-se um concentrado de plaquetas rico em plasma. Então ele é misturado com trombina bovina e clorato de cálcio, no momento da aplicação. Rapidamente ocorre sua solidificação, o fibrinogênio também concentrado durante a preparação irá constituir uma importante matriz de fibrina com propriedades hemostáticas e adesivas. Em virtude da sua propriedade de aceleração da cicatrização de tecidos moles, esta pode ser utilizada nos procedimentos de elevação do seio

maxilar, aumento da crista alveolar, reparação de fenda alveolar palatina, defeitos intra-osseos, cirurgias de constituição de mandíbula, enxertos gengivais e subepiteliais. Dentre as limitações do concentrado de plasma rico em plaquetas é possível citar a preocupação com o uso de trombina bovina, já que este pode ser associado com o desenvolvimento de anticorpos para fatores V, XI e trombina, resultando no risco de coagulopatias (GUPTA et al., 2011).

Outra importante limitação é a falta de uniformidade na elaboração, como por exemplo, diferentes concentrações de plaquetas com diferentes tempos de armazenamento, além disso, ainda esta em debate a real eficácia do concentrado de plasma rico em plaquetas no auxílio da cicatrização de tecidos duros (LING et al., 2009).

Lacoste et al., 2003 sugeriu que a principal razão dos efeitos leves da concentração de plasma rico em plaquetas sobre a regeneração óssea é a elevada concentração de trombina usada em praticas clinicas o que produz liberaçãõ rápida dos mitogenos, a qual, por ter ocorrido antes do inicio do crescimento dos osteoblastos do tecido circundante deixam menos mitogenos para serem liberados após o inicio do crescimento interno celular, limitando dessa forma o efeito de concentrado de plasma rico em plaquetas em regeneração óssea.

### **2.2.3 FIBRINA RICA EM PLAQUETAS (SEGUNDA GERAÇÃO)**

A Fibrina rica em plaquetas e leucócito (L-PRF) é um combinado concentrado de fibrina autóloga de segunda geração que contém numa única membrana de fibrina todos os constituintes de uma amostra de sangue obtida do próprio paciente, favoráveis à cicatrização e imunidade (DOHAN et al., 2010).

Esta técnica não requer o uso de anticoagulantes ou trombina bovina (nem outro agente gelificante). É simplesmente sangue centrifugado sem

qualquer aditivo, o que tornou possível evitar todas as restrições relacionadas com a reimplantação de produtos hemoderivados. (DOHAN et al., 2006).

A fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L\_PRF) foi utilizada pela primeira vez por Choukroun em 2001. Considerada como um concentrado tridimensional de fibrina autóloga rica em plaquetas e rica em leucócitos (O'CONNELL, 2007; DOHAN et al., 2012; BAIJU et al., 2013; LI et al., 2013).

A técnica de obtenção consiste na extração de 10 ml do sangue do paciente, e sua imediata centrifugação sem anticoagulantes, a centrifugação pode ser feita entre 10 a 12 minutos (DOHAN et al., 2012; BAIJU; LI et al., 2013; DOHAN et al., 2014). Alguns autores recomendam aumentar na velocidade da centrifugação em pacientes anticoagulados até pelos menos 18 minutos (SAMMARTINO, 2011).

Cada tubo com conteúdo da extração sanguínea terá uma equivalência a uma membrana de fibrina (DEL CORSO; DOHAN-EHRENFEST, 2013). O sangue inicia o processo de coagulação após entrar em contato com a superfície do tubo (ZHAO, 2013; SARAVANAKUMAR et al., 2014; SHAKIR et al., 2015). O fibrinogênio se concentra inicialmente na parte media/alta do tubo de ensaio, já que posteriormente a trombina circulante transformara este em fibrina, criando assim um coagulo que ficara na parte media do tubo quando esta seja centrifugada; os eritrócitos ficaram na parte baixa e o plasma celular na parte superior (AGRAWAL, 2014).

A mostra recolhida é o coagulo de fibrina e as plaquetas, uma vez que esta seja afastada da fina capa rica de eritrócitos. Desta forma se pode inserir diretamente no leito cirúrgico ou também pode ser exprimido através da desidratação do coagulo, para desta forma obter uma membrana de fibrina (MALATHI et al., 2013; AGRAWAL; DOHAN-EHRENFEST et al., 2014). Este procedimento pode ser feito através da compressão do coagulo, usando gases estéreis embebidas em solução salina (KUMAR; SHUBHASHINI, 2012) ou com ajuda de um instrumental adequado que permite obter uma membrana de

tamanho e grossura constante e uniforme (PECK et al., 2011; ZHAO et al.; KHISTE; TARI, 2013; AGRAWAL, 2014; SHAKIR et al., 2015). O exsudado que drena do coagulo pode ser recolhido, já que, contem uma grande concentração de fatores de crescimento e proteínas como vitronectina e fibronectina (KOBAYASHI et al., 2012; DOHAN-EHRENFEST et al., 2013), e pode ser usado para hidratar materiais de enxertos, lavar o local cirúrgico e armazenar enxertos autólogos. (TOFFLER et al., 2009).

Uma vez obtida membrana, a parte que fica mais próximo da capa de eritrócitos, é a que será colocada no lugar a ser regenerada porque é a parte que contem mais fatores de crescimento, assim como também a distribuição das plaquetas não é feita de forma regular dentro do coagulo de L-PRF (MALATHI et al., 2013; AGRAWAL, 2014).

O coagulo de L-PRF contem um 97% de plaquetas e mais de 50% de leucócitos do coagulo inicial, assim como também contem linfócitos, gerando uma matriz forte de fibrina com distribuição tridimensional capaz de liberar fatores de crescimento e proteínas que atuaram de maneira significativa na cura de feridas durante mais de sete dias in vitro, promovendo a proliferação e diferenciação celular (DEL CORSO et al., 2012; MALATHI et al.; DOHAN-EHRENFEST et al., 2013).

Todas as aplicações clínicas conhecidas da L-PRF são estruturadas em quatro eventos fundamentais da cicatrização, sendo eles a angiogênese, controle imunológico, aproveitamento de células-tronco circulantes e recobrimento da ferida por epitélio. Apesar de plaquetas e citocinas leucocitárias desempenharem um papel importante na biologia do biomaterial, o suporte da matriz de fibrina certamente constitui o elemento determinante responsável para o potencial terapêutico da PRF. Além disso, os principais fatores de crescimento da angiogênese são incluídos no gel de fibrina, quando liberados após a ativação das plaquetas retidas dentro da matriz de fibrina, estimulam uma resposta mitogênica também em perióstio de osso para sua reparação durante a cicatrização de feridas (GUPTA et al., 2011).



Os fatores de crescimento combinados com a matriz de fibrina cumprem um papel importante na aceleração e reparo de tecido ósseo, permitindo a proliferação de fibroblastos, favorecimento da vascularização tecidual, formação de colágeno, a mitose de células estaminais mesenquimais e células endoteliais, assim como de osteoblastos, desempenhando papéis fundamentais na taxa e extensão de neoformação óssea. Além disso, as propriedades biológicas do plasma rico em fibrina (L-PRF) embasam suas aplicações clínicas para prevenção de hemorragia e para favorecer o processo de cicatrização tissular, principalmente em complicações (DE PASCALE et al., 2015).

### **2.3 DIFERENÇA ENTRE PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP) E FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E LEUCÓCITOS (L-PRF)**

A L-PRF apresenta uma maior quantidade de plaquetas e leucócitos, além de fatores de crescimento tais como: PDGF, VEGF e TGF e matérias muito representativas de fibrina, fibronectina e vitronectina (MCLELLAN; PLEVIN, 2014; GIANNINI et al., 20015).

- Plasma Rico em Plaquetas:
  1. A disposição da rede de fibrina tem uma estrutura tetramolecular (GIANNINI et al., 2015).
  2. As uniões que se formam devido às altas concentrações de trombina determinam uma rede de fibrina com estruturas muito rígidas (MCLELLAN; PLEVIN, 2014; GIANNINI et al., 20015).
  3. Não da pra conhecer certamente o conteúdo nem a estrutura da membrana (GIANNINI et al., 2015).
  4. É usado como uma rede de fibrina transitória colocada no leito cirúrgico (KHORSHIDI et al., 2016).
  5. Libera rapidamente fatores de crescimento no mesmo tempo que a matriz desaparece (durante as primeiras 4horas). Além de que grande parte do seu conteúdo plaquetario se desintegra rapidamente

no leito cirúrgico (DOHAN-EHRENFEST et al.; DEL CORSO et al., 2012; AGRAWAL, 2014).

6. É um adjuvante farmacêutico transitório (BAIJU et al., 2013).
  7. Material custoso (LAURITANO et al., 2013; GIANNINI et al., 2015).
  8. Técnica demorada requer de mais etapas pra sua obtenção (DEL CORSO et al., 2012; LAURITANO et al., 2013; LEE et al., 2015).
  9. Não existe standardização nos diferentes protocolos de elaboração (LEE et al., 2015).
  10. Necesita uso de anticoagulantes (LAURITANO et al., 2013; GIANNINI et al., 2015).
- Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos:
    1. Tem uma estrutura tridimensional.
    2. A baixa concentração em trombina determina uma estrutura mais flexível, capaz de favorecer a retenção de citocinas e a migração de células como os leucócitos que contem VEGF. Sua perfeita disposição espacial serve como substrato para que as plaquetas consigam reter células madre circundantes (MCLELLAN; PLEVIN, 2014; GIANNINI et al., 20015).
    3. O conteúdo exato e arquitetura da membrana são conhecidos (KHORSHIDI et al., 2016).
    4. Sua conformação de fibrina forte permite o uso como uma verdadeira membrana ou tecido (KHORSHIDI et al., 2016).
    5. Libera rapidamente fatores de crescimento e proteínas, durante mais de sete dias (MALATHI et al.; DEL CORSO et al., 2013).
    6. É um biomaterial solido (BAIJU et al., 2013; SHAKIR et al., 2015).
    7. É um biomaterial econômico (MALATHI et al.; LAURITANO et al., 2013; SHAKIR et al.; GIANNINI et al., 2015).
    8. Técnica de obtenção rápida (BAIJU et al.; MALATHI et al., 2013).
    9. Existe uma standardização no protocolo de elaboração (LEE et al., 2015).

10. Não requer o uso de aditivos, fazendo desta técnica estritamente autógena (BAIJU et al.; MALATHI et al., 2013; LEE et al., 2015).

## **2.4 CONVENIÊNCIAS DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E LEUCÓCITOS**

Dentre as numerosas vantagens, ressaltam que é uma técnica rápida (<20 min), simples e sobre tudo econômica, já que se precisa de só uma centrifugação (BAIJU et al., 2013; SHAKIR et al., 2015).

É um material natural e fisiológico, que não precisa o uso de aditivos para sua elaboração assim como também possui propriedades moleculares favoráveis que permitem e facilitam a liberação de fatores de crescimento durante um longo tempo (mais de sete dias in vitro) (MALATHI et al., 2013; PREEJA; AURUN, 2014; SHAKIR et al., 2015), favorecendo a cicatrização e reduzindo o risco de contaminação, já que permite o fechamento primário dos leitos cirúrgicos (FORD-MARTINELLI et al.; CIESLIK-BIELECKA et al., 2012). Além de diminuir o edema e a dor pós-operatória no paciente, o que melhora o grau de satisfação com o tratamento. Permite a obtenção de numerosas membranas simultaneamente com propriedades elásticas e resistentes (DEL CORSO et al., 2013).

Outra das principais vantagens é ser um material inócuo (feito do próprio sangue do paciente) eliminando assim, as possibilidades de transmissão de doenças parenterais, como também de alergias ou reações imunes. Todos esses fatores contribuem para que não existam limitações para o uso (DEL CORSO et al., 2012).

Desde o ponto de vista cirúrgico, é um procedimento que ajuda na homeostase, previne a deiscência gengival favorecendo a cura e remodelação da gengiva, no mesmo tempo que atua como barreira, evitando que os tecidos brandos circundantes ao leito pós-extração interfiram na cicatrização óssea (FORD-MARTINELLI et al.; CIESLIK-BIELECKA et al., 2012).

## **2.5 INCONVENIÊNCIAS DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E LEUCÓCITOS**

É importante ressaltar que na verdade não existem inconvenientes que desaconselhem o uso desta técnica e do material. Antigamente existia o parâmetro no intervalo do tempo que passava entre a obtenção das membranas de L-PRF e a sua inserção no leito cirúrgico, já que esta tinha que ser feita imediatamente, porque o sangue, uma vez em contato com a superfície do tubo de ensaio começava o processo de coagulação, produzindo uma polimerização difusa da rede de fibrina, resultando um coágulo frágil e sem consistência (ZHAO et al., 2013). Atualmente com o avanço da tecnologia e com a utilização das caixas cirúrgicas de L-PRF pode-se retardar até 3 horas a inserção das membranas preparadas, sempre e quando estas continuem dentro das caixas cirúrgicas. A quantidade de membrana que se pode extrair é limitada, sim embargo podem-se obter até oito membranas simultaneamente (SARAVANAKUMAR et al., 2014). A utilização do material é muito variada, mas é necessário ter um maior conhecimento do biomaterial, a sua biologia, eficiência e limites (DEL CORSO et al., 2010).

## **2.6 UTILIZAÇÃO DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E LEUCÓCITOS**

A fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) é usada em várias disciplinas de odontologia para reparar diversos tipos de lesões e regenerar tecidos dentários e orais (AGRAWAL et al., 2014). Sobre tudo nas áreas da cirurgia, implantodontia oral e periodontia, assim como também na área da cirurgia bucomaxilofacial, acelerando a cicatrização de tecidos brandos e duros favorecendo a homeostases (CIESLIK-BIELECKA et al., 2012). Por tanto é importante saber que pode ser usado em pacientes com transtorno da coagulação, leitos cirúrgicos infetados e, em pacientes com antecedentes médicos que condicionam um atraso na cicatrização (diabetes melhitus, imunodepressão, etc.) (SAMMARTINO et al., 2011).

Alguns autores usaram L-PRF em pacientes com osteonecroses maxilar/mandibular, os estudos apresentavam limitações, mas nenhum dos casos apresentou complicações pós operatorias nem evidências de exposição óssea (DINCA et al., 2014).

O uso da L-PRF em pacientes com osteonecrose dos maxilares em relação ao tratamento com biofosfonatos parece otimista, devido á associação desta afeção com a supressão do remodelado ósseo, efeitos anti-angiogenicos, redução da resposta imune, e toxicidade dos tecidos brandos. Sem embargo é necessário mais trabalhos de investigação para confirmar a sua efetividade (KIM et al., 2014).

Descreve-se também a utilização em alvéolos pós- extração como único material para preservar o alvéolo, demonstrando a formação de osso após seis semanas e sem signos de reabsorção óssea (DINCA et al.; KIM et al., 2014).

Pode ser utilizado de forma isolada em alvéolos que apresentam as tabuas ósseas intatas. Quando uma ou mais paredes estão ausentes ou danificadas é recomendável usar L-PRF combinado com substitutos ósseos demonstrando assim ser um excelente conetor biológico entre as partículas ósseas (SHARMA; PRADEEP, 2011). Estudos clínicos mostram também que alvéolos tratados com L-PRF, com ou sem enxerto ósseo apresentam maiores dimensões nos rebordos comparados com os leitões que não são tratados com L-PRF (FORD-MARTINELLI et al., 2012).

Também se pode ver a sua eficácia no controle da dor e do edema pós-operatório na extração de terceiros molares impactados (OZGUL et al., 2015). Atua como barreira biológica protegendo e acelerando o processo de cicatrização.

Utiliza-se também no tratamento de lesões combinadas periodontais e endodônticas, na correção dos defeitos na furca, assim como também nos procedimentos cirúrgicos de levantamento de seio maxilar como único material de preenchimento na colocação de implantes imediatos (SHARMA; PRADEEP,

2011; OZGUL et al., 2015), tendo um ganho de 7 ate 13 mm sem perda implantar. Também é utilizado como material de enxerto para recobrir o leito do palato, quando este e utilizado como área doadora em cirurgias mucogengivais. Esta técnica permite a diminuição do tempo de epitelização do palato de 3-4 semanas para 18 dias, além de redimir a dor e as complicações pós - operatórios (KUMAR et al., 2011).

A L-PRF também a sido utilizado em outros campos da medicina, na cirurgia plástica, otorrinolaringologia e na medicina esportiva (DOHAM et al., 2014).

### 3. DISCUSSÃO

O presente trabalho descreve a evolução de um material que promove um forte estímulo para a cicatrização, assim como também, relata a sua efetividade em estudos e pesquisas já realizadas (DE PASCALE et al., 2015).

A rápida cicatrização ocorre pela estimulação da produção de colágeno pelo Plasma Rico em Plaquetas e da Fibrina Rica em Plaquetas e leucócitos auxiliada por fatores de crescimento e proteínas. A reparação de tecidos constitui então, um desafio constante na área da medicina regenerativa, onde diversos biomateriais têm sido estudados para otimizá-la (KUMAR et al., 2011)

O uso de produtos derivados do sangue para selar feridas e estimular a cicatrização começou com o uso de adesivos de fibrina (autólogo), constituídos de fibrinogénio concentrado (polimerização induzida por trombina e cálcio). (DOHAN-EHRENFEST et al., 2009) Embora a utilização de colas de fibrina seja bem documentada em diversos campos nos últimos 30 anos, manteve-se controvérsia devido à complexidade dos protocolos de produção (adesivos autólogos) e ao risco de infecção cruzada (adesivos comerciais) (DOHAN-EHRENFEST et al., 2010).

Conseqüentemente, os concentrados de plaquetas que induzem a cicatrização e substituem os adesivos de fibrina, têm sido explorados nestes últimos anos. Os concentrados de plaquetas de uso cirúrgico são uma categoria bastante recente de biomateriais desenvolvidos na medicina regenerativa. O conceito original desta elaboração autóloga foi concentrar as plaquetas e os fatores de crescimento numa solução de plasma, e torná-los num gel de fibrina a utilizar num local cirúrgico, a fim de melhorar a cicatrização local. A maior parte destas suspensões de plaquetas são denominadas de plasma rico em plaquetas (PRP). (BIELECKI, T.; EHRENFEST, 2012).

Infelizmente, os primeiros resultados com o plasma rico em plaquetas indicam que os seus efeitos clínicos estão muito próximos aos observados com adesivos de fibrina convencionais. De fato, o efeito das citoquinas plaquetárias,

libertado durante a ativação plaquetária e a coagulação de fibrina, parece ser extremamente limitado no tempo. Apesar do gel de fibrina ser um agente perfeito para a ação das citocinas, estas pequenas membranas solúveis são libertadas muito rápidas para serem cuidadosamente presas no interior da matriz de fibrina durante a polimerização. (DOHAN-EHRENFEST et al., 2012)

A fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF), foi desenvolvido em França, por Choukroun, sendo uma nova família de concentrado de plaquetas, de segunda geração, que não é nem um adesivo de fibrina nem um concentrado de plaquetas comum, denominado de fibrina rica em plaquetas e leucócitos. A eficiência deste material reside na quantidade e a vasta gama de fatores de crescimento e proteínas, simulando as necessidades da cicatrização de feridas e processos fisiológicos de reparação de tecidos brandos e duros (KUMAR, R.; SHUBHASHINI, 2012).

A fibrina rica em plaquetas e leucócitos se caracteriza pela polimerização natural e lenta durante o processo de centrifugação, e as concentrações de trombina que agem no fibrinogênio autólogo são quase fisiológicas devido à não adição de aditivos (trombina bovina). Esta característica é muito importante para determinar a configuração tridimensional da rede de fibrina, pois concentrações baixas de trombina indicam uma alta porcentagem responsável pela formação de uma rede de fibrina difusa e flexível capaz de suportar o enrolamento de citocinas e migração celular (DOHAN-EHRENFEST et al., 2012). As citocinas são rapidamente usadas e destruídas no processo da cicatrização.

Choukroun et al., 2006 afirmou que ainda é difícil reconhecer se o L-PRF permite ou não a deposição de novo osso, no entanto estudos mais recentes revelam que o L-PRF estimula a proliferação celular de osteoblastos e promove efetivamente a regeneração óssea (DINCA et al.; KIM et al., 2014).



#### **4. CONCLUSÕES**

Baseado nesta revisão de literatura e possível afirmar com convicção que a fibrina rica em plaquetas e leucócitos constitui uma técnica simples, eficaz de fácil confecção que permite acelerar a cicatrização e, porém a cura de tecidos brandos e duros. Tendo como principal vantagem à utilização do próprio sangue do paciente, eliminando assim as possíveis reações imunes de rejeição e de transmissão de doenças via parenteral. Assim como a sua característica hemostática e de suporte contribuem para seu sucesso e real efetividade na diminuição da morbidade em procedimentos cirúrgicos.

Em virtude disso, possuem uma vasta gama de aplicações tanto na odontologia quanto na medicina, com ótimos resultados em curto prazo, apoiados nos diversos estudos já publicados, manifestando o seu uso para aplicação oral e maxilofacial. Não obstante, é necessário ter um maior conhecimento do material, da sua biologia, eficiência assim como também das suas limitações em longo prazo, além da sua capacidade de suporte para células-tronco, visto que este é um tema relativamente recente e com grande potencial para abrir novas investigações, novas descobertas e aplicações destes materiais.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRAFICA

AGRAWAL, M.; AGRAWAL, V. Platelet rich fibrin and its applications in dentistry: a review article. National Journal of Medical and Dental Research, India: v. 2, n. 3, p. 51-58, jun. 2014.

ANITUA, E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Int J Oral Maxillofac Implant 1999; 14(4):529-35.

BAIJU, R. M.; AHUJA, R.; AMBILI, G.; JANAM, P. Autologous platelet-rich fibrin: A boon to periodontal regeneration. Report of two different clinical applications. Health Sciences. 2013;2:1–13.3.

BIELECKI, T.; EHRENFEST, D. M. D. Editorial Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma (L-PRP) / Fibrin (L-PRF) in Medicine - Past, Present, Future. Current pharmaceutical biotechnology, 2012; 13(7).

CHOUKROUN, J.; ADDA, F.; SCHOEFFLER, C.; VERVELLE, A. Une opportunité en parodontologie: le PRF. Implantodontie. 2001;42:55–62.

CHOUKROUN, J. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2006; 101(3), pp.e56–60.

CHOUKROUN, J. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2006; 101(3), pp.299–303.

CIESLIK-BIELECKA, A.; DOHAN-EHRENFEST, D. M.; LUBKOWSKA, A.; BIELECKI, T. Microbicidal properties of leukocyte- and platelet-rich plasma/fibrin (L-PRP/L-PRF): New perspectives. J Biol Regul Homeost Agents. 2012;26:43S–52S.

DE PASCALE, M. R.; SOMMESE, L.; CASAMASSIMI, A.; NAPOLI, C. Platelet derivatives in regenerative medicine: an update. Transfusion Medicine Reviews, v. 29, p. 52-61, 2015.

DEL CORSO, M.; TOFFLER, M.; EHRENFEST, D. M. D. Use of Autologous Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) Membrane in Post-Avulsion Sites: An overview of Choukroun's PRF. The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry, v.1, n. 9, p. 27-35, 2010.

DEL CORSO, M.; VERVELLE, A.; SIMONPIERI, A.; JIMBO, R.; INCHINGOLO, F.; SAMMARTINO, G. et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery. Part I: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13:1207–30.

DEL CORSO, M.; DOHAN-EHRENFEST, D. M. Immediate implantation and peri-implant natural bone regeneration (NBR) in the severely resorbed posterior mandible using leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF): A 4-year follow-up. *POSEIDO.* 2013;1:109–16.

DINCA, O.; ZURAC, S.; STANICEANU, F.; BUCUR, M. B.; BODNAR, D. C.; VLADANC, et al. Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55:961–4

DOHAN-EHRENFEST, D. M.; DEL CORSO, M.; DISS, A. et al. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol.* 2010 Apr;81(4):546-55.

DOHAN-EHRENFEST, D. M.; DEL CORSO, M.; DISS, A. et al. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol.* 2010 Apr;81(4):546-55.

DOHAN-EHRENFEST, D. M.; RASMUSSEN, L.; ALBREKTSSON, T. Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009;27:158–67.5.

DOHAN-EHRENFEST, D. M.; BIELECKI, T.; JIMBO, R.; BARBÉ, G.; DEL CORSO, M.; INCHINGOLO, F. et al. 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). *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13:1145–52.

DOHAN-EHRENFEST, D. M.; KANG, B. S.; DEL CORSO, M.; NALLY, M.; QUIRYNEN, M.; WANG, H. L. et al. 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;2:129–39.

EHRENFEST, D. M. D.; DEL CORSO, M.; DISS, A.; MOUHYI, J.; CHARRIER, J-B. Three-Dimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun's

Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane, *Jornal Periodontol*, v. 81, n. 4, p. 546 – 555, Abri./2010.

FORD-MARTINELLI, V. L.; HANLY, G.; VALENZUELA, J.; HERRERA-OROZCO, L. M.; MUÑOZ-ZAPATA, S. Alveolar ridge preservation?: Decisionmaking for dental implant placement. *CES Odontol*.2012;25:44–53.

GIANNINI, S.; CIELO, A.; BONANOME, L.; RASTELLI, C.; DERLA, C.; CORPACI, F. et al. Comparison between PRP, PRGF and PRF: Lights and shadows in three similar but different protocols. *Eur Rev MedPharmacol Sci*. 2015;19:927–30.25.

GUPTA, V.; BAINS, V. K.; SINGH, G. P.; MATHUR, A.; BAINS, R. Regenerative Potential of Platelet Rich Fibrin in Dentistry: Literature Review, *Asian Journal of Oral Health & Allied Sciences*. v.1, n. 1, Jan./2011.

KHISTE, S. V.; TARI, R. N. Platelet-rich fibrin as a biofuel for tissue regeneration. Hindawi Publishing Corporation, New Pargaon, Kolhapur, Maharashtra, p. 1-6, Abri./2013.

KIM, J. W.; KIM, S. J.; KIM, M. R. Leucocyte-rich and platelet-richfibrin for the treatment of bisphosphonate-relatedosteonecrosis of the jaw: A prospective feasibility study. *Br JOral Maxillofac Surg*. 2014;52:854–9

KOBAYASHI, M.; KAWASE, T.; HORIMIZY, M.; OKUDA, K.; WOLFF, L. F.; YOSHIE, H. A proposed protocol for the standarized preparationof PRF membranes for clinical use. *Biologicals*. 2012;30:1–7.

KHORSHIDI, H.; RAOOFI, S.; BAGHERI, R.; BANIHASHEMI, H. Comparisonof the mechanical properties of early leukocyte- andplatelet-rich fibrin versus PRGF/endoret membranes. *Int JDent*. 2016;2016:1849207.

KUMAR, A.; FERNANDES, B.; SURYA, C. Platelet-rich fibrin: A promising approach for root coverage. *J Interdiscipl Med DentSci*. 2011;1:115–8.

KUMAR, R.; SHUBHASHINI, N. Platelet rich fibrin: a new paradigm in periodontal regeneration. *Cell tissue bank*. 2012.

LAURITANO, D.; AVANTAGGIATO, A.; CANDOTTO, V.; ZOLLINO, I.; CARINCI, F. Is platelet-rich fibrin really useful in oral and maxillofacialsurgery? Lights and shadows of this technique. *AnnMaxillofac Surg*. 2013;1:25.

LEE, S. H.; KIM, S. W.; LEE, J. I.; YOON, H. J. The effect of platelet-richfibrin on bone regeneration and angiogenesis in rabbit cranialdefects. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015;12:362–70

LI, Q.; PAN, S.; DANGARIA, S. J.; GOPINATHAN, G.; KOLOKYTHAS, A.; CHU S. et al. Platelet-rich fibrin promotes periodontal regeneration and enhances alveolar bone augmentation. *Biomed Res Int.*2013;2013:638043

LING, H.; YE, L.; XIULIAN, Y. Z.; HUI, W. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro, *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod, Beijing, China: v. 108, n. 5, p. 707-713, Jun./2009.*

MALATHI, K.; MUTHUKUMARASWAMY, A.; BERI, S. Periodontal regeneration of an intra bony osseous defect with combination of platelet rich fibrin and bovine derived demineralized bone matrix: A case report. *IOSR-JDMS.*2013;4:20–6.

MARX, R. E.; CARLSON, E. R.; EICHSTAEDT, R. M.; SCHIMMELE, S. R.; STRAUSS, J. E.; GEORGEFF, K. R. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85(6):638-46.

MAZOR, Z.; HOROWITZ, R. A.; DEL CORSO, M.; PRASAD, H. S.; ROHRER, M. D.; DOHAN-EHRENFEST, D. M. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: A radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol.*2009;80:2056–64

MCLELLAN, J.; PLEVIN, S. Temporal release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) in the horse: A comparative in vitro analysis. *Int J Appl Res Vet Med.*2014;12:44–53

MICHAEL TOFFLER; NICHOLAS TOSCANO; DAN HOLTZCLAW, D. D. S., et al. Introducing Choukroun's Platelet Rich Fibrin (PRF) to the Reconstructive Surgery Milieu. *J Implant & Adv Clin Dent.* 2009 Sept; 1(6): 21-32.

O'CONNELL, S. M. Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103:587.8.

OZGUL, O.; SENSES, F.; ER, N.; TEKIN, U.; TUZ, H. H.; ALKAN, A. et al. Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: Randomized multicenter split-mouth clinical trial. *Head Face Med.*2015;11:37

PECK, M. T.; MARNEWICK, J.; STEPHEN, L. Alveolar ridge preservation using leukocyte and platelet-rich fibrin: A report of a case. *Case Rep Dent.* 2011; 2011:3450.48.

PINHEIRO, M. C. M. Aplicação do PRF em medicina dentária. Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto. Porto, 2014. 36fls. Dissertação (Mestrado Integrado Em Medicina Dentária). Faculdade De Medicina Dentária Da Universidade Do Porto, Porto, 2014.

PRAKASH, S.; THAKUR, Aditi. Platelet concentrates: past, present and future. Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, India: v. 10, n. 1, p. 45-49, jan-mar./2011.

PREEJA, C.; AURUN, S. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. Saudi J Dent Res. 2014;5:117–22.

ROY L. T. J.; GERALD R. S; THOMAS B. D. Autologous Fibrin Glue: The Last Step in Operative Hemostasis. Burlingame, California: v. 168, Ago./1994.

SAMMARTINO, G.; DOHAN-EHRENFEST, D. M.; CARILE, F.; TIA, M.; BUCCI, P. Prevention of hemorrhagic complications after dentalextractions into open heart surgery patients underanticoagulant therapy: The use of leukocyte- and platelet-richfibrin. J Oral Implantol. 2011;37:681–90.17

SARAVANAKUMAR, B.; JULIUS, A.; SARUMATHI, T.; AARTHINISHA, V.; MANISUNDAR, N. Therapeutic effects and concepts in the use ofplatelet-rich fibrin (PRF) on alveolar bone repair-A literaturereview. Middle East J Sci Res. 2014;19:669–73

SHAKIR, Q. J.; BHASALE, P. S.; PAILWAN, N. D.; PATIL, D. U. Comparison ofeffects of PRF dressing in wound healing of palatal donor site Turing free gingival grafting procedures with no dressing atthe donor site. J Res Adv Dent. 2015;4(1s):69–74.9.

SHARMA, A.; PRADEEP, A. R. Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree ii furcation defects: A randomized clinical trial. J Periodontol. 2011;82:1396–403

TOFFLER, M. et al. JIACD Continuing Education Introducing Choukroun's Platelet Rich Fibrin (PRF) to the Reconstructive Surgery Milieu. , pp.21–33, 2009.

TUNALI, M.; ÖZDEMİR, H.; KÜCÜKODACI, Z.; AKMAN, S.; FIRATLI, E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrina (T-PRF): a new platelet concentrate. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, v. 51, p. 438–443, 2013.

VENDRAMIN, F. S.; FRANCO, D.; NOGUEIRA, C. M.; PEREIRA, M. S.; FRANCO, T. R. Plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento: técnica de

preparo e utilização em cirurgia plástica, Rev. Col. Bras. Cir., v. 33, n. 1, p. 24-28, Jan./Fev 2006.

WU, C. L.; LEE, S. S.; TSAI, C. H.; LU, K. H.; ZHAO, J. H.; CHANG, Y. C. Platelet-rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen-related protein expression of human osteoblasts. Australian Dental Journal, v. 57, p. 207-212, 2012.

ZHAO, Q. M.; DING, Y. J.; SI, T. Platelet-rich fibrin in plastic surgery.OA Evidence-Based Medicine. 2013;1:3.14.