

FACULDADE DE SETE LAGOAS – FACSETE
Fabiana Foroni

**FIBRINA RICA EM PLAQUETAS NOS ENXERTOS COM LEVANTAMENTO DE
SEIO MAXILAR: REVISÃO DE LITERATURA**

CAMPO GRANDE- MS
2017

FACULDADE DE SETE LAGOAS – FACSETE
Fabiana Foroni

**FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E LEUCÓCITOS NOS ENXERTOS COM
LEVANTAMENTO DE SEIO MAXILAR: REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao curso de Especialização
Lato Sensu da Faculdade de Sete Lagoas –
FACSETE, como requisito parcial para do Curso de
Especialização em Implantodontia.
Área de concentração: Implantodontia.

Orientador: Prof.Ms. Oscar Luiz Mosele

CAMPO GRANDE - MS
2017

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Orientador Oscar Luiz Mosele e a todos os professores do curso, que foram importantes na construção deste conhecimento acadêmico.

Aos colegas pelo tempo de convivência onde tivemos trocas de experiências de vida e de clínica, tornando-nos amigos e não apenas colegas.

Aos meus filhos, que me inspiram e me fazem querer crescer sempre mais.

Ao meu esposo Juliano, por me incentivar e dar força em mais essa etapa de minha vida.

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a fibrina rica em plaquetas e leucócitos nos enxertos com levantamento de seio maxilar. Para tanto utilizou-se como metodologia a pesquisa bibliográfica através de artigos científicos nas bases de dados: Scielo, Medline e Lilacs, publicados na língua portuguesa e inglesa no período de 2007 a 2016. Após a coleta dos artigos e leitura, restaram 14 pesquisas que foram apresentadas, onde alguns estudos apontam a utilização de PRF como único material de preenchimento, outros ainda mostram o uso de PRF em combinação com outros materiais de enxerto ósseo em diversas técnicas diretas e indiretas de elevação, como elevação do assoalho, elevação do seio maxilar mediada por osteótomo, elevação minimamente invasiva e etc. O potencial do PRP na promoção da regeneração de tecido duro e tecido mole é bem aceite devido ao efeito suas características biológicas dos fatores de crescimento nos tecidos. No que concerne aos tecidos moles, a opinião parece ser unânime. Os fatores de crescimento promovem um aumento da angiogênese, levando a um aumento na microcirculação e, conseqüentemente, uma melhoria na cicatrização. A cirurgia de elevação do seio maxilar como a mais estudada aplicação de PRP, ou seja, aquela sobre a qual existe mais literatura. Segundo os autores estudados nesta pesquisa, este fato deve-se a fatores econômicos e ao fato de se tratar de um bom modelo de estudo de cicatrização, pois está livre do contato com o meio oral.

Palavras-chave: fibrina rica em plaquetas; levantamento de seio maxilar; enxertos, fibrina rica em plaquetas e leucócitos, implantodontia; técnicas de enxerto.

ABSTRACT

The present study aimed to perform a literature review on platelet and leukocyte - rich fibrin in the grafts with maxillary sinus lift. For this purpose, the bibliographic research was used through scientific articles in the databases: Scielo, Medline and Lilacs, published in the Portuguese and English languages from 2007 to 2016. After the collection of the articles and reading, there were 14 researches that Some studies point to the use of PRF as a single fill material, others still show the use of PRF in combination with other bone graft materials in several direct and indirect lifting techniques, such as elevation of the floor, elevation of the osteotomy-mediated maxillary sinus, minimally invasive elevation, and so on. The potential of PRP in promoting the regeneration of hard tissue and soft tissue is well accepted due to the effect its biological characteristics of tissue growth factors. As far as soft tissue is concerned, the opinion seems to be unanimous. The growth factors promote an increase in angiogenesis, leading to an increase in microcirculation and, consequently, an improvement in healing. The maxillary sinus elevation surgery is the most studied application of PRP, that is, the one on which there is more literature. According to the authors studied in this research, this fact is due to economic factors and the fact that it is a good model of healing study, since it is free from contact with the oral environment.

Keywords: platelet-rich fibrin; maxillary sinus lift; grafts, platelet and leukocyte rich fibrin, implantodontia; grafting techniques.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1:ESQUEMA REPRESENTATIVO DA PREPARAÇÃO GERAL DO PRP
..... PÁG. 54

Figura 2: a)Composição do plasma rico em Fibrina segundo protocolo de Choukroun
b) Membrana de PRF Depois da compressão pág. 55

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: RELAÇÃO DOS DESCRITORES SELECIONADOS.....	PÁG. 22
Quadro2: Relação dos artigos selecionados	pág. 24
Quadro3: Descrição dos artigos selecionados	pág. 27

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Aditivos Cirúrgicos	12
2.2 Cola de Fibrina	14
2.3 PRP – Primeira geração de concentrado plaquetário	15
2.4 PRF – Segunda geração de concentrado plaquetário.....	17
3 DISCUSSÃO	20
4 CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS.....	30

1INTRODUÇÃO

A ciência está em constante evolução. Procura-se estudar e desenvolver o conhecimento, tentando aperfeiçoar os métodos existentes na área da saúde que visam melhorar e conferir qualidade de vida aos pacientes. Neste sentido, a Odontologia não é exceção. A excelência é a palavra de ordem para se atuar nos dias de hoje e para se afirmar no mercado de trabalho, deste modo a busca pelo saber é preponderante. Este é o primeiro propósito desta revisão – procurar conhecimento.

Os concentrados de plaquetas são produtos autólogos, isto é, são obtidos através da centrifugação do sangue do próprio paciente. Têm sido utilizados na cirurgia oral e maxilo facial desde os trabalhos realizados por Marx et al., em 1998. Muitas são as suas áreas de aplicação conhecidas, nomeadamente a cirurgia plástica, cirurgia ortopédica, lesões de pele, queimaduras, regeneração do couro cabeludo, entre outras. Na Odontologia são usados em cirurgias de implantes, de elevação do seio maxilar, de extração do terceiro molar e em regeneração do tecido ósseo dos maxilares.

O potencial destes concentrados baseia-se na sua elevada concentração de plaquetas. Estas contêm os fatores de crescimento responsáveis por mediar os fenómenos envolvidos na cicatrização e remodelação dos tecidos moles e duros.

O Plasma Rico em Plaquetas (PRP) consiste em um concentrado autólogo de plaquetas humanas em um pequeno volume de plasma. As plaquetas além de serem fundamentais para a coagulação sanguínea também secretam, pelo menos, 7 fundamentais fatores de crescimento (PDGF $\alpha\alpha$, PDGF $\alpha\beta$, PDGF $\beta\beta$, TGF- β 1, TGF- β 2, VEGF e EGF) que participam de maneira importante do processo de reparação dos tecidos. Durante a cicatrização tecidual, as plaquetas são ativadas por contato com o colágeno exposto ao sangue após a lesão endotelial. Plaquetas secretam mediadores intercelulares armazenados e citocinas presentes no citoplasma. Liberam também um conteúdo presente em seus grânulos α após a agregação (FONSECA et al., 2009).

O PRP contém 3 proteínas presentes no sangue, conhecidas como moléculas de adesão celular: fibrina, fibronectina e vitronectina (KAKUDO et al., 2008).

Estes autores defenderam que os componentes do PRP seriam capazes de acelerar e otimizar a reparação tanto de tecidos moles quanto de tecidos duros, o que despertou o interesse da comunidade científica sobre o potencial clínico da adição de fatores de crescimento em regiões onde a cicatrização se fazia necessária.

Na atualidade a Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF) é um concentrado de plaquetas imune 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 L- PRF consiste numa malha 3D de fibrina de alta densidade e com junções trimoleculares equilaterais entre si resultante de uma polimerização lenta com a incorporação de plaquetas, leucócitos, fatores de crescimento, e com a presença de células estaminais circulantes (DOHAN et al., 2009).

Esta técnica é mais simples e rápida de preparar e aplicar e com o protocolo mais econômico desenvolvido até à data. L-PRF é utilizado na reabilitação em Implantodologia, com o objetivo de melhorar as condições e diminuir o tempo de cicatrização dos tecidos. De fato, após cada intervenção, os cirurgiões enfrentam fenômenos complexos de remodelação de tecidos e as consequências da cicatrização e sobrevivência dos tecidos.

Este material natural parece acelerar a cicatrização, além de que, quando em associação com enxertos ósseos, tenderá acelerar a formação de novo osso. Ao mesmo tempo, tem uma função de proteção dos locais cirúrgicos e de biomateriaiseventualmente implantados.

Poucos estudos com desenho adequado, metodologia rigorosa, número mínimo de pacientes, quantificação do número de plaquetas presentes no material, contagem média de plaquetas de indivíduos e tempo de acompanhamento foram realizados. Com o objetivo de elucidar e obter conclusões mais confiáveis sobre o PRP, algumas revisões sistemáticas da literatura foram realizadas, as quais ressaltaram a inexistência de evidência suficiente para defender a utilização do PRP em levantamentos de seio (MARTINEZ-ZAPATA et al., 2009).

Outros autores constataram uma disparidade entre os desenhos de estudos existentes, técnicas cirúrgicas específicas utilizadas e as grandes variações nos métodos de mensuração dos resultados tornando a avaliação dos possíveis benefícios clínicos do material muito difícil, não sendo possível assegurar que o mesmo é capaz de melhorar a neoformação óssea (ARORA et al., 2010).

A heterogeneidade dos métodos de avaliação e parâmetros para determinar os resultados obtidos, uma grande variedade de carreadores e biomateriais utilizados, juntamente com a falta de explicações sobre os métodos de randomização nos estudos, na visão de alguns autores aumenta os riscos de viés.

Justifica-se este estudo, pois busca-se na literatura, expor sua evolução e confrontar pontos positivos e negativos ao longo de sua trajetória. Tal como, evidenciar suas características regenerativas teciduais, esclarecer o modo como ocorre a regulação inflamatória promovida por esse biomaterial, com a intenção de comprovar a efetividade do L-PRF na diminuição da morbidade em procedimentos cirúrgicos nos enxertos com levantamento do seio maxilar.

Sendo assim, esse trabalho tem por objetivo apresentar uma revisão de literatura sobre a fibrina rica em plaquetas e leucócitos nos enxertos com levantamento de seio maxilar.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aditivos Cirúrgicos

O desenvolvimento de aditivos cirúrgicos para a estimulação local de cura é um importante campo de investigação em ciências de biomateriais e farmacêuticas. O primeiro ato de cura associa muitos fatores, tais como, plaquetas, leucócitos, matriz de fibrina e fatores de crescimento. Todos estes agentes trabalham em sinergia durante o processo de coagulação, e muitos produtos tentam mimetizar esses mecanismos naturais, a fim de melhorar a cicatrização de um local cirúrgico. De acordo com Agrawal e Agrawal (2014), o início da cura de qualquer ferimento é realizado pela formação de coágulos e inflamação, seguido por uma fase proliferativa, que compreende de epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação, deposição de colágeno e, finalmente, maturação do colágeno e contração.

O uso de aditivos cirúrgicos, que promovem a aceleração da cicatrização de feridas, fundamenta-se em estudos que relatam a liberação de fatores de crescimento de vários tipos por grânulos secretórios de plaquetas especializados. Foram discernidos em pelo menos sete fatores de crescimento diferenciados, secretados ativamente pelas plaquetas, desempenhando um importante papel na fase inicial de cicatrização de feridas. São eles: três isômeros do fator de crescimento plaquetário, denominados, 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 β 1 e TGF β 2. O fator de crescimento endotelial vascular, vascular *endothelial growth factor* (VEGF) e, por fim, o fator de crescimento epitelial, *epidermal growth factor* (EGF) (VENDRAMIN et al., 2006).

Os TGFs ativam os fibroblastos para formação de procolágeno, que resulta na deposição de colágeno e cicatrização da ferida. Os PDGFs, associados ou não com os TGFs, 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 VEGF incita o início do processo de angiogênese, a mitogênese e a permeabilidade vascular e o EGF conduz o crescimento de tecido epitelial, proporcionando também a angiogênese. Estas substâncias transformam a cicatrização um processo mais rápido e eficiente, beneficiando a integração de enxertos, sejam eles ósseos, cutâneos, cartilagosos ou de células de gordura. Ademais, o plasma rico em plaquetas (PRP) dispõe de proteínas como a fibrina, fibronectina e vitronectina, que promovem a osteocondução através de sua ação na adesão celular, além da própria ação do TGF β e do PDGF na estimulação dos osteoclastos, aperfeiçoando a qualidade dos resultados obtidos nos enxertos ósseos (VENDRAMIN et al., 2006).

Os fatores de crescimento são liberados quando ativados por um estímulo ou agregados por alguns ativadores, entre eles o TGF- β e o PDGF- $\alpha\beta$, que são os dois tipos em maiores quantidades. A promoção da cicatrização de tecidos moles e duros ocorre através da estimulação da produção de colágeno para melhorar a resistência da ferida e iniciar a formação do calo (LING et al., 2009).

O potencial regenerativo das plaquetas foi introduzido em 1974, tendo sido Ross et al. (1974) os primeiros a descreverem os fatores de crescimento (FCs) contidos nas plaquetas, que, isoladas do sangue periférico, são uma fonte autóloga desses fatores. Eles são mitogênicos (proliferativos), quimiotáticos (estimulam a migração dirigida de células) e induzem a angiogênese (estimulação da formação de novos vasos sanguíneos) (AGRAWAL e AGRAWAL, 2014).

Atualmente, tem sido bem documentado que as plaquetas fornecem um rico conjunto de fatores de crescimento, no entanto, o conceito de produto rico em plaquetas, por vezes foi erroneamente resumido em um conceito mágico de fatores de crescimento. Este vício por fatores de crescimento pode influenciar e provocar o esquecimento dos papéis-chave de outros agentes presentes nestes produtos derivados do sangue. Entre a crença mística, os interesses comerciais e a verdade científica são necessários vários anos para aprovar o papel fundamental da fibrina e dos leucócitos nestes produtos. Considerando-se a complexidade da coagulação e reabilitação de tecidos, os fatores de crescimento não são os únicos atores no processo fundamental da cicatrização (DOHAN et al., 2012).

Na realidade, as plaquetas são os principais elementos envolvidos nesse processo, através de sua coagulação, e pela libertação de FCs que iniciam e sustentam a cicatrização (PINHEIRO, 2014).

De acordo com Agrawal e Agrawal (2014), os concentrados de plaquetas foram produzidos com o desígnio de combinar as propriedades vedantes de fibrina com os fatores de crescimento das plaquetas, proporcionando, portanto, uma base ideal para a cicatrização de feridas e regeneração de tecidos. No desenrolar dos anos, uma variedade de concentrados plaquetários vem se desenvolvendo e evoluindo, seus resultados promissores foram comprovados em estudos de diversos autores. Particularmente são eles, a cola de fibrina, o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e a Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF).

2.2 Cola de Fibrina

Conforme o estudo de Prakash e Thakur (2011), a cola de fibrina foi o primeiro aditivo cirúrgico a ser utilizado, disponível comercialmente na Europa ao final de 1970 por Matras. Uma importante propriedade 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. Portanto, ela vai conseguir a hemostasia da ferida independentemente de defeitos de coagulação. A cola de fibrina não é tóxica, é biodegradável, promove o crescimento local e reparação de tecidos. Os riscos são pequenos para os grandes benefícios (ROY et al., 1994).

São utilizadas para hemostasia tópica, 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. Dessa maneira a cola de fibrina apresenta dois tipos.

O primeiro tipo são colas homólogas, comerciais, disponíveis como dois componentes de preparações. Um concentrado de fibrinogênio/fibronectina/fator XIII dissolvido em uma solução antifibrótica (geralmente de aprotinina) e um concentrado de trombina dissolvido em cloreto de cálcio. A mistura dos dois componentes imita o último estágio da cascata de coagulação, resultando num coágulo de fibrina (PINHEIRO, 2014).

Um estudo de Roy (1994) relatou que, nos Estados Unidos, por razões como risco de hepatite, falta de disponibilidade comercial e até então, não aprovação do órgão americano de controle de medicamentos e alimentos *FoodandDrugsAdministration* (FDA), que significa Administração de Comidas e Remédios (em português), a cola de fibrina estava sendo subutilizada. Não obstante, na mesma época na Europa, a comercialização da cola de fibrina era viável e existiam ainda estudos e documentações de seus benefícios e eficácia.

Ainda assim, questionou-se que os riscos da cola de fibrina homóloga poderiam ser evitados pela elaboração de um produto autólogo, resultando em uma maior aceitação e, portanto, uso, desde que não fosse de produção complexa, demorada ou dispendiosa. Por conseguinte, surgiu o segundo tipo de cola de fibrina, um biomaterial autólogo, preparado inteiramente a partir do próprio plasma do paciente em razão dos riscos de infecção cruzada. Entre suas aplicações clínicas destacam-se o tratamento dos defeitos intraósseos, aumento do cume alveolar, tratamento de recessão, regeneração óssea envolvendo implantes dentários, aumento do assoalho do seio e tratamento de feridas de extração. Possui como limitações, uma maior fraqueza e menor resistência a estresses físicos do que as colas comerciais homólogas. Seus efeitos benéficos em tecidos moles são bem documentados, no entanto, a sua contribuição para cirurgia óssea, e cirurgia periodontal continua controversa e requer uma pré-doação ou processamento dispendioso de sangue autólogo (PRAKASH e THAKUR, 2011).

2.3 PRP – Primeira geração de concentrado plaquetário

Poucos anos depois das primeiras publicações acerca de colas de fibrina, preparações autólogas foram testadas em oftalmologia, cirurgia geral e neurocirurgia. Estes produtos ricos em plaquetas foram usados apenas como adesivos de tecido de fibrina, e não como estimuladores de cicatrização: as plaquetas devem suportar uma forte polimerização da fibrina, e, portanto, uma vedação mais eficiente. Não foram considerados fatores de crescimento e propriedades curativas. Knighton et al. (1986) introduziram a primeira manifestação clínica de que concentrados de plaquetas promovem a cicatrização local, usando o protocolo de centrifugação empírica em 2 passos.

Estes autores trataram 49 pacientes com úlceras cutâneas crônicas não-curadas e relataram bons resultados. Infelizmente, em todos esses estudos, o teor exato desses produtos permaneceu desconhecido, particularmente no domínio sobre o conteúdo de leucócitos. Somente as plaquetas foram quantificadas. Os PRPs são produtos mais complexos do que as preparações farmacêuticas clássicas, pois, seus efeitos clínicos são dependentes das características versáteis e adaptáveis intrínsecas do sangue do paciente e em numerosos agentes contidos nestes produtos. Concentrados de plaquetas são, na verdade, concentrados de sangue, e sua biologia é tão complexa como o sangue em si (EHRENFEST et al., 2012).

O concentrado de plasma rico em plaquetas (cPRP), fundamenta-se cientificamente no fato de os fatores de crescimento, em inglês *GrowthFactors* (GFs), serem conhecidos por desempenharem um papel fundamental em mecanismos de reparação do tecido duro e mole, que exibem propriedades que promovem e modulam funções celulares envolvidas na cicatrização de tecidos, regeneração e proliferação de células (PRAKASH e THAKUR, 2011).

Ainda sobre o estudo dos autores, o protocolo seguido para a preparação do cPRP segue uma ordem. O sangue é retirado com anticoagulante e, duplamente centrifugado, obtendo-se um concentrado de plaquetas rico em plasma. É, então, misturado com trombina bovina e cloreto de cálcio, no momento da aplicação. Rapidamente ocorre sua solidificação. A polimerização do fibrinogênio, também concentrado durante a preparação do cPRP, irá constituir uma interessante matriz de fibrina com propriedades hemostáticas e adesivas.

Em virtude de sua propriedade de aceleração da cicatrização dos tecidos moles, pode-se destacar como principais aplicações clínicas do cPRP, os procedimentos de elevação do seio, aumento de crista, reparação da fenda alveolar palatina, reparo oral/fístula nasal, defeitos intra-ósseos, cirurgias de reconstituição de mandíbula e procedimentos de tecidos moles, como enxertos gengivais e subepiteliais. Dentre as limitações do cPRP é relevante citar a preocupação com o uso de trombina bovina, que 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 do cPRP é a falta de uniformidade na elaboração de seus protocolos, como por exemplo, diferentes concentrações de plaquetas com diferentes tempos de armazenamento. Além disso, de acordo com Linget al. (2009), debate-se a real eficácia do cPRP no auxílio da cicatrização de tecidos duros, estudos sugeriram que ele medeia apenas os primeiros aspectos do processo de reparação óssea por meio de um mecanismo de osteopromoção. Isto tem sido associado com a curta duração de libertação do cPRP, em que a ativação da trombina causa 81% de níveis totais de TGF β 1 e níveis semelhantes do total de PDGF $\alpha\beta$ para serem liberados no interior do primeiro dia com significativa diminuição da libertação em 3, 7, e 14 dias.

Tsayet al. (2005) sugeriram que a duração prolongada da libertação do fator de crescimento pode facilitar um processo de reparo ósseo melhorado. Karpel al. (2004) relatou que uma concentração mais elevada de trombina impediu a migração de células durante a cicatrização óssea.

Lacoste et al. (2003) também sugeriram que a principal razão para o efeito inferior da cPRP sobre a regeneração óssea é que a elevada concentração de trombina usada em práticas clínicas causa libertação rápida dos mitógenos. Esta libertação, por ter ocorrido antes do início do crescimento dos osteoblastos do tecido circundante, deixa menos mitógenos para serem liberados após o início do crescimento interno celular, limitando o efeito de cPRP em regeneração óssea.

2.4 PRF – Segunda geração de concentrado plaquetário

De acordo com Choukrounet al. (2006), Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF) pertence a uma nova geração de concentrado imunológico e plaquetário, com processamento simplificado e sem manipulação bioquímica do sangue, o que, segundo Dohan et al. (2010), é crucial para determinar a organização tridimensional da rede de fibrina. O protocolo para a confecção deste biomaterial é muito simples e barato: o sangue é recolhido em tubos secos de vidro ou de plástico revestidos de vidro e imediatamente centrifugado. O coágulo de plaqueta rica em fibrina (PRF) é formado por um processo de polimerização natural durante a centrifugação, e a sua arquitetura tridimensional de fibrina é responsável pela libertação lenta de fatores de crescimento e glicoproteínas da matriz por um período de, aproximadamente, 7 dias.

Após a centrifugação, três camadas são formadas: uma base de glóbulos vermelhos, redbloodcells (RBC) na parte inferior, o plasma acelular, plasma pobre em plaquetas, *plateletpoor plasma* (PPP), na forma de um sobrenadante, e um coágulo PRF no meio.

Este coágulo dispõe de muitos promotores de cura e de imunidade presentes na coleta de sangue inicial. Plaqueta rica em fibrina pode ser utilizada diretamente, como um coágulo ou, após compressão, como uma forte membrana. Embora fatores de crescimento e plaquetas desempenhem um papel importante na biologia da PRF, a arquitetura tridimensional da fibrina e o seu conteúdo de leucócitos são dois parâmetros chave, raramente avaliados. A maioria dos estudos só destaca as concentrações de plaquetas e fatores de crescimento. Contudo, a arquitetura de fibrina influencia diretamente a biologia de todos os biomateriais à base de fibrina (DOHAN et al., 2010).

Na análise por microscopia de luz realizada por Dohan et al. (2010), observou-se que o coágulo de PRF pode ser descrito como composto de duas partes principais observáveis a olho nu: uma porção de fibrina amarela, que constitui o corpo principal, e uma porção vermelha localizada na extremidade do coágulo - total de glóbulos vermelhos. Entre estas duas zonas, existe uma camada esbranquiçada chamada de buffycoat (semelhantes à camada esbranquiçada em tecnologias PRP) onde estão concentrados corpúsculos celulares.

Ainda sobre o estudo de Dohan et al. (2010), o exame de microscopia eletrônica de varredura confirmou que mais da metade de leucócitos foram presos na membrana de PRF e não foram danificados durante a sua preparação. Este resultado tem grande importância clínica, pois, a considerável quantidade de leucócitos implantado no interior de cada membrana, torna ainda mais eficiente a regulação de reações inflamatórias. Além disso, a composição celular da PRF implica que este material é um tecido vivo derivado do sangue e têm de ser manuseado com cuidado para manter seu conteúdo celular vivo e estável. Esta parte rica em leucócitos se encontra na camada intermediária da membrana de PRF, anteriormente já denominada de *buffycoat*, portanto os médicos devem recolher essa camada esbranquiçada para a cirurgia. Este processo é feito com uma tesoura e continua sendo dependente do operador, que deve ter um conhecimento preciso da arquitetura do coágulo.

A fibrina desempenha um papel determinante na agregação plaquetária durante a hemostasia, e os produtos de degradação do fibrinogênio, segundo Choukrounet al. (2006), estimulam a migração de neutrófilos e aumentam a expressão de um receptor de membrana que permite adesão de neutrófilos ao endotélio e ao fibrinogênio, assim como a sua transmigração.

Todas as aplicações clínicas conhecidas da PRF são estruturadas em quatro eventos fundamentais da cicatrização, sendo a angiogênese, controle imunológico, aproveitamento de células-tronco circulantes e recobrimento de ferida por epitélio. Esses eventos desempenham uma cicatrização de tecidos acelerada devido ao desenvolvimento eficaz da neovascularização, acelerado fechamento da ferida com rápida remodelação do tecido cicatricial e ausência quase total de eventos infecciosos. 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 (DOHAN et al., 2006).

Além disso, os principais fatores de crescimento da angiogênese são incluídos no gel de fibrina, o que segundo Gupta et al. (2011), quando liberados após a ativação das plaquetas aprisionadas dentro da matriz de fibrina, estimulam uma resposta mitogênica também em perióstio de osso para sua reparação durante a cicatrização de feridas.

Os fatores de crescimento combinados com a matriz de fibrina foram estudados para acelerar o reparo de tecido ósseo e permitirem a proliferação de fibroblastos, o favorecimento da vascularização tecidual, a 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 (ANILKUMAR et al., 2009).

Além disso, as propriedades biológicas da 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).

A experiência clínica de Choukrounet al. (2006) confirma que o PRF pode ser considerado um biomaterial de cura, possuindo todos os parâmetros necessários para permitir a cura ideal e acelerar o processo de cicatrização fisiológica.

3 OBJETIVO

Realizar uma revisão de literatura com o propósito de analisar as propriedades da fibrina rica em plaquetas e sua utilização na odontologia, mais especificamente nos enxertos de seio maxilar.

4DISCUSSÃO

Durante a pesquisa foram encontradas 14 produções nas três bases de dados consultadas. Após validação dos artigos a partir da leitura dos resumos foram excluídos diversos artigos que se repetiam nas bases de dados e os demais que não respondiam a questão de pesquisa.

Os clínicos desejam materiais que oferecem simplicidade e previsibilidade para uma ampla variedade de defeitos, minimizando o potencial de risco de complicações. Para esta infinidade de opções de tratamento, produtos biológicos foram introduzidos como materiais aditivos. Atualmente, os estudos estão focados na utilização clínica do L-PRF, um material rico em plaquetas autólogas e fatores de crescimento, que proporciona uma armação osteocondutora e estimulam células do próprio paciente no sentido de uma resposta regenerativa. É uma matriz de fibrina, onde as citocinas de plaquetas, fatores de crescimento e células são presas, podendo ser liberadas depois de um determinado período de tempo, servindo como uma membrana reabsorvível. L-PRF é basicamente um concentrado de fatores de crescimento e outros agentes que promovem a cicatrização de feridas e regeneração tecidual. É usado em várias disciplinas de odontologia para reparar diversos tipos de lesões e regenerar tecidos dentários e orais (COSTAet al., 2012).

Granero e Bordini (2013) listaram as aplicações clínicas orais da PRF em:

- a. Elevação de seio maxilar em combinação com enxertos ósseos, a fim de acelerar a cicatrização;
- b. Proteção e estabilização de materiais de enxerto em procedimentos de aumento de crista;
- c. Preservação do alvéolo após extração ou avulsão;
- d. Cobertura de raízes de um ou mais dentes com recessão;

- e. Tratamento de defeito ósseo de 3 paredes;
- f. Tratamento de lesão endodôntica periodontal combinada;
- g. Tratamento de defeitos de furca;
- h. Aprimoramento da cicatrização de feridas palatais após enxerto gengival livre;
- i. Preenchimento de cavidade cística.

Na implantodontia, a utilização deste biomaterial tem como principal objetivo o aumento do tecido ósseo envolvente para a colocação de implantes, já que a falta de espessura adequada, assim como a proximidade dos seios maxilares, na maxila, e o nervo alveolar inferior, na mandíbula são os problemas mais frequentes que os profissionais dessa área enfrentam (ALVES-REZENDE et al., 2012).

Surgiram procedimentos cirúrgicos de aumento ósseo, tais como levantamento de seio e regeneração óssea guiada, que atuam em conjunto com a implantodontia, no propósito de gerar osso suficiente que suporte a colocação de implantes. Novas formas terapêuticas podem ser desenvolvidas com a adição da PRF aos materiais de enxerto.

De acordo com Bueno et al. (2011) em um primeiro estudo sobre o uso de PRF em cirurgias orais de Choukroun *et al.* (2006), avaliou-se o potencial da PRF em combinação com enxerto ósseo liofilizado para melhorar a regeneração óssea em levantamento do seio maxilar. Nove aumentos de assoalho foram realizados, em 6 locais foram adicionados à PRF partículas de enxerto ósseo liofilizado (teste), e em 3 locais foi usado enxerto sem PRF (grupo controle). Quatro meses mais tarde, para o grupo teste, e 8 meses mais tarde, para o grupo controle, as amostras ósseas foram colhidas a partir da região acrescida durante o processo de inserção do implante. Após 4 meses de tempo de cura, a maturação histológica do grupo teste parece ser idêntica à do grupo controle, que foi durante um período de 8 meses. Além disso, as quantidades ósseas recém-formadas foram equivalentes entre os dois protocolos, mostrando-se uma opção considerável ao se realizar um levantamento de seio com implantação simultânea.

Alguns estudos apontam a utilização de PRF como único material de preenchimento, outros ainda mostram o uso de PRF em combinação com outros materiais de enxerto ósseo em diversas técnicas diretas e indiretas de elevação, como elevação do assoalho, elevação do seio maxilar mediada por osteótomo, elevação minimamente invasiva e etc.

De acordo com Mallmann; Lago e Della Bona (2014), a escolha do material ou da associação de materiais durante o procedimento de elevação do seio maxilar influencia o período de espera até a cura adequada e remodelação do material enxertado, a colocação do implante e até o carregamento funcional.

Sendo o PRF a técnica mais simples e barata quando abordada a tecnologia de concentrados plaquetários, permitindo a obtenção de um volume significativo de biomaterial, produzido em pouco tempo.

Uma pesquisa abrangendo 23 levantamentos de seio em 20 pacientes, utilizou somente o PRF de Choukron como biomaterial enxertado. Os coágulos de PRF foram inseridos e comprimidos no interior da cavidade subsinuesa afim de preenche-la por completo, promovendo a estabilização dos implantes, e uma membrana de PRF era utilizada para cobrir a janela de osteotomia com o intuito de proteger a cavidade subsinuesa preenchida do potencial de invaginação mucogengival. Após a cirurgia, a cicatrização foi normal em todos os pacientes e em seis meses todos os implantes apresentavam-se clinicamente estáveis durante o torque do pilar no implante. Além disso, nenhum implante foi perdido durante os seis anos da experiência e o ganho ósseo vertical mostrou-se sempre substancial e estável (COSTA et al., 2013).

Estudos de Camargo et al. (2015) apontam que na área de endodontia, a L-PRF pode ser usada como material para regeneração e revitalização pulpar em um dente necrótico imaturo e infectado, pois é rico em fatores de crescimento, aumenta a proliferação e diferenciação celular, e atua como uma matriz para crescimento interno de tecido. Além disso, em procedimentos de apicificação, existem alguns relatos de caso onde a combinação da membrana de PRF como matriz e Agregado de Trióxido Mineral (MTA) vem a ser uma alternativa eficaz para a criação de barreiras artificiais na raiz apical e indução de uma cicatrização mais rápida nos casos de lesões periapicais grandes. A teoria do potencial por trás do sucesso do uso da PRF para a regeneração do ápice aberto poderia ser atribuída a um estudo em que a PRF induz a proliferação de células humanas da polpa dentária e aumenta a expressão das proteínas dessas células a se diferenciarem em odontoblastos. Outra aplicação é seu uso em procedimentos de pulpotomia regenerativa, onde foi documentado por I.B.

Geeta et al. (2013) que a polpa coronária é removida e a polpa restante é coberta por PRF seguida de selagem com MTA e cimento de ionômero de vidro

(CIV). Bem como, de acordo com Agrawalet al. (2014), a PRF também tem sido usada para preencher defeitos ósseos após cirurgias periapicais.

O estudo de Agrawalet al.(2014) apresenta a PRF como material de preenchimento das cavidades de extração, que vai atuar como um coágulo de sangue estável para neovascularização e regeneração tecidual acelerada.

O artigo de Moraes et al.(2016) relata um caso onde foi utilizado o PRF para preenchimento do alvéolo após extração, observou-se a rápida formação de coágulo e cobertura epitelial, além da cura da ferida sem dor ou complicações purulentas. Graças a neovascularização inicial, células-tronco são levadas até o local da ferida e ficam presas pela malha de fibrina, transformando-se em um fenótipo secretor que induz a restauração vascular e de tecidos, importante para a neoformação óssea. Manter o volume ósseo em sítios pós-avulsão ou extração é um dilema, pois a perda volumétrica que ocorre atrapalha a estética e a implantação. Os materiais de preenchimento, normalmente, não oferecem as condições necessárias para reabsorção e remodelação óssea, dificultando a sua regeneração e a neovascularização. Há também a dificuldade em manejar o tecido mole sobre o enxerto, uma vez que, habitualmente é necessário realizar incisões de relaxamento, com o intuito de recobrir e proteger o material enxertado objetivando uma menor perda do material.

O sangue agora é recolhido do próprio paciente e duplamente centrifugado formando, portanto, a membrana PRP onde adiciona-se trombina bovina e cloreto de cálcio no momento da aplicação para que esta se solidifique. PRP funciona como uma matriz de fibrina com propriedades hemostáticas e adesivas, possui propriedades de cicatrização de tecidos e pode ser utilizada em diversos procedimentos. Contudo, há a preocupação no uso de trombina bovina, pois o fator V bovino pode reagir com o fator V humano, causando coagulopatias e episódios de sangramento raros. Os protocolos de confecção do PRP não são uniformes e causam diferentes reações de acordo com a produção da membrana. A rápida liberação das plaquetas na membrana PRP indica que o seu potencial regenerativo auxilia apenas nos primeiros aspectos do processo de reparação.

Algumas técnicas evoluíram e tornaram-se tão diferentes do conceito inicial do PRP, que a necessidade de um nome distinto se tornou evidente e natural. Mileo eCariello(2016) citam que em 2001 a técnica da plaqueta rica de fibrina (PRF), que foi considerada como tecnologia de concentrado de plaquetas de segunda geração.

De fato, a PRF de Choukroun de acordo com os autores apresentou características muito diferentes dos outros produtos: o sangue é colhido sem anticoagulante e imediatamente centrifugado, levando à formação natural de um coágulo de PRF no meio do tubo - sem a adição de quaisquer adjuvantes.

O processamento simplificado e sem manipulação bioquímica do sangue é crucial para determinar a organização tridimensional da rede de fibrina, que é responsável pela libertação lenta de fatores de crescimento e glicoproteínas da matriz por um período de, aproximadamente, 7 dias. PRF é um biomaterial sólido, um coágulo de sangue natural otimizado, e não uma suspensão líquida de plaquetas injetável como os PRPs. A ativação de plaquetas e a polimerização da fibrina não são o passo final do processo, eles são o processo. Tornou-se óbvio, portanto, que as tecnologias de concentrado de plaquetas, resultando em fortes biomateriais de fibrina não poderiam mais ser chamados de PRP. Além disso, PRF também contém leucócitos, levantando a hipótese de parâmetros imunes e seu papel fundamental (PORFÍRIO; COSTA; RIERA, 2015).

O potencial efeito do plasma rico em plaquetas deve-se ao seu efeito regenerativo através da libertação de fatores de crescimento presentes nos grânulos das plaquetas. A secreção desses fatores inicia-se após a ativação plaquetária e está diretamente relacionada com a formação de novo tecido e com a revascularização. Neste sentido e tentando perceber o estudo acima descrito, é importante perceber que a resposta celular acontece quando a contagem de plaquetas atinge valores quatro a cinco vezes maiores do que os níveis basais (KHAYAT et al. 2016).

De modo a melhorar/aumentar a osteointegração e ancoragem óssea, as modificações na superfície são de ordem química e ou física. A modificação química do dióxido de titânio, como a impregnação com fosfato de cálcio ou flúor, pode melhorar a osteointegração através da aceleração da precipitação de íons minerais na superfície ou através da modulação direta da atividade celular na superfície (MALHEIROS; TAVAREZ, 2016)

Na análise da influência da forma do implante, consideram-se as dimensões do implante (comprimento, diâmetro, espessura das paredes), perfil (cilíndrico, cônico, híbrido, coniforme), tipo das roscas (triangular, quadrada, trapezoidal,

arredondada, microroscas), altura e ângulo das roscas e tipo de conexão (conexão interna na forma de hexágono, hexágono externo e cone Morse).

Por outro lado, quanto à morfologia da superfície devem-se analisar a macro e microestrutura, bem como a homogeneidade da superfície.

Uma macrotopografia adequada pode aumentar a área desenvolvida a interface osso/superfície e assim melhorar a sua interligação biomecânica, enquanto uma microtopografia bem estruturada é capaz de aumentar a absorção de sangue e proteínas da matriz na superfície e também influenciar diretamente as células ósseas a proliferarem e diferenciarem-se (RODRIGUES et al., 2016).

Assim, a qualidade da superfície dos implantes dentários vai influenciar diretamente toda a atividade celular próxima à superfície implantar. As propriedades químicas, físicas, mecânicas e topográficas da superfície dos implantes vão interagir com todo o tecido localizado em redor do implante, podendo assim desde logo condicionar ou otimizar todo o processo de osteointegração. Deste modo, a confecção de implantes com espiras desenhadas na sua superfície permitiram um aumento de toda a sua superfície de contato com o osso, conferindo uma melhor estabilidade primária e fixação aos implantes dentários, durante o fenômeno de Osteointegração (MORAES et al., 2016).

Se se considerar que um determinado número de plaquetas já teria capacidade suficiente para interagir entre si e com as outras células para promoverem o processo de reparação, conseqüentemente, o aumento no número dessas, levaria a uma melhor e maior atividade do processo de cicatrização (CORREIA et al., 2012).

O PRP é um produto orgânico, atóxico e não imunorreativo, que tem sido utilizado para acelerar o reparo das feridas cirúrgicas a partir dos vários fatores de crescimento que o constituem. Segundo Correia et al. (2012), o PRP não é osteoindutivo, não tem a capacidade de induzir formação óssea de novo.

A principal vantagem do uso do PRP está no fato de o mesmo ser oriundo do próprio paciente, não sendo, dessa forma, tóxico ou capaz de gerar imunorreação, ou seja, livre de doenças transmissíveis (CAMARGO et al., 2015).

No PRP, as plaquetas estão suspensas num pequeno volume de plasma, que contém 3 proteínas sanguíneas (fibrina, fibronectina e vitronectina) capazes de atuar como matriz para a formação de osso, tecido conectivo e epitélio. No entanto, o PRP

contém a mesma concentração destas proteínas que um coágulo sanguíneo (200 µg-400 µg/ml), (MALLMANN; LAGO; DELLA BONA, 2014) .

O PRP ajuda na obtenção de um efeito hemostático podendo ser utilizado após a extração dentária, evitando assim a contaminação do alvéolo em pacientes tratados com anticoagulantes, em pacientes que não possam receber transfusões de sangue, no caso de pacientes com fatores de risco associados, como é o caso dos fumadores. PRP pode ser utilizado para melhorar a osteointegração em pacientes com alterações na regeneração óssea como osteoporose, diabetes, entre outros (GRANERO; BORDINI, 2013).

Uma das aplicações mais comumente descritas para manipulados de L-PRF é a de preenchimento do espaço criado por osteotomias para elevação do pavimento do seio maxilar em pacientes humanos. A perda progressiva de dentes que ocorre em humanos leva a atrofia do osso alveolar, conduzindo a que não exista densidade e espessura óssea necessária para futura colocação de implantes. Nesse sentido, um dos procedimentos habituais é o de aumento dessa mesma espessura e densidade óssea por levantamento do pavimento do seio maxilar (evitando a perfuração da sua membrana basal) e preenchimento do espaço criado por um material de enxerto ósseo (BUENO et al., 2011).

Este procedimento pode ser acompanhado por colocação simultânea de implantes, podendo também a colocação dos implantes ser diferida para outro momento cirúrgico.

Recentemente têm sido propostos alguns protocolos simplificados para a produção de pequenas quantidades de PRP no consultório, através do uso de centrifugadoras. Tais protocolos representam uma evolução da técnica inicialmente apresentada, com menor custo de produção e com a possibilidade de execução em ambiente ambulatorio. Acresce ainda a vantagem desses métodos serem melhor aceites pelo paciente, uma vez que podem ser realizados em poucos minutos, em simultâneo com o ato cirúrgico. O emprego desses protocolos, no entanto, deve ser feito com cautela, e muitos detalhes precisam ser levados em consideração na sua elaboração (ALVES-REZENDE et al., 2012)

Assim, durante a preparação do PRP devem ser considerados vários fatores fundamentais, tais como o número de centrifugações utilizadas, a velocidade e o tempo de centrifugação, assim como outros protocolos que resultam em preparações com diversos volumes, o número de plaquetas, a quantidade de fatores

de crescimento e concentração de leucócitos e eritrócitos, de forma a assegurar a qualidade e consecutivamente o seu efeito biológico (PORFÍRIO; COSTA; RIERA, 2015).

A grande variedade de protocolos relatados para a obtenção de PRP leva a preparações com diferentes composições que podem induzir diferentes respostas biológicas. Apesar destas variações todos os protocolos seguem uma sequência geral demonstrada na figura 1 (PORFÍRIO; COSTA; RIERA, 2015).

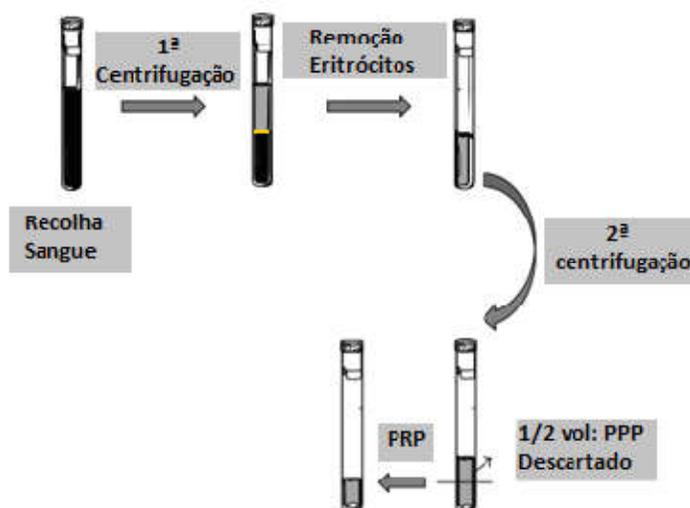


Figura 1- Esquema representativo da preparação geral do PRP.
Adaptado de Porfírio; Costa; Riera, 2015.

Moraes et al. (2016) estudou as diferenças entre diversos sistemas de obtenção e administração de PRP. O autor observou que todas as preparações de PRP resultaram num aumento significativo de plaquetas, quando comparado com as concentrações normais presentes na corrente sanguínea. Porém, comparando as diferentes concentrações obtidas com o método de centrifugação única e com o método de centrifugação dupla, o autor concluiu que o método de dupla centrifugação não revelou resultados significativamente superiores do nível de separação plaquetária comparativamente com o método de uma centrifugação. Estas conclusões suportam a eficácia do método de centrifugação única na produção de quantidade de plaquetas.

O plasma rico em fibrina (PRF) é considerado um biomaterial autólogo, desenvolvido em França por Choukroun *et al.* (1993).

É um protocolo mais simples, menos dispendioso e mais fácil de realizar para a elaboração de um concentrado plaquetário. Incorporando numa matriz de fibrina, com uma arquitetura tridimensional, a maior parte dos leucócitos, plaquetas e fatores de crescimento (Figura 2).

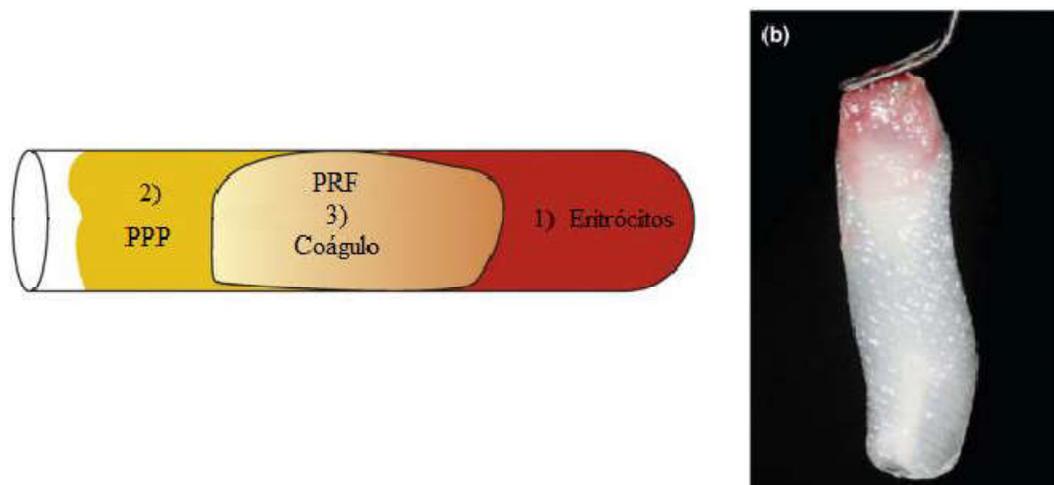


Figura 2 – a) Composição do plasma rico em Fibrina segundo protocolo de Choukroun b) Membrana de PRF Depois da compressão.

(Adaptado de Camargo et al., 2015).

Para a obtenção deste concentrado é realizada uma colheita de sangue do paciente para tubos (10mL) sem a presença de qualquer anticoagulante, sendo imediatamente colocados numa centrifugadora a 3,000rpm(800g)/10 min. Na ausência de anticoagulantes a ativação plaquetária e polimerização da fibrina são desencadeadas de imediato, através do contato com as paredes do tubo durante a centrifugação (RODRIGUES *et al.*, 2016).

Após a centrifugação não é utilizado qualquer ativador (cloreto de cálcio ou trombina) para ativar o PRF, ao contrário dos sistemas de produção de PRP. Tornam-se distintas três frações: no fundo do tubo estão concentrados os eritrócitos; a camada superficial constituída por PPP (plasma pobre em plaquetas); e a fração intermédia, um denso coágulo de PRF que pode ser usado clinicamente em forma de uma membrana, quando o mesmo for pressionado entre duas gazes (Figura anterior 2). A membrana de fibrina do PRF é mais elástica e consistente do que a obtida em alguns protocolos de PRP (MALHEIROS; TAVAREZ, 2016).

5 CONCLUSÃO

O uso de produtos derivados de sangue para selar feridas e estimular a cicatrização começou com o uso de adesivos de fibrina, constituídos de fibrinogênio concentrado (polimerização induzida por trombina e cálcio). Consequentemente, 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, podendo ser considerados como uma evolução das tecnologias de adesivos de fibrina utilizadas desde há muitos anos. Esta revisão conclui que os estudos sobre esta temática são contraditórios na medida em que assume ser necessária uma padronização destes concentrados para os resultados serem mais seguros e confiáveis. Os fatores econômicos e a falta de conhecimento são apontados como razões para resultados menos positivos em certos estudos, mas mesmo assim, já nos mostram uma excelente descoberta e avanço nas cirurgias de implante, e enxertos.

REFERÊNCIAS

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.

ALVES-REZENDE, Maria Cristina Rosifiniet al. Osseointegração de implantes instalados sem estabilidade primária: o papel dos materiais à base de fibrina e fosfato de cálcio. **Archives of Health Investigation**, v. 1, n. 1, 2012.

ANILKUMAR, K.; GEETHA, A.; UMASUDHAKAR; RAMAKRISHNAN, T.; VIJAYALAKSHMI, R.; PAMEELA, E. Platelet-rich-fibrin: A novel root coverage approach. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 13, n. 1, Jan-Abri./2009.

ARORA MS, RAMANAYAKE T, REN YF, ROMANOS GE. Platelet-rich plasma in sinus augmentation procedures: a systematic literature review: Part II. **ImplantDent**. 2010; 19 (2): 145-57.

AZEVEDO Maria Cristina Martins Pinheiro Sant'Ana de. **Aplicação do PRF em Medicina Dentária**. Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto. Mestrado Integrado em Medicina Dentária. Porto: s/n, 2014.

BARTH, Paulo Ricardo et al. O uso em Odontologia da rhBMP-2 para regeneração de defeitos ósseos: Revista da Literatura. **Revista da AcBO-ISSN 2316-7262**, v. 5, n. 1, 2016.

BUENO, Rodrigo Salbegoet al. BMPs em Implantodontia: uma revisão dos estudos clínicos. **ImplantNews**, v. 8, n. 2, p. 207-211, 2011.

CAMARGO, Fernanda Missio et al. Fibrinas ricas em plaquetas, uma alternativa para regeneração tecidual: revisão de literatura. **Revista Saúde Integrada**, v. 6, n. 11-12, p. 133-143, 2015.

CARDOSO, Michelle Lessa; LOPES, Sanzia Marreto. Fibrina rica em plaquetas e leucócitos (I-prf). **Diminuindo a morbidade em procedimentos de reconstruções teciduais orais**. Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal Fluminense/Campus Universitário de Nova Friburgo como Trabalho de Conclusão do Curso de graduação em Odontologia, v. 900, n. M617, p. 522.

CHOUKROUN, J.; DISS, A.; SIMONPIERI, A.; GIRARD, M-O.; SCHOEFFLER, C.; DOHAN, S. L.; DOHAN, A.; MOUHYI, J.; DOHAN, D. M. Platelet-rich fibrin (PRF): Platelet-rich fibrin (PRF): A second generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.101, p.56-60, 2006

CORREIA, Francisco et al. Levantamento do seio maxilar pela técnica da janela lateral: tipos enxertos. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, v. 53, n. 3, p. 190-196, 2012.

COSTA André Lins C. Corrêa da et al. Características dos agregados plaquetários e indicações da I-prf na cirurgia oral. **ImplantNews** 2012; 9 (4):519-26.

COSTA André Lins C. Corrêa da et al. Levantamento de seio maxilar com instalação simultânea de implante utilizando Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos como único biomaterial: avaliação tomográfica do ganho ósseo após seis meses. **ImplantNews**, 2013;10 (4): 428-36.

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.

DOHAN, DM.; CHOUKROUN J.; DISS A.; DOHAN SL.; DOHAN AJ.; MOUHYI J.; GOGLY B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod**, v. 101, p. 37-44, 2006.

DOHAN, D. M. E.; BIELECKI, T.; MISHRA, A.; BORZINI, P.; INCHINGOLO, F.; SAMMARTINO G.; RASMUSSEN, L.; EVERTS, P. 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**, South Korea: v. 13, n. 7, p. 1131-37, 2012.

EHRENFEST, D. M. D.; DEL CORSO, M.; DISS, A.; MOUHYI, J.; CHARRIER, J-B. ThreeDimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane. **JornalPeriodontol**, v. 81, n. 4, p. 546 – 555, Abri./2010.

FONSECA RJ, BARBER HD, MATHESON JD. **Oral and maxillofacial surgery**. 2 ed. St. Louis: SaundersElsevier, 2009.

GRANERO, Gustavo Dias; BORDINI, Paulo José. Considerações atuais sobre a utilização e a efetividade do plasma rico em plaquetas na odontologia. **Innov Implant J, BiomaterEsthet**. 2012/2013;7/8:70-81.

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.

KHAYAT, Alessandra Iamanouth de Farias et al. Aplicabilidade da fibrina rica em plaquetas em implantodontia. **Anais do V Congresso de Educação em Saúde da Amazônia (COESA)**, Universidade Federal do Pará – 8 a 11 de novembro de 2016.

KAKUDO, N.; MINAKATA, T.; MITSUI, T.; KUSHIDA, S.; NOTODIHARDJO, F. Z.; KUSUMOTO, K. Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. **PlastReconstr Surg**. 2008; 122 (5): 1352-60.

KARP, J.M.; SARRAF F.; SHOICHET M.S.; DAVIES JE. Fibrin-filled scaffolds for bone-tissue engineering: an in vivo study. **Jornal Biomed Mater Res**. v. 71, p. 162-71, 2004.

LACOSTE, E.; MARTINEAU L.; GAGNON G.; Platelet concentrates: effect of calcium and thrombin on endothelial cell proliferation and growth factor release. **Jornal Periodontol**. v. 74, p. 1498-507, 2003.

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.

MALHEIROS, Adriana Santos; TAVAREZ, Rudys Rodolfo De Jesus. Regeneração óssea na região posterior da maxila para instalação de implantes dentários. **Revista Cubana de Estomatología**, v. 53, n. 4, 2016.

MALLMANN, Fernando; LAGO, Pablo Eduardo Walker; DELLA BONA, Álvaro. Uso de fibrina rica em plaquetas (PRF) no tratamento de perfurações da membrana sinusal. **Fulldent. sci**, v. 5, n. 17, p. 59-66, 2014.

MARTINEZ-ZAPATA MJ, MARTÍ-CARVAJAL A, SOLÀ I, BOLIBAR I, ANGEL EXPÓSITO J, RODRIGUE L, et al. Efficacy and safety of the use of autologous plasma rich in platelets for tissue regeneration: a systematic review. **Transfusion**. 2009; 49 (1): 44-56.

MILEO, Giuliane Albuquerque; CARIELLO, Mauricio Pompeu. A influência do plasma rico em plaquetas na regeneração óssea e tecidual em prótese total fixa implanto-suportada. **Mostra Científica do Curso de Odontologia**, v. 1, n. 1, 2017.

MORAES, Luis Eduardo Benevides de; FERNANDES, Gustavo Vicentis de Oliveira; CALASANS-MAIA, Mônica Diuana; GRANJEIRO, José Mauro. Relevância da utilização do plasma rico em plaquetas associado ao Bio-Oss® em levantamento de seio maxilar: revisão sistemática. **Revista Fluminense de Odontologia**, ano XXII – n. 45 – janeiro / junho 2016.

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.

POLIT, D. F.; BECK, C. T.; HUNGLER, B. P. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem**: métodos, avaliação e utilização. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

PORFÍRIOI, Gustavo Martiniano; COSTAII, Isabela Hercilia; RIERAIII, Rachel. Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre o uso de plasma rico em plaquetas. **Revista Diagnóstico e Tratamento**, volume 20, edição 3, p. 112, 2015.

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.

REGO, Luis André Ferreira Lopes. **Plasma rico em plaquetas na Implantologia**. 2014. Tese de Doutorado. [sn].

RODRIGUES, Gabriel et al. Fibrinas ricas em plaquetas, uma alternativa para regeneração tecidual: revisão de literatura. **Journal of Oral Investigations**, v. 4, n. 2, p. 57-62, 2016.

SÁ, Cárin Alves de Sousa. **Fibrina rica em plaquetas e leucócitos e a sua influência na reabilitação em implantologia**. 2013. Tese de Doutorado. [sn].

SILVA, Ana Luísa Azevedo. **A aplicação de plasma rico em plaquetas na regeneração dos tecidos periodontais**. 2016. Tese de Doutorado.

TSAY, R.C.; VO J.; BURKE, A.; EISIG, S.B.; LU H.H.; LANDESBURG R.; Differential growth factor retention by platelet-rich plasma composites. **Jornal Oral Maxillofacial Surg.** v. 63, p. 521-8, 2005.

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.