

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Jéssica Cristina De Souza Almeida

PRINCÍPIOS BIOLÓGICOS DO PRF

São Paulo
2019

Jéssica Cristina De Souza Almeida

PRINCÍPIOS BIOLÓGICOS DO PRF

Monografia apresentada ao Programa de Pós Graduação da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE como requisito parcial a obtenção do título de especialista em Implantodontia.

Orientador: Prof. Dr. Dário Paterno Junior.

São Paulo
2019

Cristina de Souza Almeida, Jéssica.

Princípios Biológicos do PRF/ Jéssica Cristina de Souza Almeida, 2019.

38 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Prof.Dr. Dario Paterno

Monografia (Especialização em Implantodontia) – Faculdade Sete Lagoas.
FACSETE, São Paulo, 2019.

1.PRF 2.Biomateriais 3.Regeneração óssea

Monografia intitulada “**Princípios Biológicos do PRF**” de autoria da aluna Jéssica Cristina De Souza Almeida.

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

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

São Paulo, ___ de ___ de _____

RESUMO

A reabilitação dentária por meio de implantes apresenta requisitos morfológicos mínimos do osso alveolar. Portanto os Biomateriais que serão utilizados nas variadas técnicas de enxertia óssea devem possuir características diferentes, podendo ser Osteoindutores e Osteocondutores. É fundamental ter profundo conhecimento desses fatores para se realizar a reabilitação funcional e estética por meio de Implantes Osteointegráveis. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura descrevendo os princípios biológicos do PRF, a obtenção dessa membrana e seus resultados na odontologia moderna.

Palavras-chave: PRF; Biomateriais; Regeneração óssea.

ABSTRACT

Dental rehabilitation through implants presents minimal morphological requirements of the alveolar bone. Therefore the Biomaterials that will be used in the various techniques of bone grafting must have different characteristics, being Osteoinductors and Osteoconductors. It is essential to have deep knowledge of these factors to perform the functional and aesthetic rehabilitation through Osteointegrative implants. Therefore, the objective of the present study was to perform a literature review describing the biological principles of PRF, the obtaining of this membrane and its results in modern dentistry.

Key words: PRF; Biomaterials; Bone regeneration.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Diagrama representativo dos tipos de células, componentes da matriz extracelular e moléculas bioativas encontradas na PRF	15
Figura 2 – Diagrama clínico de regeneração de defeitos com PRF: lesões iniciais e recessões de tecido mole foram regeneradas com sucesso após a aplicação com PRF	15
Figura 3 – i-PRF obtido após a centrifugação	16
Figura 4 – i-PRF misturado com enxerto ósseo	16
Figura 5 – A: aparência de PRF. B: PRF com estrutura gelatinosa translúcida e superfície lisa, durável e elástica. C: membrana de PRF	18
Figura 6 – A cicatrização na presença de PRF (b) demonstra aumento na quantidade de fatores de crescimento, aprisionamento de células-tronco, mitogênese, angiogênese e pré-osteoblastos em comparação àqueles sem PRF (a), levando ao aumento da cicatrização de feridas	20
Quadro 1 – Vantagens da cirurgia em tempo único	21
Figura 7 – Formação de PRF	23
Figura 8 - Processo de extração dentária minimamente invasiva e a aplicação de PRF	24
Figura 9 - 1: PRF obtido após centrifugação; 2 - membrana de PRF; 3 - membrana de PRF colocada no local da cirurgia; 4 - Prótese final	25
Figura 10 - Uso de PRF e enxerto alógeno durante cirurgia de aumento ósseo horizontal	27

LISTA DE ABREVIATURAS

PRF – Fibrina Rica em Plaquetas

L-PRF – Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos

A-PRF – PRF avançado

i-PRF – PRF injetável

TGF- β - Fator de crescimento b

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

PDGFs - Fatores de crescimento derivados de plaquetas

DBM - Matriz óssea desmineralizada

PRP - Plasma rico em plaquetas

RBC - *Red Blood Cells*

PPP - *Platelet Poor Plasma*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	PROPOSIÇÃO	13
3	REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1	Formas de apresentação do PRF	16
3.2	PRF em Implantodontia	17
3.2.1	Osseointegração	18
3.2.2	Preenchimento de <i>gap</i>	19
3.2.3	Protocolo de carga imediata	20
3.3	Obtenção do PRF	23
4	DISCUSSÃO	28
5	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

A extração de um dente é um procedimento traumático, muitas vezes resultando na perda imediata de osso alveolar e tecidos moles. Comentam Caplanis et al., (2005) que a complexa cascata de eventos bioquímicos e histológicos que ocorre durante o processo de cicatrização das feridas faz com que ocorram alterações fisiológicas do rebordo alveolar.

O ganho de longevidade implica em melhoria e/ou manutenção da qualidade de vida do idoso e inevitavelmente o sorriso, a apresentação pessoal e a capacidade mastigatória passam a fazer parte das exigências na terceira idade. Assim, quanto mais longa é a vida média da população, mais importante se torna o conceito de qualidade de vida e a saúde bucal tem papel relevante nesse contexto.

Estudos epidemiológicos têm evidenciado que a demanda por tratamento protético reabilitador irá aumentar, considerando o aumento populacional, maior expectativa de vida e envelhecimento da população. Comenta Muller et al. (2008) que, após a apresentação dos implantes osseointegráveis à comunidade científica, tal técnica foi utilizada com resultados satisfatórios na reabilitação de pacientes edêntulos. Desse modo, a eficiência da técnica de implantes osseointegráveis estimulou novos estudos com a intenção de melhorar o protocolo original.

Segundo Joos e Mayer et al. (2006), a implantodontia é citada como o ápice na modernidade quando a questão discutida é reabilitação oral. Porém, para que se alcance um alto índice de sucesso é necessária uma anamnese criteriosa do estado de saúde do paciente. Assim, é de extrema importância que se realizem exames adequados do candidato a receber os implantes. Além disso, é necessário que o profissional possua um amplo conhecimento na área e compreenda conceitos essenciais para a implantodontia, como a osseointegração.

O fenômeno da osseointegração foi definido como a conexão funcional e estrutural direta entre o tecido ósseo vivo e organizado com a superfície de um implante sob carga funcional. Esta proposta resultou de 15 anos de estudos clínicos e estabeleceu uma nova era na odontologia. A criação de protocolos rígidos visando a reabilitação de maxilares edêntulos com previsibilidade e elevado índice de sucesso. Assim, inicialmente, os implantes orais foram desenvolvidos para pacientes totalmente edêntulos visando à substituição da prótese total removível por outra fixa

visando a melhoria da retenção e da estabilidade de dentaduras completas (JOOS e MEYER, 2006).

O restabelecimento da estética e da função oral com a prótese implanto-suportada requer manipulação óssea substancial, e a resposta biomecânica à função alterada e às cargas aplicadas depende do estado metabólico do paciente. Desse modo, alguns fatores sistêmicos podem afetar a taxa de sobrevivência dos implantes e dentre esses destacaram a osteoporose, doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus*, hipotireoidismo e o hábito de fumar que parecem aumentar as complicações dos implantes, diminuindo a taxa de longevidade, principalmente quando associadas com osso de baixa qualidade. Estudos estabelecem que a perda dentária em grupos osteoporóticos é de duas a quatro vezes maior que no grupo sem osteoporose que torna a mandíbula mais sujeita à reabsorção óssea alveolar (MOMBELLI e CIONCA, 2006).

A reabsorção do processo alveolar é decorrente de vários fatores, tais como, doença periodontal, fratura radicular, traumatismo, parafunção, terapia ortodôntica, má adaptação protética, apicetomia, extrusão dentária e principalmente a exodontia. Após a perda do elemento dentário ocorre uma diminuição do processo alveolar tanto em altura como em espessura, e essa taxa de reabsorção óssea é elevada no primeiro ano. Nos anos seguintes, há uma diminuição dessa taxa de reabsorção, mas o processo de perda é contínuo no osso residual. Fatores sistêmicos como, idade, sexo, desequilíbrio hormonal, metabolismo e inflamação também podem influenciar no processo de reabsorção alveolar (MISCH, 2008).

Desse modo, tendo em vista a ampla demanda de reabilitação protética entre pessoas de faixa etária mais avançada, na qual há maior incidência de fatores sistêmicos que podem influenciar negativamente na sobrevivência dos implantes e no processo de reabsorção óssea, o gerenciamento de defeitos ósseos é muito importante em implantodontia. Em grandes defeitos ósseos, o alto potencial de regeneração do tecido ósseo pode não estar presente. As células do tecido conjuntivo circunjacente invadem rapidamente o defeito (MISCH, 2008).

Essas células caracterizam-se pela produção, através de sua matriz extracelular, de substâncias inibidoras da proliferação das células osteoprogenitoras e por maior velocidade de proliferação quando em comparação com as células ósseas. Sendo assim o reparo de grandes defeitos nos ossos maxilares podem ser

favorecidos através da utilização de técnicas cirúrgicas de enxertia específicas (MISCH, 2008).

Um biomaterial que tem oferecido resultados promissores para o gerenciamento de defeitos teciduais é a Fibrina Rica em Plaquetas. O PRF é um concentrado de plaquetas sobre uma membrana de fibrina com alto potencial de reparação de feridas. A membrana é obtida utilizando sangue autólogo, sem adição de fatores externos. Para obtenção do PRF, coleta-se o sangue do paciente instantes antes da realização do procedimento: 10 ml de sangue são coletados e inseridos em um tubo de ensaio de vidro, sem anticoagulante, e este é levado à centrifuga convencional a 3000 rpm por 10 minutos (VASCONCELLOS et al., 2008)

Em cirurgias de implantes é muito importante a manutenção dos tecidos periimplantares. Segundo Dohan et al., (2010), outro fator importante nesse caso é a quantidade de mucosa ceratinizada para fazer uma boa proteção do local. Com um tecido fino, após a reabilitação protética podem ocorrer deiscências no tecido periimplantar, comprometendo a estética e o implante. A implantação de PRF tem uma boa indicação em casos de pequena zona de mucosa ceratinizada. A membrana de PRF atua como uma barreira biológica, protegendo o implante, o enxerto e fornecendo fatores de crescimento de células endoteliais e epiteliais, o que estimula a neoangiogênese.

A compreensão do processo de reparação tecidual ressalta a relevância do PRF para a terapia regenerativa. O processo de reparação tecidual tem sido dividido em três estágios básicos, inflamatório, fibroblástico e remodelador que, embora não mutuamente exclusivos, participam dessa sequência. A fase vascular é caracterizada pelo desenvolvimento da hemostasia (constituição de uma matriz de fibrina cicatricial) e a implantação de um nódulo leucocitário (chegada de células inflamatórias ao local lesionado). Finalmente, todos os processos hemostáticos resultam na coagulação ao longo da ferida vascular e na formação de um coágulo de fibrina (ISAAC et al., 2010).

Os neutrófilos, monócitos/ macrófagos, os linfócitos, plasmócitos e plaquetas estão ativos nos locais de inflamação e secretam citocinas e FC. Esses mediadores químicos participam no recrutamento fibroblástico, induzem a proliferação e estimulam a atividade biossintética, levando à secreção de proteases (matriz de metaloproteases, plasmina) como também na neossíntese das macromoléculas matriciais (ISAAC et al., 2010).

A fibrina é o produto final de uma série de reações enzimáticas que envolvem fatores de coagulação, co-fatores não enzimáticos, cálcio e fosfolípidos derivados de membrana, principalmente de plaquetas. O papel principal da fibrina na reparação de feridas é a hemostasia, mas a fibrina também proporciona uma matriz para a migração de fibroblastos e de células endoteliais que estão envolvidos na angiogênese e responsáveis pela remodelação do novo tecido (SILVERTHORN, 2010).

A remodelação do colágeno inicia-se na formação do tecido de granulação. Nesta fase ocorrem a regressão endotelial e a diminuição de todos os elementos celulares, inclusive as células inflamatórias. A maturação da ferida tem início durante a terceira semana e caracteriza-se por um aumento da resistência, sem aumento na quantidade de colágeno. Há um equilíbrio de produção e destruição das fibras de colágeno neste período, por ação da colagenase. O aumento da resistência deve-se à remodelagem das fibras de colágeno, com aumento das ligações transversas e melhor alinhamento do colágeno, ao longo das linhas de tensão (HUPP et al., 2011).

O processo final, que começa próximo do final da fibroplastia e continua durante as fases precoces da remodelação, é a contração da ferida. Na maioria dos casos, a contração da ferida tem ação benéfica na sua reparação. Durante a contração da ferida, as suas bordas migram em direção umas das outras. A fase de remodelação dura toda a vida da ferida, embora o aumento da força tênsil se estabilize (HUPP et al., 2011).

Sendo assim, constatamos que o desenvolvimento de aditivos cirúrgicos bioativos para regular a inflamação e aumentar a velocidade do processo de cicatrização é um dos grandes desafios da pesquisa clínica (BORIE et al 2015).

No entanto este procedimento realizado para aumento de volume ósseo é baseado em importantes aspectos biológicos da regeneração óssea.

O conhecimento profundo destes princípios biológicos é essencial para que o cirurgião-dentista possa proporcionar ao seu paciente os resultados finais satisfatórios nas reconstruções ósseas e reabilitações orais.

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo desse trabalho foi fazer uma revisão de literatura sobre fibrinas ricas em plaquetas sua aplicação na odontologia e regeneração tecidual, evidenciar suas indicações e buscar evidências de benefícios na formação tecidual e óssea. Para isso, foi realizado um levantamento bibliográfico dos artigos publicados entre 1985 e 2018.

Os artigos selecionados para a realização desta revisão de literatura foram pesquisados nas bases de dados PubMed/Medline, Bireme, e BBO. Ao total foram analisados 20 artigos sendo selecionados 15 deles.

3 REVISÃO DE LITERATURA

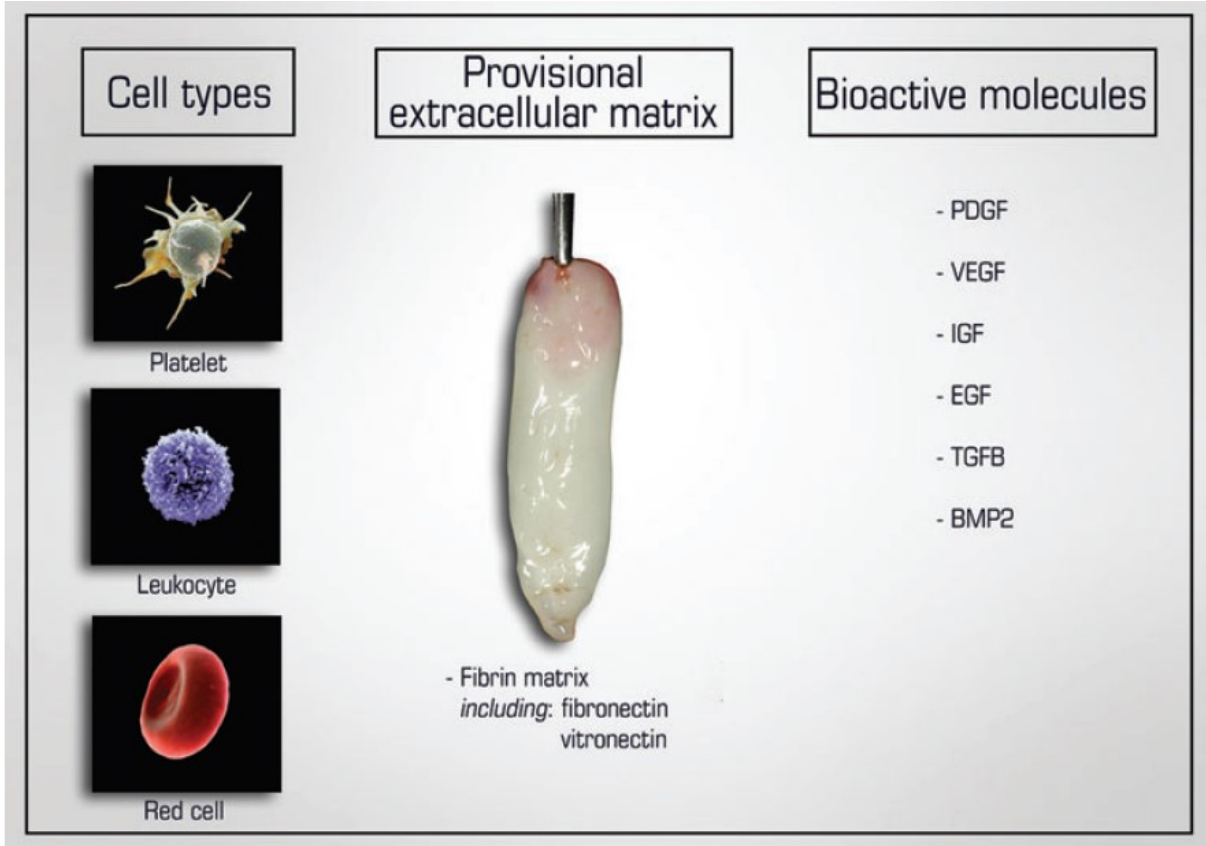
A cicatrização de feridas é um conceito central nas ciências cirúrgicas regenerativas. E ocorre como resultado da interação complexa entre várias células e sinalização de moléculas. As células participantes incluem células epiteliais, osteoblastos, e fibroblastos e os sinais são aqueles liberados das plaquetas do sangue “coágulo” incluindo várias citocinas e fatores de crescimento (ISAAC et al., 2010).

A compreensão do processo de cicatrização ainda é incompleta, mas é bem conhecido que as plaquetas desempenham um papel importante em ambos os processos de hemostasia e cicatrização de feridas. O potencial regenerativo das plaquetas foi introduzido na década de 70, quando se observou que elas contêm fatores de crescimento responsáveis pelo aumento da produção de colágeno, mitose celular, crescimento de vasos sanguíneos, recrutamento de outras células que migram para o local da lesão e indução de diferenciação celular, entre outros (BORIE et al 2015).

O crescente campo multidisciplinar da engenharia de tecidos tem como objetivo regenerar, melhorar ou substituir os tecidos danificados ou ausentes por uma variedade de condições causadas por trauma, doença e velhice. A área de pesquisa que ganhou grande notoriedade nos últimos anos é a da fibrina rica em plaquetas (PRF), que tem sido utilizada em uma ampla variedade de campos médicos para a regeneração de tecidos moles. (MIRON et al 2017).

O PRF é um concentrado plaquetário de segunda geração, desenvolvido pelo médico francês Choukroun em 2001. É uma matriz cicatricial autóloga para uso em cirurgias orais e maxilofaciais. Entretanto, sua aplicabilidade não se restringe apenas à odontologia, sendo utilizado também na medicina em cirurgias ortopédicas e plásticas. O PRF pode ser um bom adjuvante no processo de cicatrização na implantodontia, pois possui uma matriz de fibrina composta por citocinas plaquetárias, fatores de crescimento e células que são liberadas até 28 dias após o procedimento, podendo servir também como uma membrana reabsorvível (figura 1 e 2) (YERKE et al., 2017).

Figura 1 – Diagrama representativo dos tipos de células, componentes da matriz extracelular e moléculas bioativas encontradas na PRF



Fonte: Miron et al. (2017)

Figura 2 – Diagrama clínico de regeneração de defeitos com PRF: lesões iniciais e recessões de tecido mole foram regeneradas com sucesso após a aplicação com PRF



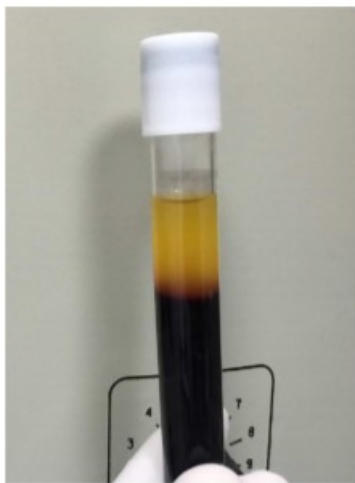
Fonte: Miron et al. (2017)

3.1 Formas de apresentação do PRF

O PRF possui algumas formas diferentes de apresentação, o principal e mais utilizado é a membrana de PRF de Choukroun, também conhecido como LPRF. Outra forma é o A-PRF (PRF avançado), que parece ser um provedor ideal de células autólogas (especialmente neutrófilos e macrófagos), permitindo a estimulação mútua, criando assim uma relação sinérgica no interesse da regeneração tecidual (GHANAATI et al., 2014).

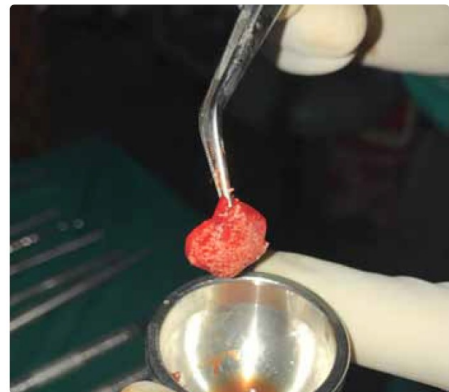
Mais recentemente a forma líquida de PRF foi apresentada, o i-PRF possibilita a incorporação do enxerto ósseo sem o uso de anticoagulantes ou de outros aditivos, formando assim, um “bife para enxertia óssea” bem aglutinado (figura 3 e 4) (MOURÃO et al., 2015)

Figura 3 – i-PRF obtido após a centrifugação



Fonte: Mourão et al. (2015)

Figura 4 – i-PRF misturado com enxerto ósseo



Fonte: Shah et al. (2017)

O PRF é um importante reservatório de numerosos fatores de crescimento cujo objetivo é promover a angiogênese, com o fator de crescimento b (TGF- β) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). E ainda há grandes quantidades de fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGFs), que agem como regulador essencial para a produção de colágeno e migração celular mesenquimal e proliferação (CANELLAS et al. 2018).

O L-PRF também tem sido amplamente utilizado em procedimentos de implantodontia em um esforço para melhorar e acelerar a cicatrização de tecidos como o coágulo (DRAGONAS et al. 2018).

3.2 PRF em implantodontia

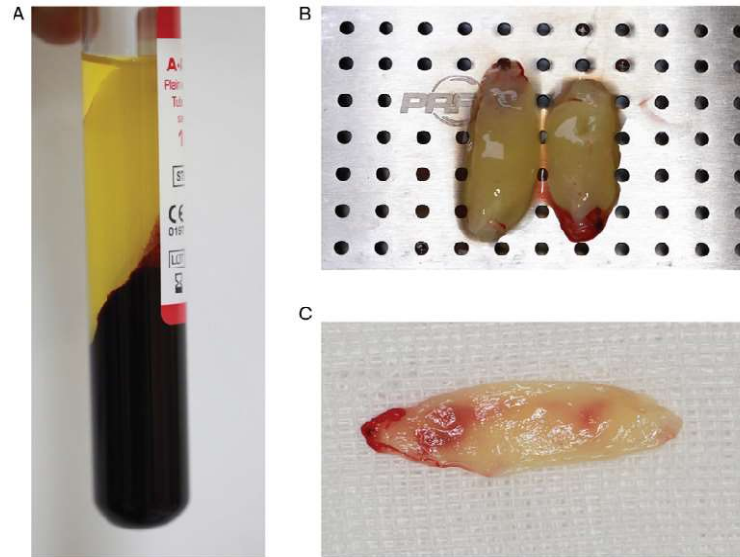
Os agregados plaquetários como o Plasma Rico em Plaquetas e a Fibrina Rica em Plaquetas atraem células mesenquimatosas indiferenciadas para o local lesionado e facilitam a angiogênese, a quimiotaxia e a proliferação celular. Os fatores de crescimento também controlam a síntese e a degradação das proteínas da matriz extracelular, aumentam a osteogênese e aceleram potencialmente a cicatrização peri-implantar e a osteointegração (FONTANA et al., 2004; ANITUA et al., 2006; CHOUKROUN et al., 2006)

De acordo com Choukroun et al., (2006), muitas vezes é necessário o uso de biomateriais para auxiliar na regeneração e manutenção dos tecidos peri-implantares. Neste caso, podem ser utilizados membranas, enxertos autógenos, homólogos e xenógenos. O uso do PRF pode ser associado a enxertos ósseos para obter maior previsibilidade na regeneração óssea guiada. A membrana de PRF, por apresentar uma característica gelatinosa, favorece a adaptação do coágulo atuando como um calabouço para as células.

Na Odontologia e principalmente na implantodontia, O L-PRF é utilizado em levantamentos de seio maxilar, como membrana, material de preenchimento e no tratamento das perfurações da membrana de Schneider; e também um coadjuvante na regeneração óssea guiada, no ganho horizontal e/ou vertical podendo ser utilizado puro ou em associação a outros biomateriais; tratamento de peri-implantite; preenchimento de alvéolo pós-exodontia, podendo inclusive ser suturado nas bordas do retalho; manutenção do volume ósseo em implantes imediatos; aumento de tecido mole e recobrimento de implantes. É uma terapia que tem se mostrado promissora, mas que necessita de mais estudos clínicos longitudinais de acompanhamento (DOHAN et al., 2012).

O PRP e o PRF são concentrados autólogos de plaquetas preparados a partir do próprio sangue do paciente. O PRF é um biomaterial natural baseado em fibrina, de segunda geração, feito a partir de uma coleta de sangue livre de anticoagulantes sem modificação bioquímica artificial, obtendo assim fibrina enriquecida por plaquetas e fatores de crescimento (LAURITANO et al., 2013). O PRF de Choukroun é uma matriz, na qual citocinas e células estão presas e são liberadas após um curto período e podem servir como uma membrana reabsorvível (NAIK et al., 2013).

Figura 5 – A: aparência de PRF. B: PRF com estrutura gelatinosa translúcida e superfície lisa, durável e elástica. C: membrana de PRF.



Fonte: Zhang et al. (2018)

Devido à sua estrutura fibrosa, o PRF retém um número maior de citocinas e fatores de crescimento em um ambiente tridimensional. No tecido, o PRF se dissolve mais lentamente que o plasma rico em plaquetas - PRP, formando uma fibrina sólida e uma matriz lentamente remodelada no estilo de um coágulo sanguíneo natural (figura 5). As plaquetas e citocinas são então efetivamente retidas e liberadas gradualmente ao longo do tempo. O PRF permite uma liberação lenta contínua de fatores de crescimento e citocinas em um período de 10 dias, em contraste com o PRP que liberara a maioria dos seus fatores de crescimento no primeiro dia (MIRON 2017).

3.2.1 Osseointegração

A osseointegração dos implantes dentários é fundamental para o sucesso e a estabilidade a longo prazo. Várias estratégias têm sido utilizadas para acelerar o tempo necessário para a osseointegração sem comprometer os resultados mecânicos e a integração dos tecidos (BRÄNEMARK et al., 1997; GERMANIER et al., 2006).

As preparações à base de plaquetas do próprio sangue do paciente fornecem uma alternativa barata aos materiais bioativos comercialmente disponíveis. As plaquetas ativadas segregam uma ampla gama de proteínas e fatores de crescimento, que desempenham papéis fundamentais na cicatrização óssea (ANITUA, 2006; CHOUKROUN et al., 2006; ANITUA et al., 2009).

Uma boa saúde dos tecidos periodontais é um fator muito importante para a osteointegração, pois evita infecções causadas por bactérias presentes nas bolsas ao redor dos dentes naturais, assegurando excelentes resultados dos tecidos em contato com o implante. A mucosa periimplantar também é semelhante à periodontal e apresenta-se constituída de epitélio bucal ceratinizado, epitélio sulcular, epitélio juncional e uma zona de tecido conjuntivo formada por fibras colágenas periimplantares ancoradas na crista óssea marginal e dispostas paralelas à superfície do implante. Mesmo sendo semelhantes a resistência à infecção é maior no tecido gengival quando comparada a mucosa periimplantar (SANTOS; MIRANDA; MONTEIRO, 2011).

Conforme Rocha (2013), alguns fatores são reconhecidos como fundamentais para a obtenção e manutenção da osseointegração, definidos como “triângulo de sucesso de Massler”, e estão relacionados ao paciente ou hospedeiro, ao sistema de implantes e à equipe de profissionais. Estes três aspectos estão intimamente relacionados e o grau de harmonia entre eles é que será determinante no resultado positivo ou negativo do tratamento com implantes osseointegrados. A técnica de osseointegração apresenta resultados previsíveis, reproduzíveis e estáveis ao longo do tempo, com níveis de sucesso próximos dos 90%, considerando todos os tipos de tratamento com os implantes osseointegrados. Os implantes osseointegrados fizeram uma revolução nas técnicas de reabilitação de pacientes parcial ou totalmente desdentados.

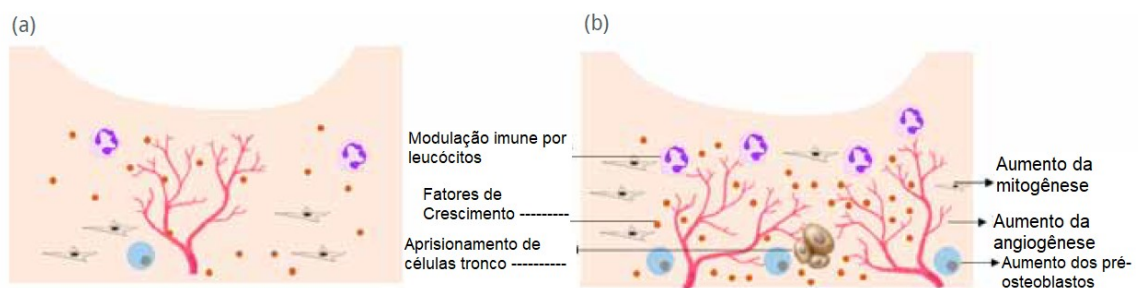
3.2.2 Preenchimento de gap

A indicação do preenchimento do *gap* entre o implante e a parede óssea vestibular é muito discutido na literatura. Segundo Hämmerle, Chen e Wilson (2004), quando existe um defeito horizontal menor que 2mm é esperado uma cicatrização óssea espontânea e osseointegração dos implantes. Entretanto em sítios onde o defeito é maior que 2mm deve se utilizar técnicas de regeneração óssea guiada.

Outro aspecto bastante discutido na literatura é o tamanho do *gap* em relação ao uso ou não de biomateriais para a realização de regeneração tecidual guiada. Foi demonstrado que um *gap* marginal, que ocorre entre o tecido ósseo e a superfície do implante após uma extração e a colocação imediata, pode cicatrizar com a formação de novo osso e resolução do defeito (figura 6) (BOTTICELLI ET AL., 2004).

Outros autores sugerem o preenchimento do *gap* quando este for menor que 3mm sendo o material utilizado o enxerto ósseo xenógeno mineral bovino liofilizado (Bio-oss) (BUSER, 2010; LEE et al., 2012).

Figura 6 – A cicatrização na presença de PRF (b) demonstra aumento na quantidade de fatores de crescimento, aprisionamento de células-tronco, mitogênese, angiogênese e pré-osteoblastos em comparação àqueles sem PRF (a), levando ao aumento da cicatrização de feridas



Fonte: Adaptado de Shah et al. (2017)

Mais recentemente discute o emprego do enxerto ósseo em todos os tamanhos do *gap* visto que a reabsorção e remodelamento ósseo ocorrem tanto externa como internamente (JOLY et al., 2010; KAN et al., 2011; TSUDA et al., 2011; CHU et al., 2012).

3.2.3 Carga imediata

Afirma Misch (2000) que, com o crescente desenvolvimento tecnológico da implantodontia contemporânea pode-se alcançar uma arquitetura gengival estética que satisfaça os objetivos do profissional dentro do planejado e, também, o resultado esperado pelo paciente que é submetido a esse tipo de tratamento.

Atualmente, a osseointegração viabiliza a reabilitação total e parcial, com próteses fixas e removíveis. O uso de avançadas técnicas cirúrgicas reconstrutoras prévias e/ou associadas à instalação dos implantes tem permitido a reabilitação com implantes em rebordos atróficos. A carga imediata e os recursos de estética aplicados à implantodontia têm proporcionado reabilitações sobre implantes com excelentes resultados associados a uma estética semelhante aos elementos naturais.

Inicialmente, o protocolo de carga imediata era aplicado apenas na reabilitação de mandíbulas totalmente edêntulas. Em seguida iniciou-se sua aplicação nas maxilas, a despeito da complicação anatômica, Pois este osso geralmente menos denso e está envolvido com a fonética e a estética (FRANCISCHONE et. al., 2006).

De acordo com Almeida (2008) e Andrade (2009) existem diversos motivos que levam a eleger a cirurgia de um único tempo:

Quadro 1 – Vantagens da cirurgia em tempo único	
Diminuição do sofrimento do paciente	Não há a necessidade de vários reembasamentos da prótese
Rapidez da conclusão, diminuindo a tensão	Conforto imediato na mastigação
Alta satisfação e alegria do paciente	Melhora considerável na estética

Oncu e Alaaddinoglu (2015) realizaram um estudo com o objetivo de comparar a estabilidade dos implantes dentários inseridos em um protocolo cirúrgico com ou sem aplicação de PRF. No estudo, 20 pacientes saudáveis com osso alveolar adequado foram incluídos. Um mínimo de dois implantes cônicos foram colocados em cada paciente. O PRF que foi preparado no pré-operatório, foi colocado aleatoriamente em um dos soquetes (grupo experimental). A porção de plasma acelular de PRF foi utilizada para molhar o implante colocado no soquete revestido com PRF. As medidas de frequência de ressonância foram feitas logo após a colocação dos implantes, e depois de 1 semana e 1 mês. Nos resultados, os quocientes médios de estabilidade do implante (ISQs), dos implantes do grupo experimental foram de $69,3 \pm 10,5$ e os ISQs médios para os implantes do grupo controle foram de $64,5 \pm 12,2$ no final da primeira semana. Os ISQs médios após 1 mês foram de $77,1 \pm 7,1$ para o grupo experimental e $70,5 \pm 7,7$ para o grupo

controle. Como conclusão do estudo, a aplicação de PRF aumentou a estabilidade do implante durante o período de cicatrização precoce, como foi evidenciado pelos maiores valores de ISQ. A aplicação simples deste material parece proporcionar uma osseointegração mais rápida.

Conforme Önc et al., (2016), quando associada às membranas de PRF nessa técnica cirúrgica, a coroa protética protege a membrana em uma posição estável.

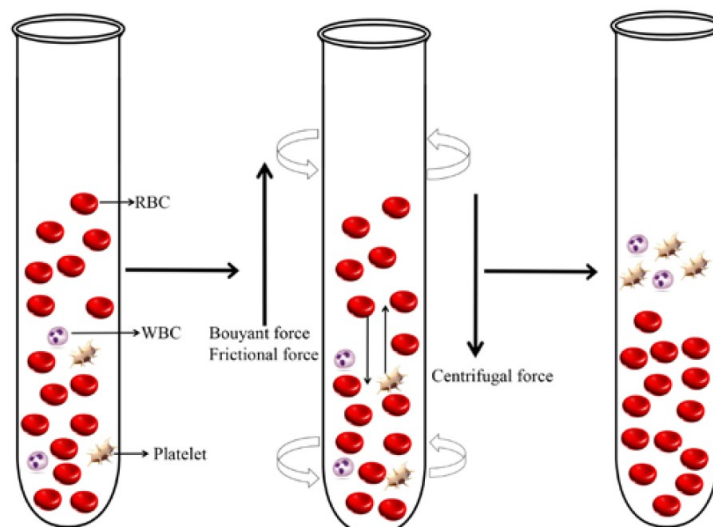
Conforme Rajaram et al., (2017), as principais vantagens de implantes imediatos são a diminuição no tempo de tratamento, manutenção das paredes alveolares, diminuição de custos devido a menos episódios cirúrgicos e a preservação de tecidos moles e duros. Os autores analisaram a técnica cirúrgica que incorpora aplicação de fibrina rica em plaquetas na instalação de implante imediato em região anterior. Foi realizado o procedimento em uma paciente do sexo feminino, 40 anos, em que o histórico revelou que a paciente teve fratura do elemento 22. Quatro meses após o tratamento endodôntico, houve infecção periapical recorrente. O tratamento proposto foi a extração do elemento e instalação de implante imediato. Foi realizada extração, debridamento do alvéolo, remoção dos tecidos de granulação e instalação do implante (4,2 mm x 10 mm) obtendo estabilidade primária. O espaço entre o implante e a parede óssea foi preenchido com enxerto ósseo associado à PRF. Os coágulos de fibrina rica em plaquetas foram utilizados de duas maneiras, sendo que partes do material obtido foram misturadas com matriz óssea desmineralizada (DBM) e material de aloenxerto. A mistura homogênea obtida foi introduzida no espaço entre a superfície do implante e o alvéolo de extração. A outra parte foi direcionada à confecção de membranas de fibrina resistentes, posicionadas sobre a superfície do implante antes do fechamento da ferida. O acompanhamento 6 meses após a cirurgia, demonstrou clinicamente, saúde peri-implantar dos tecidos e o implante osseointegrado. O tecido mole peri-implantar apresentava-se clinicamente saudável, sem sinais de complicações como infecção peri-implantar ou recessão na mucosa, e uma estética geral agradável no resultado do tratamento. Nesse estudo foi constatada a amplificação dos derivados de plaquetas e fatores de crescimento, como boas ferramentas para aumentar a taxa e qualidade da formação óssea.

3.3 Obtenção do PRF

O potencial de cicatrização dos fatores de crescimento plaquetários tem gerado interesse no uso de Fibrina rica em plaquetas (PRF) que pertence a uma nova geração de concentrados de plaquetas. A membrana de Fibrina Rica em Plaquetas promove uma favorável arquitetura fisiológica para apoiar o processo de cicatrização (DOHAN et al 2006).

Fibrinas ricas em plaquetas foram desenvolvidas na França para uso específico em cirurgia oral e maxilo-facial. Esta técnica não exige anticoagulante, ou trombina (ou qualquer outro agente de geleificação). É o sangue centrifugado sem qualquer adição, o qual torna possível evitar todas as restrições da lei francesa relacionada ao reimplante de um produto derivado do sangue. O protocolo PRF consiste de uma amostra de sangue processada sem anticoagulante em tubos de 10 ml que são imediatamente centrifugadas a 3000 rpm (aproximadamente 400g) por 10 minutos. A ausência de anticoagulante implica a ativação em poucos minutos, da maioria das plaquetas da amostra de sangue em contato com as paredes do tubo e liberação da cascata de coagulação. O fibrinogênio é inicialmente concentrado na parte alta do tubo, antes da trombina circulante transforma em fibrina. Um coágulo de fibrina é então obtido no meio do tubo, entre os glóbulos vermelhos da parte inferior e de plasma acelular na parte superior (DOHAN et al 2006).

Figura 7 – Formação de PRF



Fonte: Shah et al. (2017)

O sangue venoso do paciente é retirado antes da cirurgia e centrifugado a 3000 rpm durante 10 min sem anticoagulante num vacutainer de 10 ml (TATULLO et al., 2012). Após a centrifugação, deposita-se em três camadas, o plasma acelular superior de cor de palha, a porção média contendo o coágulo de fibrina e a parte inferior de cor vermelha contendo glóbulos vermelhos (figura 7). A camada superior é removida e a porção média é recolhida, 2 mm abaixo para a linha divisória inferior, que é o PRF. O mecanismo aqui envolvido é o fibrinogênio concentrado na parte superior do tubo que se combina com a trombina circulante quando centrifugado para formar fibrina. Depois disto, um coágulo de fibrina é formado no meio entre plasma acelular e os corpúsculos vermelhos. A parte média é que as plaquetas são aprisionadas maciçamente em malhas de fibrina. O sucesso desta técnica depende inteiramente do intervalo de tempo entre a coleta de sangue e sua transferência para centrifugação, e deve ser feito em menos tempo (KUMAR et al., 2016).

O PRF parece um gel autólogo de fibrina com propriedades cicatriciais, um novo conceito de concentrado de plaquetas. Seu protocolo de produção faz tentativas para acumular as plaquetas e liberar citocinas em um coágulo de fibrina (KUMAR et al., 2016).

O fibrinogênio é o substrato final de todas as reações de coagulação. Sendo uma proteína solúvel, o fibrinogênio é transformado em fibrina insolúvel pela trombina, enquanto o gel de fibrina polimerizada constitui a primeira matriz cicatricial da ferida local. A fibrina é a forma ativada de uma molécula plasmática chamada fibrinogênio (MOESSON et al 2001).

Esta molécula fibrilar solúvel massivamente presente tanto no plasma e nas plaquetas desempenha um papel determinante na agregação plaquetária durante a hemostase. Ela é capaz de consolidar o agrupamento inicial de plaquetas, constituindo, assim, uma barreira de proteção ao longo de violações vasculares durante a coagulação (figura 8 e 9) (CLARK, 2001).

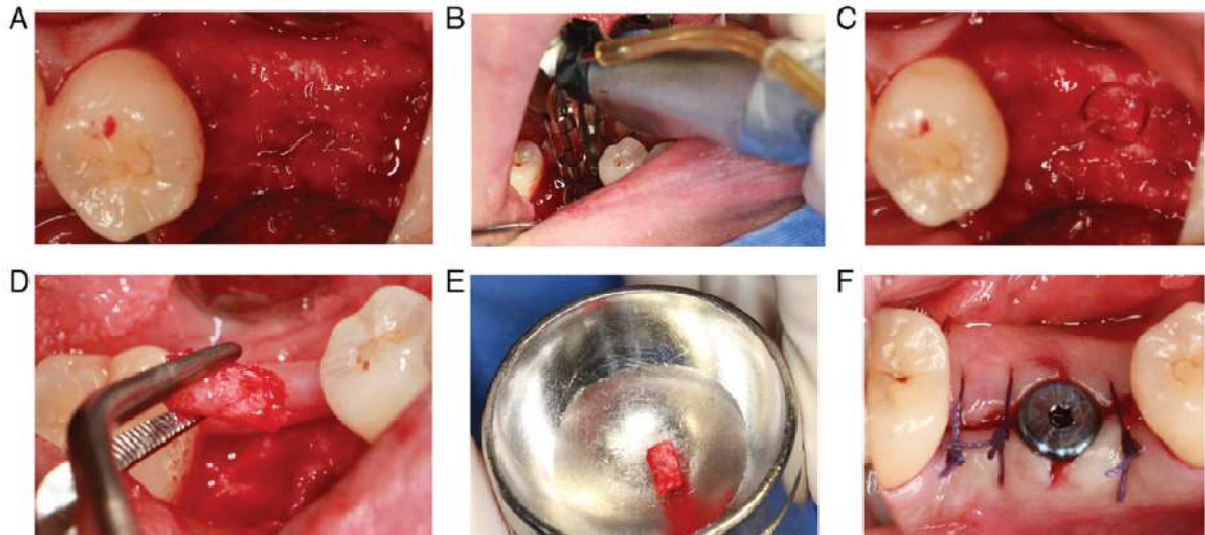
A rede de fibrina assim formada apresenta uma organização particularmente homogênea, tridimensional, ainda mais coerente do que coágulos de fibrina naturais (DOHAN et al 2006).

Além disso, um modo de polimerização progressiva significa aumento da incorporação das citocinas circulantes nas malhas da fibrina (citocinas intrínsecas). Tal configuração implica um aumento do tempo de vida para estas citocinas, porque elas serão liberadas e utilizadas apenas no tempo de remodelação inicial da matriz

cicatricial (efeito em longo prazo). As citocinas são assim mantidas disponíveis in situ durante um período conveniente, quando as células cicatriciais começam a remodelação da matriz, ou seja, quando elas têm que ser estimuladas para lançar a reconstrução do local lesionado. (CLARK, 2001)

As fibrinas ricas em plaquetas vieram para agregar a regeneração tecidual, tornando uma cicatrização mais eficaz e qualificada, tanto óssea quanto tecidual. O fato de usá-la para regenerar tecidos pode reparar muitos danos causados pelas recessões periimplantares, no levantamento de seio maxilar ajuda numa cicatrização rápida. Acelerando a osseointegração dos implantes lá instalados (figura 8) (MALMANN et al 2013).

Figura 8 – Processo de extração dentária minimamente invasiva e a aplicação de PRF



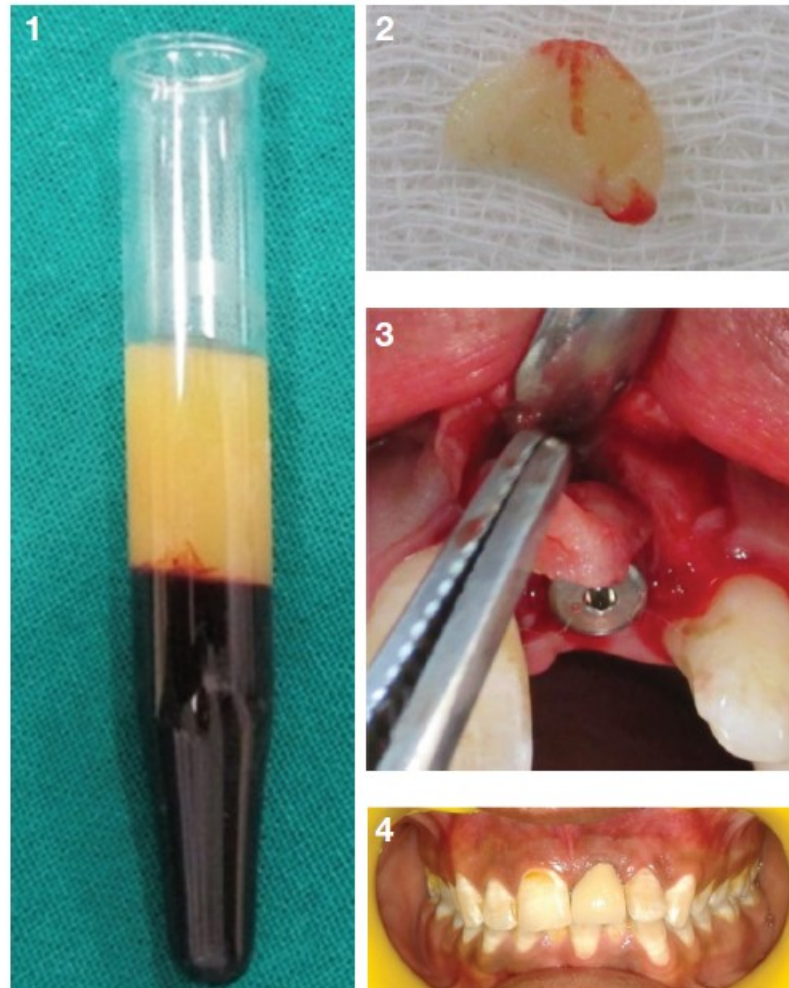
Fonte: Zhang et al. (2018)

PRF contém fatores de crescimento de plaquetas, bem como, estas citocinas parecem ter uma regra secundária na bioatividade do PRF. Esta hipótese é reforçada pela avaliação histológica do número de osteócitos tanto nas amostras do grupo controle e teste, que é idêntico. Portanto, PRF não parece aumentar a proliferação celular em longo prazo, mas pode desempenhar um importante papel na revascularização do enxerto, apoiando a angiogênese (CHOUKROUN et al 2006).

Uma das principais diferenças entre as colas de fibrina PRP e PRF é atribuível a partir do modo de gelificação. Adesivos de fibrina e CPRP usam uma

trombina bovina e associação de cloreto de cálcio para iniciar a última fase de coagulação e de polimerização de fibrina súbita (CHOUKROUN J et al.2006).

Figura 9 – 1: PRF obtido após centrifugação; 2 - membrana de PRF; 3 - membrana de PRF colocada no local da cirurgia; 4 - Prótese final



Fonte: Boora, Rathee e Bhoria (2015)

A velocidade desta reação é ditada pelo uso destes aditivos cirúrgicos, e sua função hemostática implica uma configuração quase imediata e, por conseguinte, significativas quantidades de trombina. Este modo de polimerização irá influenciar consideravelmente as propriedades mecânicas e biológicas da matriz de fibrina, PRF tem a característica de polimerização naturalmente e lentamente, durante a centrifugação (figura 9) (DOHAN et al 2006).

Os agregados plaquetários tem se mostrado uma alternativa de biomaterial na cirurgia oral. Dentre os tipos de concentrados, PRF é considerado o

mais parecido com o coágulo natural, pois, não necessita de nenhum tipo de substância bioquímica, é obtido do sangue puro. A literatura tem mostrado que este biomaterial é favorável para o desenvolvimento de uma matriz de cicatrização coerente sem excessos inflamatórios (figura 10).

Figura 10 – Uso de PRF e enxerto alógeno durante cirurgia de aumento ósseo horizontal.



Fonte : Borie et al. (2015)

4 DISCUSSÃO

A osseointegração dos implantes dentários é fundamental para o sucesso e a estabilidade a longo prazo. Várias estratégias têm sido utilizadas para acelerar o tempo necessário para a osseointegração sem comprometer os resultados mecânicos e a integração dos tecidos (BRÄNEMARK et al., 1997; GERMANIER et al., 2006).

O PRF é um concentrado plaquetário de segunda geração, desenvolvido pelo médico francês Choukroun em 2001. É uma matriz cicatricial autóloga para uso em cirurgias orais e maxilofaciais. Entretanto, sua aplicabilidade não se restringe apenas à odontologia, sendo utilizado também na medicina em cirurgias ortopédicas e plásticas. O PRF pode ser um bom adjuvante no processo de cicatrização na implantodontia, pois possui uma matriz de fibrina composta por citocinas plaquetárias, fatores de crescimento e células que são liberadas até 28 dias após o procedimento, podendo servir também como uma membrana reabsorvível (VASCONCELLOS; TEIXEIRA; CRUZ, 2000).

O restabelecimento da estética e da função oral com a prótese implanto-suportada requer manipulação óssea substancial, e a resposta biomecânica à função alterada e às cargas aplicadas depende do estado metabólico do paciente. Desse modo, alguns fatores sistêmicos podem afetar a taxa de sobrevivência dos implantes e dentre esses destacaram a osteoporose, doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus*, hipotireoidismo e o hábito de fumar que parecem aumentar as complicações dos implantes, diminuindo a taxa de longevidade, principalmente quando associadas com osso de baixa qualidade. Estudos estabelecem que a perda dentária em grupos osteoporóticos é de duas a quatro vezes maior que no grupo sem osteoporose que torna a mandíbula mais sujeita à reabsorção óssea alveolar. Mombelli e Cionca (2006) afirmam que um osso com osteoporose equivale ao osso tipo IV na classificação de Lekholm e Zarb (1985) caracterizado por uma fina camada de osso cortical que envolve um osso trabecular de baixa densidade.

As preparações à base de plaquetas do próprio sangue do paciente fornecem uma alternativa barata aos materiais bioativos comercialmente disponíveis. As plaquetas ativadas segregam uma ampla gama de proteínas e fatores de crescimento, que desempenham papéis fundamentais na cicatrização óssea (ANITUA, 2006; ANITUA et al., 2009; CHOUKROUN et al., 2006).

A fibrina rica em plaquetas é um concentrado, obtido através de uma membrana de fibrina, com alto potencial de regeneração tecidual. Esses concentrados liberam fatores de crescimento que melhoram a ação regeneradora, além de que, a matriz de fibrina proporciona a angiogênese, simplificando o acesso à área lesionada, com importante atribuição na cicatrização tecidual (CHOUKROUN et al., 2006).

Os agregados plaquetários como o Plasma Rico em Plaquetas e a Fibrina Rica em Plaquetas atraem células mesenquimatosas indiferenciadas para o local lesionado e facilitam a angiogênese, a quimiotaxia e a proliferação celular. Os fatores de crescimento também controlam a síntese e a degradação das proteínas da matriz extracelular, aumentam a osteogênese e aceleram potencialmente a cicatrização peri-implantar e a osteointegração (ANITUA et al., 2006; CHOUKROUN et al., 2006)

O PRF auxilia no gerenciamento de grandes defeitos ósseos, nos quais o alto potencial de regeneração do tecido ósseo pode não estar presente. As células do tecido conjuntivo circunjacente invadem rapidamente o defeito. Essas células caracterizam-se pela produção, através de sua matriz extracelular, de substâncias inibidoras da proliferação das células osteoprogenitoras e por maior velocidade de proliferação quando em comparação com as células ósseas. Sendo assim o reparo de grandes defeitos nos ossos maxilares podem ser favorecidos através da utilização de técnicas cirúrgicas de enxertia específicas (MISCH, 2008).

A reabsorção do processo alveolar é decorrente de vários fatores, tais como, doença periodontal, fratura radicular, traumatismo, parafunção, terapia ortodôntica, má adaptação protética, apicetomia, extrusão dentária e principalmente a exodontia. Após a perda do elemento dentário ocorre uma diminuição do processo alveolar tanto em altura como em espessura, e essa taxa de reabsorção óssea é elevada no primeiro ano. Nos anos seguintes, há uma diminuição dessa taxa de reabsorção, mas o processo de perda é contínuo no osso residual. Fatores sistêmicos como, idade, sexo, desequilíbrio hormonal, metabolismo e inflamação também podem influenciar no processo de reabsorção alveolar (MISCH, 2008).

A confecção deste biomaterial é muito simples e com baixo custo, onde o sangue é recolhido em tubos de vidro ou de plástico revestidos com vidro e logo em seguida centrifugado. O coágulo da (PRF) é elaborado através por um processo de polimerização natural durante a centrifugação, e a sua estrutura composta de fibrina

é responsável pela lenta liberação dos fatores de crescimento e glicoproteínas que estão presentes na matriz por um período em torno de 7 dias. Surge então três camadas, após a centrifugação: os glóbulos vermelhos, *red blood cells* (RBC) na parte inferior; o plasma acelular; plasma pobre em plaquetas, *platelet poor plasma* (PPP), e um coágulo PRF no meio. Este coágulo promove a cura e é responsável pela imunidade durante a coleta de sangue inicial. Plaqueta rica em fibrina pode ser utilizada como um coágulo, ou, na forma direta (DOHAN et al. 2010).

O PRF parece um gel autólogo de fibrina com propriedades cicatriciais, um novo conceito de concentrado de plaquetas. Seu protocolo de produção faz tentativas para acumular as plaquetas e liberar citocinas em um coágulo de fibrina (DOHAN et al. 2010).

As vantagens e características do Plasma rico em Fibrina, tais como: A rapidez da cicatrização de tecidos gengivais e ósseos, particularmente em áreas de implantes dentários; Tem a capacidade de transformar células-tronco do adulto em células características para o desenvolvimento de tecidos ósseos e gengivais; Alta potencialidade de reestruturação tecidual; Capacidade de regenerar a vascularidade dos tecidos; Evita o incômodo da retirada de osso de outro local do corpo para realizar o enxerto ósseo, tornando o procedimento mais confortável para o paciente. O protocolo de fabricação da PRF foi definido como um conceito mecânico onde as plaquetas e leucócitos são inseridos para dentro do coágulo de fibrina de forma segura, mesmo que ocorram rápidas alterações de produção. Portanto, a estrutura do coágulo é similar independentemente do método de compressão do coágulo, dos pacientes ou do tubo de coleta. Se não houve cautela durante o protocolo original pode haver formações inadequadas de coágulos de PRF e também diferentes concentrações de plaquetas e leucócitos, comprometendo assim a incorporação intrínseca de fatores de crescimento dentro da tela de fibrina, resultando em variações de eficiência nos resultados clínicos (DOHAN et al. 2010).

Conforme Rocha (2013), alguns fatores são reconhecidos como fundamentais para a obtenção e manutenção da osseointegração, definidos como “triângulo de sucesso de Massler”, e estão relacionados ao paciente ou hospedeiro, ao sistema de implantes e à equipe de profissionais. Estes três aspectos estão intimamente relacionados e o grau de harmonia entre eles é que será determinante no resultado positivo ou negativo do tratamento com implantes osseointegrados. A técnica de osseointegração apresenta resultados previsíveis, reproduzíveis e

estáveis ao longo do tempo, com níveis de sucesso próximos dos 90%, considerando todos os tipos de tratamento com os implantes osseointegrados. Os implantes osseointegrados fizeram uma revolução nas técnicas de reabilitação de pacientes parcial ou totalmente desdentados.

O crescente campo multidisciplinar da engenharia de tecidos tem como objetivo regenerar, melhorar ou substituir os tecidos danificados ou ausentes por uma variedade de condições causadas por trauma, doença e velhice. A área de pesquisa que ganhou grande notoriedade nos últimos anos é a da fibrina rica em plaquetas (PRF), que tem sido utilizada em uma ampla variedade de campos médicos para a regeneração de tecidos moles (GHANAATI et al., 2014).

Na Odontologia e principalmente na implantodontia, O L-PRF é utilizado em levantamentos de seio maxilar, como membrana, material de preenchimento e no tratamento das perfurações da membrana de Schneider; e também um coadjuvante na regeneração óssea guiada, no ganho horizontal e/ou vertical podendo ser utilizado puro ou em associação a outros biomateriais; tratamento de peri-implantite; preenchimento de alvéolo pós-exodontia, podendo inclusive ser suturado nas bordas do retalho; manutenção do volume ósseo em implantes imediatos; aumento de tecido mole e recobrimento de implantes. É uma terapia que tem se mostrado promissora, mas que necessita de mais estudos clínicos longitudinais de acompanhamento (RODRIGUES et al 2015).

O PRF apresenta algumas formas diferentes de apresentação, o principal e mais utilizado é a membrana de PRF de Choukroun, também conhecido como LPRF. Outra forma é o A-PRF (PRF avançado), que parece ser um provedor ideal de células autólogas (especialmente neutrófilos e macrófagos), permitindo a estimulação mútua, criando assim uma relação sinérgica no interesse da regeneração tecidual (GHANAATI et al., 2014).

Mais recentemente a forma líquida de PRF foi apresentada, o i-PRF possibilita a incorporação do enxerto ósseo sem o uso de anticoagulantes ou de outros aditivos, formando assim, um “bife para enxertia óssea” bem aglutinado (MOURÃO et al., 2015)

O PRF é um importante reservatório de numerosos fatores de crescimento cujo objetivo é promover a angiogênese, com o fator de crescimento b (TGF-b) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). E ainda há grandes quantidades de fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGFs), que agem

como regulador essencial para a produção de colágeno e migração celular mesenquimal e proliferação (CANELLAS et al. 2018).

5 CONCLUSÃO

Muitas vezes é necessário o uso de biomateriais para auxiliar na regeneração e manutenção dos tecidos peri-implantares. Neste caso, podem ser utilizados membranas, enxertos autógenos, homólogos e xenógenos. O uso do PRF pode ser associado a enxertos ósseos para obter maior previsibilidade na regeneração óssea guiada. A membrana de PRF, por apresentar uma característica gelatinosa, favorece a adaptação do coágulo atuando como um calabouço para as células.

Fibrinas ricas em plaquetas foram desenvolvidas na França para uso específico em cirurgia oral e maxilo-facial. Esta técnica não exige anticoagulante, ou trombina (ou qualquer outro agente de geleificação). É o sangue centrifugado sem qualquer adição. O protocolo PRF consiste de uma amostra de sangue processada sem anticoagulante em tubos de 10 ml que são imediatamente centrifugadas a 3000 rpm (aproximadamente 400g) por 10 minutos. A ausência de anticoagulante implica a ativação em poucos minutos, da maioria das plaquetas da amostra de sangue em contato com as paredes do tubo e liberação da cascata de coagulação. O fibrinogênio é inicialmente concentrado na parte alta do tubo, antes da trombina circulante transforma em fibrina. Um coágulo de fibrina é então obtido no meio do tubo, entre os glóbulos vermelhos da parte inferior e de plasma acelular na parte superior.

As fibrinas ricas em plaquetas vieram para agregar a regeneração tecidual, tornando uma cicatrização mais eficaz e qualificada, tanto óssea quanto tecidual. O fato de usá-la para regenerar tecidos pode reparar muitos danos causados pelas recessões periimplantares, no levantamento de seio maxilar ajuda numa cicatrização rápida. Acelerando a osseointegração dos implantes lá instalados.

Tendo em vista a importância das reconstruções ósseas na implantodontia atual, torna-se necessário conhecer a qualidade e a influência dos biomateriais, associados ou não a derivados sanguíneos, na reparação óssea. Mesmo o PRF, apresentando inúmeras qualidades, segundo a literatura apresentada ainda devem ser feitos estudos a fim de obter melhores resultados.

REFERÊNCIAS

BORIE, E.; OLIVÍ, D.G.; ORSI, I.A.; GARLET, K.; WEBER, B.; BELTRÁN, V.; FUENTES, R. **Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review**. Int J Clin Exp Med. 2015 May 15;8(5):7922-9

CANELLAS, J.V.D.S.; MEDEIROS, P.J.D.; FIGUEREDO, C.M.D.S.; FISCHER, R.G.; RITTO, F.G. **Platelet-rich fibrin in oral surgical procedures: a systematic review and meta-analysis**. Int J Oral Maxillofac Surg. 2019 Mar;48(3):395-414

CHOUKROUN, J.; ADDA, F.; SCHOEFFLER, C.; VERVELLE, A. **Une opportunit  en paro-implantologie: le PRF**. Implantodontie 2001; 42:55-62

CLARK, R.A. **Fibrin and wound healing**. Ann N Y AcadSci 2001; 936: 355-67

DOHAN, D.M. **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 36 polymerization and leukocytes**. Current Pharmaceutical Biotechnology, South Korea: v. 13, n. 7, p. 1131-37, 2010.

DOHAN, D.M.; CHOUKROUN, J.; DISS, A.; DOHAN, S.L.; DOHAN, A.J.J.; GOGLY, J.M.B. **Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution**. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod 2006; 101: 37-44

DRAGONAS, P.; KATSAROS, T.; AVILA-ORTIZ, G.; CHAMBRONE, L.; SCHIAVO, J.H.; PALAIOLOGOU, A. **Effects of leukocyte-platelet-rich fibrin (L-PRF) in different intraoral bone grafting procedures: a systematic review**. Int J Oral Maxillofac Surg. 2019 Feb;48(2):250-262

GHANAATI, S.; BOOMS, P.; ORLOWSKA, A.; KUBESCH, A.; LORENZ, J.; RUTKOWSKI, J. et al. **Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells**. J Oral Implantol. 2014 Dec;40(6):679-89

HINSBERGH, V.W.; COLLEN, A.; KOOLWIJK, P. **Role of fibrin matrix in angiogenesis**. Ann N Y Acad Sci 2001; 936: 426-37

HUPP, J.R.; ELLIS, E.; TUCKER, M.R. **Reparação das feridas**. Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea. Rio de Janeiro: Elsevier. 2011.

ISAAC, C., LADEIRA, P., RÊGO, F., ALDUNATE, J., FERREIRA, M. **Processo de cura das feridas**: cicatrização fisiológica. Revista De Medicina, 2010, 89(3-4), 125-131.

JAVED, F.; AL-HWZAIMI, K.; AL-RASHEED, A. ALMAS, K. & ROMANOS, G. E. **Implant survival rate after oral cancer therapy**: A review. Oral Oncology, 2013, 46(12), 854–859.

JOOS, U.; MEYER, U. **New paradigm in implant osseointegration**. Head Face Med. 2006, 30;2:19

LEKHOLM, U.; ZARB, G.A. **Patient selection and preparation**. In: Brånemark P-I, Zarb GA, Albrektsson T (eds). Tissue integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry. Chicago: Quintessence. 1985:199-209

MALMANN, F.; LAGO, P.E.W.; DELLA BONA, A. **Uso de fibrina rica em plaquetas (PRF) no tratamento de perfurações da membrana sinusal**. Full. Dent Sci 2013; 5(17): 66-73.

MARTINS, V. et al. **Osseointegração: Análise de Fatores Clínicos de Sucesso e Insucesso**. Revista Odontológica de Araçatuba, Araçatuba, v. 32, n. 1, p.26-31, 2011.

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 Jun;85(6):638-46.

MIRON, R.J. et al. **Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry**: a systematic review. Clin Oral Invest (2017) 21:1913–1927

MIRON, R.J.; SCULEAN, A.; COCHRAN, D.L.; FROUM, S.; ZUCHELLI, G.; NEMCOVSKY, C. et al. **Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future.** J Clin Periodontol. 2016 Aug;43(8):668-83.

MISCH, C.E. **Implantes dentais contemporâneos.** 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 276-285.

MOMBELLI, A.; CIONCA, N. **Systemic diseases affecting osseointegration therapy.** Clin Oral Implants Res. 2006 Dec;17(6):746.

MOSESSON, M.W.; SIEBENLIST, K.R.; MEH, D.A. **The structure and biological feature so fibrinogen and fibrin.** Ann N Y Acad Sci 2001; 936:11-30.

MOURÃO, C.F.; VALIENSE, H.; MELO, E.R.; MOURÃO, N.B.; MAIA, M.D. **Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note.** Rev Col Bras Cir. 2015 Nov-Dec;42(6):421-3.

MÜLLER, M. **From a literature review to a conceptual framework for sustainable supply chain management.** Journal of Cleaner Production, 2008, 16(15),1699-1710.

RODRIGUES, G.; FABRIS, V.; MALLMANN, F.; RECH, C.A.; CARVALHO, R.V.; RUSCHEL, G.H. **Fibrinas ricas em plaquetas, uma alternativa para regeneração tecidual: revisão de literatura** J Oral Invest, 4(2): 57-62, 2015

SILVERTHORN, D.U. **Sangue.** In Fisiologia Humana : uma abordagem integrada. 7.ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SIMONPIERI, A.; CHOUKROUN, J.; DEL CORSO, M.; SAMMARTINO, G.; DOHAN EHRENFEST, D.M. **Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience.** Implant Dent. 2011 Feb;20(1):2-12

ZANDONADI, D.B.; SANTOS, M.P.; DOBBSS, L.B.; OLIVARES, F.L.; CANELLAS, L.P.; BINZEL, M.L. et al. **Nitric oxide mediates humic acids-induced root**

development and plasma membrane H⁺-ATPase activation. *Planta*. 2010 Apr;231(5):1025-36.