

**FACULDADE SUL AMERICANA
GRADUAÇÃO DE ODONTOLOGIA**

**ANA VITÓRIA MOREIRA DE MELO
VINÍCIUS KHALIL T. CARVALHO**

**USO DE FIBRINA RICO EM PLAQUETAS E LEUCÓCITOS PARA
REGENERAÇÃO DE TECIDOS MOLES E DUROS EM ODONTOLOGIA**

**Goiânia
2021**

**FACULDADE SUL AMERICANA
GRADUAÇÃO DE ODONTOLOGIA**

**ANA VITÓRIA MOREIRA DE MELO
VINÍCIUS KHALIL T. CARVALHO**

**USO DE FIBRINA RICO EM PLAQUETAS E LEUCÓCITOS PARA
REGENERAÇÃO DE TECIDOS MOLES E DUROS EM ODONTOLOGIA**

Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Jorge Elias K. Tomeh

Co-orientador: Prof. Dr. Alexandre Bellotti

Goiânia

2021

**ANA VITÓRIA MOREIRA DE MELO
VINÍCIUS KHALIL T. CARVALHO**

**USO DE FIBRINA RICO EM PLAQUETAS E LEUCÓCITOS PARA
REGENERAÇÃO DE TECIDOS MOLES E DUROS EM ODONTOLOGIA**

Relatório final, apresentado a Faculdade Sul
Americana, como parte das exigências para a
obtenção do título de Graduado em Odontologia.

Goiânia, 07 de novembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof.º Dr. Jorge Elias K. Tomeh

Avaliador

Avaliador

AGRADECIMENTOS

A Deus por nos levantar a cada dia e nos conceder a sua infinita graça e bondade de ultrapassar todos os obstáculos ao longo do curso. A nossa família que nós incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a nossa ausência enquanto dedicávamos a este trabalho. Aos professores, pelas correções e tempo dedicado a nos, permitindo assim apresentar melhor desempenho em nosso processo de formação profissional.

RESUMO

Ao longo da história da Odontologia tem se tornado marcante a busca da evolução e avanços nas técnicas aplicadas na área, buscando uma melhor expectativa de qualidade de vida para paciente, funcionalidade eficaz e conforto a partir do tratamento realizado. Por isso surge a importância sobre os efeitos da regeneração e reparo de tecidos moles e duros através da centrifugação de plaquetas e leucócitos presentes no sangue coletado do próprio paciente. Apesar da grande importância e relevância que a matriz de fibrina rica em fatores de crescimento tem adquirido, tem sido bastante discutido a eficácia clínica desses adjuvantes cirúrgicos em relação a variabilidade durante a preparação baseada no protocolo de preparação e a limitação de evidências presentes na literatura. No entanto, há diversos casos relatados em artigos de revisão que fornece uma atualização prática sobre a aplicação de PRFs durante procedimentos de cirurgia oral. Há evidências obtidas através de ensaios clínicos randomizados e controlados em humanos que comprovam a eficiência destas matrizes sem o uso de bioquímicos. Fornecendo ao leitor informações sobre o potencial clínico, limitações, desafios e perspectivas das PRFs. O objetivo deste artigo foi revisar sistematicamente na literatura sobre o uso de Fibrina Rico em Plaquetas e Leucócitos para regeneração de tecidos moles e duros na odontologia.

Palavras-chave: Fibrina Rica em Plaquetas, L-PRF, Fibrina, Cirurgia Bucal, Concentrado de Plaquetas, Enxerto Ósseo, Fatores de Crescimento, Osteoindução.

ABSTRACT

Throughout the history of Odontology, the search for evolution and advances in techniques applied in the area has become remarkable, seeking a better quality of life expectancy for the patient, effective functionality and comfort from the treatment performed. Therefore, the importance of the effects of regeneration and repair of soft and hard tissues through the centrifugation of platelets and leukocytes present in the blood collected from the patient arises. Despite the great importance and relevance that the fibrin matrix rich in growth factors has acquired, the clinical efficacy of these surgical adjuvants has been widely discussed in relation to the variability during preparation based on the preparation protocol and the limitation of evidence in the literature. However, there are several cases reported in review articles that provide a practical update on the application of PRFs during oral surgery procedures. There is evidence obtained through randomized and controlled clinical trials in humans that prove the efficiency of these matrices without the use of biochemicals. Providing the reader with information about the clinical potential, limitations, challenges and perspectives of PRFs. The aim of this article was to systematically review the literature on the use of Fibrin Rich in Platelets and Leukocytes for soft and hard tissue regeneration in odontology.

Keywords: Platelet Rich Fibrin, L-PRF, Fibrin, Oral Surgery, Platelet Concentrate, Bone Graft, Growth Factors, Osteoinduction.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	2
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	2
3.1 Histórico.....	3
3.2 A terminologia e classificação de L-PRF.....	4
3.3 Evolução de concentrados de plaquetas.....	4
3.4 Fatores de crescimento.....	5
3.5 Angiogênese.....	6
3.6 Fibrinogênese.....	7
3.7 Osteogênese.....	7
3.8 Processos de cicatrização.....	8
3.9 Quadro de infecção pós-operatória com o uso do L-PRF.....	8
3.10 Indicações do uso do L-PRF.....	9
3.10.1 PRF na Odontologia	9
3.11 Contraindicação.....	10
3.12 Capacitação e qualificação do cirurgião dentista para obtenção e uso do L-PRF.....	10
3.13 Limitações do uso da L-PRF.....	11

3.14 Protocolo de produção do L-PRF.....	11
4 RESULTADOS.....	12
5 DISCUSSÃO.....	13
6 CONCLUSÃO.....	16
7 DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE.....	17

1 INTRODUÇÃO

Em cirurgias orais menores busca-se o mínimo de dano tecidual possível principalmente devido à relação deste com o processo de reparo e intercorrências pós operatórias como dor, inchaço, edema e trismo (XIANG et al., 2019). Sabendo-se disto o cirurgião-dentista deve estar apto a lançar mão de inúmeras técnicas ou materiais que de alguma forma venham a contribuir com o reparo do sítio cirúrgico diminuindo as possíveis intercorrências pós-operatórias e possuindo um bom custo/benefício sendo capaz de responder aos anseios terapêuticos e financeiros tanto por parte do profissional quanto do paciente (MOURÃO et al., 2020).

Considerando estes fatores e necessidades surgiram inúmeras manobras e materiais que visam de alguma forma cumprirem com esses requisitos como os enxertos autógenos, xenógenos, aloplásticos e alógenos. Dentre estes materiais disponíveis o enxerto autógeno se configura como o padrão ouro devido às características inerentes ao material que devido a ser do próprio paciente apresenta uma ótima biocompatibilidade e menores índices de rejeição devido a não ocorrer resposta imunológica ao novo tecido no local, possui capacidade de transportar ao local, células viáveis e capacidade de induzir uma cascata de eventos para o reparo, porém sua disponibilidade em alguns casos pode ser dificultosa tanto devido a limitações anatômica como financeiras (CHAVDA e LEVIN, 2018).

Pensando-se nestas limitações da maioria dos enxertos autógenos e buscando-se uma modalidade de tratamento que possui as vantagens deste tipo de enxerto surge a Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (LPR-F) um composto coletado diretamente do sangue do paciente e processado em uma centrífuga para separá-lo dos demais compostos sanguíneos apresenta um baixo custo e possui a capacidade de induzir o reparo ósseo e epitelial principalmente devido a estimular a proliferação, adesão e migração de células para a área desejada (CANELLAS et al., 2019). Todo esse desenvolvimento tem proporcionado um processo cirúrgico mais seguro e eficiente durante a cirurgia e no pós-cirúrgico (PIRES, 2018). A administração do LPR-F proporciona uma recuperação tecidual pós-operatória em período de tempo reduzido, além de apresentar melhora no controle da dor, edema, hemorragia, regeneração dos tecidos duros e atuar na prevenção de desenvolvimento a um possível quadro de infecção no local cirúrgico (MARIANO, 2019).

Ponderando sobre as capacidades do LPR-F e sua aplicação na prática clínica o presente trabalho justifica-se em discorrer sobre seus benefícios, malefícios, indicações e contra-indicações, bem como sua efetividade através de uma revisão de literatura se centrado principalmente no seu uso em cirurgias orais.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

.O estudo foi realizado através da pesquisa de materiais bibliográficos feita em sua maior parte nas bases de dados do Google Acadêmico, PubMed, SciELO e LILACS, onde inclui artigos científicos e artigos de revisão, nas línguas inglesa e portuguesa, onde foram selecionados artigos predominantemente publicados entre 2015 a 2021.

Foi proposta esta revisão narrativa de revisão de literatura com o propósito de evidenciar maior veracidade e conhecimento no processo de regeneração de tecidos duros e moles através da técnica de centrifugação do sangue do paciente para obter o material necessário para acelerar e otimizar o tempo de reparo.

Os critérios de inclusão para desenvolver este estudo foram através da leitura do resumo de 132 artigos, dessa leitura, foram selecionados inicialmente para leitura completa 75 artigos. Após esta leitura, 60 artigos foram utilizados para consubstanciar este trabalho, servindo de referencial teórico para a elaboração desta revisão de literatura. A pesquisa citou todos os artigos que atenderam o critério de inclusão da revisão integrativa descritiva sobre o uso do PRF em cirurgia oral.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A fibrina é uma proteína insolúvel formada no plasma a partir do fibrinogênio. O fibrinogênio sofre ação da trombina, uma enzima catalisadora, sendo então transformado na molécula de fibrina (MARTINS, 2017). As moléculas de fibrina formam uma substância consistente, parecida com uma cola, onde as plaquetas aderem formando uma barreira de proteção contra danos vasculares durante a coagulação (HUANG, 2016). Possui um importante papel no processo de coagulação e cicatrização, pois é onde as plaquetas ficam aderidas formando uma espécie de tampão. Os fatores de crescimento liberados pelos grânulos de plaquetas também se aderem a essa matriz de fibrina auxiliando no processo de cicatrização de feridas (SCALAFANI, 2015). A fibrina rica em plaquetas (PRF) é um biomaterial tridimensional autógeno concentrado de plaquetas de segunda geração, obtido na forma de membrana de fibrina, que consiste em fatores de crescimento derivados de plaquetas e leucócitos, e com alto potencial de regeneração tecidual. As plaquetas contidas no FRP liberam fatores de crescimento que melhoram o processo de regeneração, além disso, a matriz de fibrina promove angiogênese, facilitando o acesso ao local lesado, desempenhando importante papel na cicatrização do tecido. São adquiridos a partir da centrifugação simples e rápida através das

amostras de sangue total recolhidas do paciente, sem manuseio de bioquímicos (PECK, HISS, STEPHEN, 2016).

3.1 Histórico

O uso de produtos derivados do sangue para selar feridas e/ou promover a cicatrização teve início com os adesivos de fibrina e consistia em fibrinogênio concentrado e cuja polimerização foi induzida por trombina e cálcio. (HOTWANI et al., 2014). Há relatos de estudos dos anos 60 que buscavam sobre os efeitos da cola de fibrina e seu potencial cicatricial, quando aplicado na superfície da epiderme (CARDOSO; LOPES, 2015). Nos anos 70, começou-se a pesquisar sobre os efeitos de cura e possibilidades de fator de crescimento através do potencial das plaquetas, em pacientes com úlceras cutâneas, com resultados promissores, e por volta de 1998 o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) foi introduzido na área de cirurgia oral (SIMÕES, 2018). Sua realização dependia de protocolos muito complexos e possuía adição de trombina bovina na sua composição ou cloreto de cálcio (CaCl_2), além de fatores de coagulação, dessa forma começaram ocorrer riscos de infecção cruzada. Devido a isto, seu uso foi erradicado (ZHAO; TSAI; CHANG, 2015). Em estudos posteriores os pesquisadores começaram a observar o potencial dos Fatores de Transformação de Crescimento (TGF) e os efeitos dos leucócitos, que até então eram deixados de lado, desde o início dos estudos com biomateriais autógenos (LACERDA, 2016). Surgiu assim de uma segunda geração de concentrado de plaquetas, denominada PRF, fabricada a partir de uma fonte biomaterial 100% autóloga (SEIDLER, 2019). O L-PRF surgiu na França, no ano de 2001, criada pelo anestesiológista Dr.Choukroun, que propôs o protocolo FRP para cicatrização de feridas de difícil reparo e para o tratamento da dor crônica (ESCALANTE, 2021). Juntamente com outros pesquisadores observaram a presença de uma intrínseca matriz de fibrina após a centrifugação sanguínea e a descreveram como Plasma Rico em Fibrina (PRF). Logo após, observou-se uma evidência de leucócitos, surgindo então o termo de L-PRF. Essa segunda geração marcou por seu potencial de concentrados plaquetários, leucócitos e fibrina, e seu fácil processo de preparação sem qualquer modificação bioquímica por aditivos (SIMÕES, 2018). Em 2006, introduziu o uso de L-FRP para tratamentos dentários (ESCALANTE, 2021).

3.2 A terminologia e classificação de L-PRF

Após o protocolo de Choukroun para a produção de L-PRF, surgiram outras publicações descrevendo processos que pretendiam produzir L-PRF. Porém, nenhuma aplicou os critérios exatos descritos por Choukroun. Não está claro se a L-PRF produzida por outro método que não o de Choukroun pode ser classificada como uma verdadeira L-PRF. As publicações usam incorretamente os termos L-PRF e PRF de Choukroun alternadamente. Portanto, busca-se uma classificação dos concentrados de plaquetas que seja universalmente aceita (PECK, HISS, STEPHEN, 2016). A seguinte terminologia geralmente é utilizada:

- L-PRF - Fibrina rica em leucócitos e plaquetas. Definido como uma categoria ampla e abrangente que é usada para descrever um concentrado misto de plaquetas, leucócitos e fibrina preparada sem anticoagulantes e com uma técnica de centrifugação de rotação única.

- L-PRF (C) - Fibrina rica em leucócitos e plaquetas (tipo Choukroun). Definido como um leucócito específico e fibrina rica em plaquetas preparada usando o protocolo de Choukroun, isto é (o equipamento e o método de preparação seguem o protocolo exato recomendado conforme descrito por Choukroun).

- L-PRF (I/E) - Fibrina rica em leucócitos e plaquetas (tipo Intraspin / EBA 20). Definido como um leucócito específico e fibrina rica em plaquetas preparada usando uma centrífuga Intra-spin (Intra-Lock International, Boca-Raton, FL, EUA) ou EBA 20 (Andreas Hettich GmbH & Co KG, Tuttlingen, Alemanha).

- L-PRF (O) - Fibrina rica em leucócitos e plaquetas (Outros). Definido como uma fibrina rica em leucócitos e plaquetas, preparada de maneira semelhante à produção de L-PRF (I/E) e L-PRF (C), mas usando uma centrífuga não construída para esse fim.

3.3 Evolução de concentrados de plaquetas

Historicamente, os concentrados derivados de plaquetas são a evolução natural do selantes de fibrina. As primeiras colas de fibrina foram principalmente os concentrados de fibrinogênio, testados para atuarem na cicatrização da pele. São considerados biomateriais autógenos obtidos por citafereze, para separar as plaquetas (SAM, AMOL, 2015). Nas últimas duas décadas, houve um melhor entendimento das propriedades fisiológicas das plaquetas na reparação de feridas, levando ao aumento de suas aplicações terapêuticas de diferentes formas e com resultados variáveis. Na regeneração tecidual moderna, a evolução dos concentrados de plaquetas é mais rápida, fácil e menos invasiva, usando produtos autógenos que minimizam os riscos de rejeição do paciente (CARUANA et al, 2019). Estes fatores têm um papel fundamental na migração e proliferação celulares, na angiogênese e estão presentes no sangue, dentro das

plaquetas e do plasma (MIRON et al., 2017). Esses concentrados de plaquetas são basicamente classificados dependendo se há ou não adição de produtos químicos adicionais para manipular o processo de coagulação. Assim temos a primeira geração - Plasma Rico em Plaquetas (PRP), obtido por meio de dois tempos de centrifugação, mas com adição de anticoagulante antes do primeiro e trombina bovina após o segundo; e a segunda geração - Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF), obtida por meio de um tempo de centrifugação e sem aditivos (PECK, HISS, STEPHEN, 2021). O coágulo de fibrina obtido contém aproximadamente 95% das plaquetas e 50% dos leucócitos contidos na amostra original (PINTO et al., 2018).

As membranas baseadas em fibrina tem uma estrutura melhor para a proliferação óssea quando comparada a membrana de colágeno. Esta característica melhora o mecanismo de proliferação da regeneração, onde é verificado um aumento na concentração de fibrinogênio e a formação de uma matriz mais forte e estruturada (ZUPIROLLI, 2021). Portanto, uma das evidências do PRP estar em desuso (além do uso da trombina bovina) e ser substituído pelo PRF, são em relação à estrutura da membrana, onde o PRP tem uma malha de fibrina precoce. Esta malha suporta as plaquetas apenas durante a cirurgia, e após o procedimento ela se dissolve, não tendo o mesmo potencial de uma membrana de PRF, onde a formação da matriz de fibrina é completamente fisiológica, sem a aplicação de aditivos como a trombina, e isto favorece o recolhimento de células e a liberação de molécula (CARUANA et al, 2019).

3.4 Fatores de crescimento

A cicatrização é um fenômeno que abrange vários mecanismos que são alvos de estudos. E a utilização de PRF é feita para se obter um melhor resultado no processo de cicatrização. A ativação das plaquetas que liberam citocinas estimulam o desenvolvimento, crescimento e cicatrização (OZGUL et. al., 2017). A primeira fase do processo de cicatrização é a fase hemostática ou de inflamação, que condiz com o processo de migração de células para o local da afecção. A fase seguinte, denominada proliferativa, caracteriza-se pela proliferação celular no local afetado. E, por fim, a fase de remodelação, caracteriza-se pela neoformação de componentes teciduais. Qualquer fase deste evento é elaborada e ordenada por um grupo de substâncias bioativas, os fatores de crescimento. (SILVA, 2016). Os fatores de crescimento que auxiliam no processo de cicatrização de feridas são proteínas liberadas pelos grânulos alfa de plaquetas (SANTOS et al., 2017). Os principais fatores de crescimento liberados pelos grânulos de plaquetas são:

- Fatores de Crescimento Derivados de Plaquetas (PDGF $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\alpha$) têm como uma de suas principais funções atuarem no reparo e proliferação celular de tecidos moles devido a sua atividade mitogênica causada em fibroblastos, leiomiócitos e outras células. Esse efeito ocasiona a estimulação ou inibição sobre o desenvolvimento dessas células (PECK, HISS, STEPHEN, 2016).

- Fatores Transformantes de Crescimento $\beta 1$ e $\beta 2$ (TGF- $\beta 1$, $\beta 2$) contribuem na síntese de colágeno e também melhor a deposição da matriz extracelular, dificultando a sua degradação e é encarregado da supressão da reprodução celular através da imunossupressão (SCHÄR, 2015).

- Fatores de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), mitógenos seletivos de células endoteliais envolvidos na angiogênese (PECK, HISS, STEPHEN, 2016).

- Fator de Crescimento Epidérmico (EGF) os níveis plasmáticos são indetectáveis, mas nas plaquetas são encontrados em quantidades apreciáveis. Contribuem na reprodução e na diferenciação de células mesenquimatosas e epiteliais, melhora a ação de outros fatores de crescimento e é ativador da quimiotaxia e da biossíntese de colágeno (SCHÄR, 2015).

- Fator de Crescimento Insulínico Tipo-1 (IGF-1) é o mais abundante no tecido ósseo, é produzido pelos osteoblastos e estimula a formação óssea induzindo a proliferação celular, a diferenciação e a biossíntese de colágenos do tipo I, e também é encontrado em quantidades significativas nas plaquetas onde influencia na quimiotaxia e no desenvolvimento e reestruturação tecidual, participa também da osteogênese e da síntese proteica (KOBOLAK et al., 2015).

- Fator de Crescimento Fibroblástico (FGF) tem como função principal a propagação de fibroblastos, mioblastos, queratinócitos e condrócitos, além da angiogênese (PECK, HISS, STEPHEN, 2016).

Esses fatores destacados acima são liberados em abundância na cicatrização dos tecidos iniciando a neoformação óssea e epitelial (SANTOS et al., 2017).

3.5 Angiogênese

A angiogênese representa o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos a partir de capilares pré-existentes fundamentais para a cicatrização, que ocorrem através da ação de citocinas e glicoproteínas presentes no sangue (ALVES, 2020). Este processo inclui a degradação da membrana basal vascular, proliferação e migração de células endoteliais e estruturação do lúmen e formação da rede vascular, o que garante a presença dos vasos

sanguíneos nesse contexto, estabelecendo o suprimento sanguíneo, levando nutrientes, células de defesa e oxigênio para o tecido em formação pós-cirúrgico (CORREA-ARAVENA et al., 2021).

3.6 Fibrinogênese

É o processo de ativação das moléculas de protrombina ou fator II (FT-II), da coagulação. O FT-II é ativado e passa a ser uma molécula de trombina, que é responsável pela formação do fibrinogênio, que atua diretamente na formação da fibrina (SANTANNA, 2018). A fibrina atua no suporte a imigração de neutrófilos para a área em que ocorreu a lesão. A membrana propicia a formação de fibrina, o que potencializa a presença de neutrófilos e monócitos no local cirúrgico. A presença do L-PRF destaca o aumento de diferentes células: fibroblastos, adipócitos e osteoblastos. Sendo observado através destas, a adesão dessas células com proliferações que favorecem a formação de matriz extracelular (CORREA-ARAVENA et al., 2021).

3.7 Osteogênese

Os TGF- β formam uma família de aproximadamente trinta membros, estando presentes em todo o processo intercelular, estimulando rapidamente a formação de osteoblastos e sendo responsável pela indução massiva de síntese de colágeno tipo I (CORREA-ARAVENA et al., 2021). As proliferações celulares descritas ao uso do L-PRF, ostentam uma grande variação de desenvolvimento das células no meio bucal, como: células do ligamento periodontal, osteoblastos, fibroblastos gengivais, células epiteliais orais e pré-adipócitos. Apresentam também a revitalização nos fatores de transcrição e diferenciação de osteoblastos, formação de nódulos minerais e reduzem a expressão de inibidor de mineralização. Com o PGDF presente no processo de mitose endotelial e angiogênese ocorrem a potencialização das células de cicatrização, que devido a migração dos macrófagos que sinalizam as fontes secundárias de TGF- β , transportam células osteoblásticas para o local, agregando densidade óssea além da cicatrização de tecido mole (SIMÕES, 2018).

3.8 Processos de cicatrização

O processo de cicatrização ocorre para restaurar a integridade dos tecidos lacerados, como uma reação de defesa do organismo contra um agente traumático, sendo o mesmo, descrito como um processo biológico e complexo (KUMAR et al., 2015). O potencial de regeneração óssea e tecido mole após a extração utilizando o L-PRF ocorrem de forma precoce, sendo que é observada uma melhora na densidade óssea e cicatrização O L-PRF é um material relevante para ser utilizado nos procedimentos cirúrgicos. Há um processo de formação óssea de importante significância nos alvéolos tratados com L-PRF. (VARGHESE; MANUEL; KUMAR, 2017). O L-PRF pode servir como membrana para regeneração óssea guiada, atuando como agente preventor a migração de células indesejadas, promovendo a atração de células dos processos de osteogênese e angiogênese, favorecendo assim o desenvolvimento de um quadro de mineralização do coágulo sanguíneo (SEIDLER, 2019). O coágulo de L-PRF atua promovendo o reparo de tecidos moles, sendo bem-sucedida à associação/o com enxertos ósseos, devido sua capacidade de atração de células progenitoras para a região (BORIE et al., 2015). O L-PRF é uma excelente alternativa como material utilizado em adição com substitutos ósseos, devido sua capacidade catalisadora de maturação óssea e ganho de densidade, proporcionada pela rede de fibrina. Existe uma diminuição do índice de rejeição do organismo e formação de arcabouço ósseo em menos tempo, possibilitando tratamentos em tempo reduzido e cicatrização pós-cirúrgico (LACERDA et al., 2020).

3.9 Quadro de infecção pós-operatória com o uso do L-PRF

A alveolite é um fator infeccioso causado por bactérias aeróbias e anaeróbias presentes em abundância na cavidade bucal, podem causar também a perda do coágulo e alterações no processo de coagulação do paciente (AL-HAMED et al., 2017). É quase nulo o índice de desenvolvimento de alveolite no pós-operatório com a utilização do L-PRF (LUCENA, 2020). O L-PRF atua como um catalisador na fase vascular, sendo responsável pela potencialização da estabilização do coágulo e carreamento de células de defesa, ajudando a acelerar o processo de cicatrização (AGUIAR, 2017). O L-PRF possui uma vasta gama de propriedade imunológica e potencial antibacteriano, sendo um dos agentes principais, a presença de linfócitos e macrófagos, que atuam como um fator regulador de inflamação e com alta capacidade de indução de formação de fibrina e síntese óssea (MARIANO, 2019). Esse processo induz uma cicatrização mais rápida, principalmente nos locais de inflamação (SIMÕES, 2018). O L-PRF demonstra eficácia na redução da dor e inflamação pós-operatória, proporcionando ao paciente uma melhora na qualidade de vida durante o período de recuperação da cirurgia

(BILGINAYLAR, UYANIK, 2016). Essa diminuição no limiar da dor é devido à liberação de citocinas presentes no L-PRF que diminuem o potencial inflamatório, potencializando a ação anti-inflamatória pela liberação constante dessas citocinas durante o período de elevação da inflamação (LUCENA, 2020).

3.10 Indicações do uso do L-PRF

A indicação do L-PRF ocorre devido necessidades diversificadas, desde: prevenção do alvéolo após a extração dentária, tratamento de defeitos ósseos de duas ou mais paredes, comunicação bucossinusal após extração de terceiros molares superiores, preenchimento de cavidade cística, dentre outras (RESENDE et al., 2020).

3.10.1 PRF na Odontologia

O L-PRF pode ser utilizado em diversos tipos de defeitos ósseos, característica que é sua principal indicação. Defeitos ósseos consequentes da remoção de tumores, cistos, lesões apicais e exodontias podem ser ocupados pelo L-PRF, sendo vantajoso no reparo dessas regiões. (SOUZA et al.2016)

O L-PRF pode ser aplicado na implantodontia com finalidade de expansão de volume ósseo associado aos biomateriais, proporcionando melhores condições para a inserção de implantes. É comum encontrarmos regiões com defeitos ósseos importantes, principalmente na região dos seios maxilares e nervo alveolar inferior (ZUPIROLI et al.,2021).

O PRF é de grande utilidade na periodontia em exposições radiculares e recessões gengivais, como importante fator auxiliar na terapia periodontal. O PRF influencia o ligamento periodontal e fibroblastos gengivais a cementogênese (ZUPIROLI et al.,2021). O PRF é usado na construção de uma estrutura no interior dos alvéolos para agilizar na cicatrização óssea ou como alternativa de barreira para reparação. (SOUZA et al.2016).

A utilização do L-PRF é vasta, devido a complicações que algumas técnicas regenerativas desencadeavam como dor, inflamação, danos a órgãos adjacentes e a necessidade de acesso cirúrgico secundário, como nos casos de remoção de membranas de titânio após a remodelação óssea. Para solucionar tais problemas foram incorporados então derivados do sangue periférico e se introduziram os derivados descritos (CHOUKROUN et al., 2017). Os efeitos biológicos são alcançados devido a uma série de fatores, como concentração de plaquetas, número e tipo de leucócitos que ficaram retidos na membrana de fibrina

(GHANAATI et al., 2016). A liberação de moléculas bioativas nos locais lesionados ocasiona um processo de cicatrização e regeneração. O L-PRF tem uma maior potencial de angiogênese, tanto pela liberação de moléculas bioativas, quanto pela presença de células-tronco, hematopoiéticas e células progenitoras endotelial (CARUANA et al, 2019).

3.11 Contraindicação

São contraindicações o uso e confecção do L-PRF em paciente com quadros de tumores malignos não tratados, doença metastática, anemia, sepse, instabilidade hemodinâmica, disfunção plaquetária e trombocitopenia grave, fobia por qualquer procedimento de venopunção por parte do paciente (LACERDA, 2016).

3.12 Capacitação e qualificação do cirurgião dentista para obtenção e uso do L-PRF

A realização do procedimento para obtenção de L-PRF é uma técnica simples, porém necessita-se coletar o sangue do paciente, e este procedimento foi discutido por muito tempo se o Cirurgião Dentista estaria habilitado para a confecção de agregados plaquetários. Alegava-se em questão, que o profissional não poderia de maneira alguma, realizar a coleta de material sanguíneo para devidos fins (RESENDE et al., 2020). Sendo necessária, a intervenção da discussão pelo Conselho Federal de Odontologia (CFO) que por meio da RESOLUÇÃO 158 do dia 08 de junho de 2015 regulamentou o uso de agregados plaquetários autólogos pelo Cirurgião Dentista com e sem aditivos (CFO-158, 2015). O CFO, por meio da RESOLUÇÃO 158 do dia 08 de junho de 2015, acrescenta no Art. 1º, nos parágrafos, 1º e 2º; que é autorizado ao Cirurgião Dentista a venopunção para obtenção dos agregados plaquetários para fins odontológicos, desde que o profissional esteja devidamente habilitado; sendo necessária a comprovação da qualificação e capacitação por meio de declaração, diplomação e certificação (CFO158, 2015).

3.13 Limitações do uso da L-PRF

O uso da L-PRF pode apresentar algumas limitações, primeiramente o material é totalmente específico para o doador, e é contra indicado, para a obtenção do L-PRF, puncionar o sangue do paciente depois do início da cirurgia, por haver prejuízo na concentração de plaquetas (SOUZA et al., 2016). Também há uma limitação na utilização sistemática de

produção de L-PRF para a cirurgia geral, devido ao baixo rendimento na quantidade final disponível, já que é proveniente de sangue autólogo. E bancos de coleta para a produção de L-PRF não são viáveis levando em conta que a matriz de fibrina contém todas as células imunes circulantes e todas as moléculas plasmáticas altamente antigênicas (SEIDLER,2019). É extremamente necessária experiência clínica mínima para a manipulação de L-PRF. O sucesso do protocolo da L-PRF depende principalmente do tempo de coleta de sangue e sua transferência para a centrífuga. Sem anticoagulante, as amostras de sangue coagulam quase imediatamente após o contato com o tubo de vidro, e leva alguns minutos de centrifugação para concentrar o fibrinogênio na parte média e superior do tubo (SOUZA et al., 2016). Se o intervalo entre a coleta de sangue e o início da centrifugação for excessivamente longo, a falha ocorrerá, a fibrina irá polimerizar de forma difusa no tubo e apenas um pequeno coágulo sanguíneo sem consistência será obtido (SEIDLER,2019) .

3.14 Protocolo de produção do L-PRF

O desenvolvimento das PRF's foi estabelecido na França por Joseph Choukroun e colaboradores, se tornando uma ferramenta avançada na Odontologia. Esta técnica possui uma atenção especial pela sua facilidade de manuseio e por ser um biomaterial relacionada a uma regeneração de tecidos eficientes. No entanto, ainda não possui uma padronização do protocolo, gerando discussões para uma melhor adequação (PINTO et al., 2018). O PRF é obtido através da centrifugação total do sangue, onde plaquetas e leucócitos sofrem uma coagulação espontânea, assim como o coágulo sanguíneo que se forma naturalmente no local do defeito. Assim, plaquetas e leucócitos ativados são aprisionados na matriz rica em fibrina, o que contribui para uma taxa elevada de regeneração e cicatrização do tecido ósseo, ilustrando o sucesso da técnica (STRAUSS et al, 2018). O produto resultante é composto por três fases: uma de glóbulos vermelhos no fundo (red blood cells (RBC)), uma fase superior de plasma acelular pobre em plaquetas (PPP) amarelado e uma fase intermediária correspondente ao coágulo de fibrina com as plaquetas (FRP) (NARANG et al, 2015). O processo de coagulação natural ocorre espontaneamente e permite a fácil obtenção de um coágulo rico em fibrina contendo leucócitos, sem a necessidade de qualquer modificação bioquímica do sangue, como uso de anticoagulantes, trombina ou cloreto de cálcio. Pode ser usado diretamente como um coágulo ou após ser comprimido até formar uma membrana resistente na qual o coágulo é submetido a uma compressão em gaze estéril (SEIDLER, 2019).

A coleta do sangue do paciente é realizada através da veia medial cubital armazenado em tubos de vidro estéreis que geram um processo acelerado de formação e ativação do coágulo, devido ao contato com as paredes internas enquanto centrifugado, não apresentando riscos algum ao organismo humano (MOURÃO et al., 2020). É coletado 10mL de sangue do paciente e imediatamente centrifugado a 3000 rotações por minuto (RPM) em uma centrífuga de mesa PC-02 da Process (Nice, França), com uma força centrífuga relativa (RCF) de 400 g por 10 minutos, o que promove a ativação plaquetária e a polimerização imediata da fibrina. O coágulo L-PRF formado pode então ser removido do tubo de coleta de sangue e usado conforme necessário. Esse material deve ser utilizado em até 4 horas (MOREIRA et al., 2018).

O processo de coagulação ocorre através das plaquetas em proporções de 150 mil a 450 mil por milímetros cúbicos de sangue. As mesmas são responsáveis pela formação do coágulo logo após a injúria de um tecido que ocasiona o rompimento de vários vasos sanguíneos (RESENDE, 2020). As plaquetas são geradas na medula óssea, com vida média de 8 a 10 dias e circulam no sangue durante esse período, proporcionando um mecanismo de hemostasia primária para reparação tecidual (SANCHEZ, 2019). Após a formação do coágulo de L-PRF, no mesmo, encontram-se cerca de 97% de concentração pura em plaquetas retiradas da amostra sanguínea e aproximadamente 50% dos leucócitos, sendo estes, distribuídos de forma específica, exercendo papéis fundamentais no processo de homeostase (SIMÕES, 2018). O L-PRF quando utilizado após a cirurgia, proporciona um tampão de leucócito, plaqueta e fibrina imediato, exercendo uma função extra e de compensação em forma de uma barreira mecânica e hemostática (SANCHEZ, 2019).

4 RESULTADOS

Foram identificados nas bases de dados 137 artigos, após a leitura dos resumos, 35 foram avaliadas na íntegra e posteriormente 35 foram consideradas relevantes para a composição deste trabalho, no geral os grupos de tratamento apresentaram melhorias significativas, favorecendo a utilização do PRF.

Alguns trabalhos apresentaram o aumento de células mesenquimais após o tratamento com o PRF, além disso, os fibroblastos da gengiva e a polpa dentária responderam ao PRF com a proliferação aumentada. Algumas células e macrófagos também responderam ao PRF com proliferação aumentada. Mas também foi identificado que o PRF falhou em induzir a proliferação em estruturas de colágeno. Em geral, há um consenso que o PRF tem um potencial ativo mitogênico (XIANG et al., 2019). Foi identificado também que o PRF aumentou a

migração de células-tronco neurais. Vários estudos mostraram que PRF aumenta a expressão ou a atividade da fosfatase alcalina em células da linhagem mesenquimal, Além disso, o PRF aumentou os nódulos mineralizados nas células da polpa dentária, osso da calvária, medula óssea e ligamento periodontal, mas um estudo mostrou um efeito inibidor do PRF na atividade da fosfatase alcalina (STRAUSS et al., 2020). De forma geral, o uso de PRF no tratamento de defeitos periodontais levou a uma melhora evidente nos parâmetros clínicos, incluindo uma diminuição na profundidade do defeito, acompanhado em um ganho de inserção e diminuição da profundidade de sondagem (MIRON et al., 2017). Mas no geral a resposta à exposição ao PRF é considerada eficiente. É considerado em vários estudos que o aumento relatado da expressão gênica por PRF é moderada. Algumas observações foram anotadas em experimentos quanto à adesão celular pela utilização do PRF. Também aumentou a fosforilação em células de osteossarcoma, sugerindo que a utilização de PRF possui um efeito antiinflamatório e é capaz de inibir a osteoclastogênese (STRAUSS et al., 2020).

5 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática da literatura foi conduzida para avaliar as evidências da eficácia do uso da L-PRF na Odontologia. Existem inúmeras aplicações e benefícios da PRF na área da Odontologia, objetivando promover a cicatrização de feridas, preenchimento de defeitos ósseos, regeneração óssea, estabilização de enxerto, levantamento do assoalho do seio maxilar, recuperação de tecido ósseo e gengival em defeitos periodontais, promoção de hemostasia, tratamento de alveolite seca, entre outros (SILVA et al., 2017).

Todos os protocolos visam um mesmo resultado: a obtenção de uma matriz de fibrina livre de hemácias, com fins de aplicação autóloga e não transfusional (Oliveira et al, 2017). O PRF nos dias atuais é um substituto do PRP por ser considerado natural, pois não existe adição de agentes químicos coagulantes incorporados a ele, além de apresentar aspectos biológicos e físicos muito superiores como rede de fibrina mais densa, lenta liberação dos fatores de crescimento, presença de leucócitos mononucleares e glicoproteínas adesivas (ZUPIROLI, 2020).

Os usos clínicos descritos na extensa literatura atualmente disponível para L-PRF, talvez sendo a reconstrução de cristas alveolares atróficas como preparação antes da instalação de implantes ósseos integrados sua principal indicação (CASTRO et al., 2019). E na sua maioria, afirmam que a PRF acelera o processo de cicatrização do tecido mole e diminui a severidade

das sequelas pós-operatórias imediatas, como a dor, edema, trismo, processos inflamatórios, entre outros (OZGUL et al., 2015).

O produto L-PRF contém mais de 97% das plaquetas e mais de 50% dos leucócitos originalmente contidos na amostra de sangue coletada (MIRON et al., 2017). As plaquetas são responsáveis pela ativação e liberação de biomoléculas importantes, incluindo proteínas específicas, fatores de crescimento como fator de crescimento derivado de plaquetas, fatores de coagulação, moléculas de adesão, citocinas / quimiocinas e fatores angiogênicos; capaz de estimular a proliferação e ativação de fibroblastos, macrófagos, neutrófilos e células mesenquimais (AYDEMIR et al., 2016). Os leucócitos desempenham um papel importante no processo de cicatrização. Macrófagos e neutrófilos envolvem tecido necrótico e microorganismos, prevenindo processos infecciosos (DOHAN et al., 2016).

Estudos apontam que há a preservação do tecido duro assim como a aceleração na formação óssea com a utilização do L-PRF (CASTRO et al., 2017). Estudos relacionados à elevação do assoalho do seio maxilar pela técnica da janela lateral relataram que ocorre maior neoformação óssea ao se utilizar L-PRF (KILIC et al., 2016). Devido a preocupações com a degradação da membrana PRF, estudos mostram a redução da taxa de biodegradação da membrana PRF usando uma técnica de compressão de calor que não envolvia sua biocompatibilidade (NUNEZ e RODRIGUEZ, 2019). Os procedimentos de regeneração das fissuras alveolares superiores demonstraram maior formação óssea quando combinados com L-PRF. A realização de uma extração combinada com o uso de L-PRF tem sido relatada para reduzir a reabsorção das cristas marginais (SHAWKY, SEIFELDIN, 2016). Da mesma forma, encontramos evidências do efeito desses biomateriais na cirurgia apical, ao nível dos defeitos infra-ósseos, comprometimento da furca em dentes multirradiculares, cirurgia plástica periodontal e elevação do seio maxilar, entre outras aplicações no território bucomaxilofacial (PINTO et al., 2017).

A maioria dos estudos avaliou o impacto do L-PRF na proliferação, adesão, migração e diferenciação, principalmente nas células mesenquimais e, até certo ponto, nas células endoteliais e epiteliais. Os resultados atuais mostraram um efeito benéfico da L-PRF no alívio da dor e inchaço e na redução da incidência de osteíte alveolar após a extração cirúrgica (XIANG et al., 2019). O efeito antinociceptivo da aplicação da FRP pode ser atribuído à liberação de diferentes quimiocinas, interleucinas anti-inflamatórias e peptídeos opióides, vindo à promover uma inibição clinicamente relevante da dor no pós-operatório (GASPARRO et al., 2020).

Descobrimos que a aplicação local de L-PRF, durante a extração aliviou significativamente o edema, ou seja, revelou propriedades antiinflamatórias. A maioria dos estudos sugere uma atividade mitogênica de L-PRF para vários tipos de células. O L-PRF também mostrou uma capacidade moderada, mas consistente de modular a expressão de genes-alvo ativando diferentes vias de sinalização (STRAUSS et al., 2020). Em suma, durante a fase inflamatória da ferida cirúrgica, os produtos liberados pela L-PRF neutralizam os efeitos dos mediadores pró-inflamatórios gerados naturalmente nos estágios iniciais da inflamação (CAYMAZ; UYANIK, 2019). Portanto, a introdução da L-PRF modula a resposta imune inflamatória, promove hemostasia primária, quimiotaxia, angiogênese e mitogênese de células endoteliais, atuando como uma matriz cicatricial bioativa para uma cascata complexa de cicatrização, o que justifica a série de benefícios obtidos através de seu uso (ESHGHPOUR et al., 2014; ESHGHPOUR et al., 2018).

A L-PRF é a segunda geração de concentrados de plaquetas (PRP é a primeira geração). independentemente do tipo de célula e da preparação de L-PRF ela produz uma rede protéica fibrosa semelhante às células naturais, a fim de aumentar a migração e proliferação celular. Um cenário interessante foi o aumento da proliferação celular em matrizes de colágeno e superfícies de titânio sobre o revestimento L-PRF (YÜCE et al., 2019).

O L-PRF também aumenta a angiogênese, apóia a imunidade e aumenta a cobertura do tecido lesado, aumentando os efeitos positivos nas células epiteliais e fibroblastos, reduzindo o intervalo de tempo para a osseointegração e regeneração óssea. L-PRF é amplamente utilizado em odontologia regenerativa. Além disso, os coágulos L-PRF são usados para o tratamento sem retalho de perfurações sinusais agudas. A extração para preservação do alvéolo, defeitos intra-ósseos e problemas periodontais são as outras indicações do uso de L-PRF (STRAUSS et al., 2020).

Outra característica importante da fibrina rica em plaquetas é a capacidade de melhorar o processo de consolidação óssea (RITTO et al., 2019). Estudos de casos clínicos randomizados, concluíram que a L-PRF pode melhorar a preservação do alvéolo após a extração do dente (CANELLAS et al., 2020).

As informações progressivas disponíveis sobre o uso de L-PRF no tratamento regenerativo de defeitos intra-ósseos devem ser avaliadas com cautela. O julgamento profissional e a avaliação particular de seu uso de acordo com cada caso clínico determinarão a oportunidade de uso do L-PRF combinado ou não com biomateriais associados. É importante salientar que alguns fatores podem modificar o nível de eficácia da FRP durante procedimentos

cirúrgicos, dentre eles, temos que a experiência do cirurgião afeta consideravelmente na quantidade de trauma durante o trans-operatório (MAYOL et al., 2021).

A heterogeneidade nos trabalhos é um problema potencial ao interpretar os resultados. Diferentes tipos de estudo, escalas de medição, intervalos de tempo e protocolos cirúrgicos são possíveis para explicar essa heterogeneidade. Estudos futuros devem incluir mais pesquisas para considerar a importância do L-PRF, otimizando a sua utilização na realidade clínica.

6 CONCLUSÕES

Diante dos artigos avaliados para a exposição deste trabalho, tanto nacionais como internacionais, que demonstraram a plena eficácia e eficiência da utilização do L-PRF em várias áreas da Odontologia, pode-se considerar que a L-PRF é uma alternativa promissora no tratamento regenerativo de tecidos moles e duros, como também, devido as suas propriedades de cicatrização, fatores de crescimento, sua extensa ligação de rede de fibrinas e sua fácil absorção pelo organismo. Por ser um biomaterial de origem autógena, proporciona uma gama elevada de células de defesas no local e potencialização das células vasculares, estimulando rapidamente a cicatrização e aumentando significativamente o recrutamento de células proliferativas, proporcionando uma recuperação mais rápida do pós-operatório e reduzindo o desconforto pós-operatório do paciente. A capacidade de acelerar o reparo e apresentar resultados promissores ao final de cada tratamento são fatores determinantes que justificam seu uso na Odontologia. Além disso, a técnica de utilização do L-PRF é considerada simples, tem um baixo custo e é de fácil execução, sendo esse o maior motivo pela alta demanda de estudos relacionados ao tema. Apesar da L-PRF não apresentar contra indicações e poucas limitações de uso, necessita de um correto manuseio do material pelos cirurgiões dentistas, a fim de obter sucesso clínico.

7 DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses quanto a elaboração deste artigo. Este trabalho enquadra-se nos requisitos para cumprimento parcial das especificações para o grau de doutor.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, F. G. **Membrana de L-PRF em apicectomia: uma revisão de literatura.**

Orientador: Marilin Duarte da Silva de Oliveira. TCC (Monografia) – Curso de Odontologia, Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, Santa Catarina, 2017. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/9936>. Acesso em: 20 out. 2021.

AL-HAMED, F. S.; TAWFIK, M. A. M.; ABDELFADEL, E.; AL-SALEH, M. A. **Efficacy of platelet-rich fibrin after mandibular third molar extraction: a systematic review and**

meta-analysis. J Oral Maxillofac Surg. v.75, n.6, p.1124- 1135, 2017. doi: 10.1016/j.joms.2017.01.022. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28236425. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28236425/> Acesso em: 19 out. 2021.

ALVES, L. A. L. S. **Fibrina rica em plaquetas (PRF) como tratamento de comunicação buccossinusal: relato de caso.** Revista Fluminense de Odontologia, n.53, 2019. doi: <https://doi.org/10.22409/ijosd.v0i53.39870>. Disponível em: <https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/39870/22951> Acesso em: 21 out. 2021.

AYDEMIR, T. H.; DEMIRER, S.; DOLGUN, A.; KECELI, H.G. **Evaluation of the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. Six-month results of a randomized, split-mouth, controlled clinical study.** J Clin Periodontol. v.43, n.11, p. 955-964, 2016. doi: 10.1111/jcpe.12598. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27396428. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27396428/> Acesso em: 18 out. 2021.

BILGINAYLAR, K.; UYANIK, L. O. **Evaluation of the effects of platelet-rich fibrin and piezosurgery on outcomes after removal of impacted mandibular third molars.** Br J Oral Maxillofac Surg. v.54, n.6, p.629-633, 2016. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.03.016. Epub 2016 Apr 2. PMID: 27044941. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044941/> Acesso em: 15 out. 2021.

BORIE, E. *et al.* **Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review.** Int J Clin Exp Med. v.8, n.5, p.7922, 2015. PMID: 26221349; PMCID: PMC4509294. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26221349/> Acesso em: 21 out. 2021.

CANELLAS, J. V. S. *et al.* **Platelet-rich fibrin in oral surgical procedures: a systematic review and meta-analysis.** Int J Oral Maxillofac Surg. v.48, n.3, p.395-414, 2019. doi: 10.1016/j.ijom.2018.07.007. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30072300. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30072300/> Acesso em: 21 out. 2021.

CANELLAS, J. V. S.; RITTO, F. G.; MEDEIROS, P. J. D. **Evaluation of postoperative complications after mandibular third molar surgery with the use of platelet-rich fibrin: a systematic review and meta-analysis.** Int J Oral Maxillofac Surg. v.46, n.9, p.1138-1146,

2017. doi: 10.1016/j.ijom.2017.04.006. Epub 2017 May 1. PMID: 28473242. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28473242/> Acesso em: 21 out. 2021.

CARDOSO, M. L.; LOPES, S. M. **Fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF). Diminuindo a morbidade em procedimentos de reconstruções teciduais orais.** Orientador: Luis Eduardo Carneiro Campos. TCC (Monografia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal Fluminense, Nova Friburgo, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: http://www.punf.uff.br/arquivos_punf/tcc/odontologia/2015/1/fibrinaricaemplaquetaseleucitoslprfdiminuindoamorbidadeem.pdf. Acesso em: 19 out. 2021.

CASTRO, A. B. *et al.* **Characterization of the Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin Block: Release of Growth Factors, Cellular Content, and Structure.** Int J Oral Maxillofac Implants. v.34, n.4, p.855–864, 2019. doi: 10.11607/jomi.7275. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30742137. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30742137/> Acesso em: 20 out. 2021.

CASTRO, A. B. *et al.* **Regenerative potential of leukocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review.** J Clin Periodontol. v.44, n.2, p.225-234, 2017. doi: 10.1111/jcpe.12658. Epub 2017 Jan 10. PMID: 27891638; PMCID: PMC5347939. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27891638/> Acesso em: 15 out. 2021.

CAYMAZ, M. G.; UYANIK, L. O. **Comparison of the effect of advanced platelet-rich fibrin and leukocyte-and platelet-rich fibrin on outcomes after removal of impacted mandibular third molar: A randomized split-mouth study.** Niger J Clin Pract. v.22, n.4, p.546, 2019. doi: 10.4103/njcp.njcp_473_18. PMID: 30975961. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975961/> Acesso em: 15 out. 2021.

CHAVDA, S.; LEVIN, L. **Human Studies of Vertical and Horizontal Alveolar Ridge Augmentation Comparing Different Types of Bone Graft Materials: A Systematic Review.** J Oral Implantol. v.44, n.1, p.74-84, 2017. doi: 10.1563/aaid-joi-D-17-00053. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29135351. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29135351/> Acesso em: 16 out. 2021.

CHOUKROUN, J. *et al.* **Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review.** Clin Oral Investig. v.21, n.6, p.1913-1927, 2017. doi: 10.1007/s00784-017-2133-z. Epub 2017 May 27. PMID: 28551729. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28551729/> Acesso em: 19 out. 2021.

CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA. **Resolução CFO-158/2015.** Regulamenta o uso de Agregados Plaquetários Autólogos para fins não transfusionais no âmbito da Odontologia. Disponível em: <https://sbti.com.br/wpcontent/uploads/2020/07/resolu%C3%A7ao-158-2015.pdf>. Acesso em: 20 de maior de 2021.

CORREA-ARAVENA, J. *et al.* **L-PRF y Ciclo Celular. Revisión Narrativa.** Int. J. Odontostomat. v. 13, n. 4, p. 497-503, 2019. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2019000400497> Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2019000400497&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 19 out. 2021.

DOHAN, D. M. *et al.* **The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane.** v. 29, n. 2, p.171-184, 2018. doi: 10.1080/09537104.2017.1293812. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28437133. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437133/> Acesso em: 15 out. 2021.

GASPARRO, R. *et al.* **Treatment of periodontal pockets at the distal aspect of mandibular second molar after surgical removal of impacted third molar and application of L-PRF: a split-mouth randomized clinical trial.** Quintessence Int. v. 51, n. 3, p. 204-211, 2020. doi: 10.3290/j.qi.a43947. PMID: 32020130. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32020130/> Acesso em: 19 out. 2021.

GHANAATI, S *et al.* **Bilayered, non-cross-linked collagen matrix for regeneration of facial defects after skin cancer removal: a new perspective for biomaterial-based tissue reconstruction.** J Cell Commun Signal. v. 10, n.1, p. 3-15, 2016. doi: 10.1007/s12079-015-0313-7. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26660939; PMCID: PMC4850141. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26660939/> Acesso em: 19 out. 2021.

HOTWANI, K.; SHARMA, K. **Platelet rich fibrin - a novel acumen into regenerative endodontic therapy.** Restor Dent Endod. Feb;v. 39 n. 1, p. :1-6, 2014. doi: 10.5395/rde.2014.39.1.1. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24516822; PMCID: PMC3916499. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916499/> Acesso em: 21 out. 2021.

<https://doi.org/10.22409/ijosd.v0i53.39870>. Disponível em: <https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/39870>. Acesso em: 19 out. 2021.

HUANG, J. S.; YU, H.; CHANG Y. **Schneiderian membrane repair with platelet-rich fibrin during maxillary sinus augmentation with simultaneous implant placement.** J Formos Med Assoc. v. 115, n. 9, p. 820-821, 2016. doi: 10.1016/j.jfma.2016.04.006. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27375048. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27375048/> Acesso em: 20 out. 2021.

KILIÇ, S. C.; GÜNGÖRMÜŞ, M. **Cone Beam Computed Tomography Assessment of Maxillary Sinus Floor Augmentation Using Beta-Tricalcium Phosphate Alone or in Combination with Platelet-Rich Plasma: A Randomized Clinical Trial.** Int J Oral Maxillofac Implants. v. 31, n. 6, p. 1367-1375, 2016. doi: 10.11607/jomi.5205. PMID: 27861663. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27861663/> Acesso em: 22 out. 2021.

KOBOLAK, J., *et al.* **Mesenchymal stem cells: Identification, phenotypic characterization, biological properties and potential for regenerative medicine through biomaterial micro-engineering of their niche.** Methods. v. 15, n. 99, p. 62-68, 2016. doi: 10.1016/j.ymeth.2015.09.016. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26384580. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26384580/> Acesso em: 16 out. 2021.

KUMAR, N. *et al.* **Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical study.** J Oral Maxillofac Surg. v. 73, n. 6, p. 1042-1049, 2015. doi: 10.1016/j.joms.2014.11.013. Epub 2014 Dec 13. PMID: 25659357. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25659357/> Acesso em: 17 out. 2021.

LACERDA, C. B. V. *et al.* **Plasma rico em fibrina como carreador de biomaterial para reconstrução alveolar após exodontia: relato de caso.** Revista Fluminense de Odontologia, n. 53, 2019. doi: <https://doi.org/10.22409/ijosd.v0i53.39860>. Disponível em: <https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/39860> Acesso em: 19 out. 2021.

LACERDA, D. M. P. **Plasma rico em plaquetas: alternativa terapêutica em tendinopatias crônicas.** Orientador: Marco Sarmento. Trabalho final do Curso de Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/26554> Acesso em: 20 out. 2021.

LUCENA, L. R. **Efeitos clínicos do uso do L-PRF sobre a cicatrização após exodontia de terceiros molares: revisão sistemática.** Orientadora: Dr.^a Clarice Maria Soares de Alcântara Pinto. TCC (Monografia) - Graduação em Odontologia, Centro Universitário Fametro, Fortaleza, 2020. Disponível em: <http://repositorio.unifametro.edu.br/handle/123456789/754> Acesso em: 20 out. 2021.

MARIANO, Y. C. R. **Exodontia de terceiro molar com o uso fibrina rica em plaquetas avançada: relato de caso clínico.** Orientador: Paulo Ivo Marques de Oliveira Lourenço. TCC (Monografia) – Bacharelado em Odontologia. Repositório Institucional Faculdade Maria Nilza, Governador Mangabeira, Bahia, 2019. Disponível em: <http://131.0.244.66:8082/jspui/handle/123456789/1654> Acesso em: 27 out. 2021.

MARTINS, G.A. **Emprego estético e terapêutico de fibrina rica em plaquetas em procedimentos orofaciais: Revisão de literatura.** Orientador: Dr. Rubens Rodrigues Filho. TCC (Monografia) – Graduação em Odontologia. Repositório Institucional da UFSC, Florianópolis, Santa Catarina, 2017. <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/181460> Acessado em: 20 out. 2021.

MAYOL, M. *et al.* **Fibrina Rica en Plaquetas y Leucocitos en el tratamiento de defectos intra-óseos: Revisión Narrativa.** Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral, v. 11, n. 1, p. 54-57, 2018 . doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0719-01072018000100054>. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072018000100054&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 19 out. 2021.

MIRON, R.J. *et al.* **Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review.** *Tissue Eng Parte B Rev.* v. 23, n. 1, p. 83-99, 2017. doi:

10.1089/ten.TEB.2016.0233. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27672729/>

Acesso em: 01 nov. 2021.

MOREIRA, T. G. *et al.* **Tratamento cirúrgico de fístula bucosinusal com fibrina rica em plaquetas e leucócitos: relato de caso.** *Revista Naval de Odontologia*, v. 45, n. 1, sp. 2018.

Disponível em: <https://www.repositorio.mar.mil.br/handle/ripcmb/844192> Acesso em: 27 out. 2021.

MOURÃO C. F. A. B. *et al.* **The use of leukocyte- and platelet-rich fibrin in the management of soft tissue healing and pain in post-extraction sockets: A randomized clinical trial.** *J Craniomaxillofac Surg.* v. 48, n. 4, p. 452-457, 2020. doi:

10.1016/j.jcms.2020.02.020. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32201062. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201062/> Acesso em: 16 out. 2021.

MUNOZ, M. A. N.; CASTRO-RODRIGUEZ, Yuri. **Resultados del uso de la fibrina rica en plaquetas y rellenos óseos en la regeneración ósea guiada. Revisión sistemática.** *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*, v. 41, n. 3, p. 126-137, 2019. Epub 30-Mar-2020. doi:

<https://dx.doi.org/10.20986/recom.2019.1032/2019>. Disponível em:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582019000300006&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 20 out. 2021.

Acesso em: 20 out. 2021.

NARANG, I.; MITTAL, N.; MISHRA, N. **A comparative evaluation of the blood clot, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in regeneration of necrotic immature permanent teeth: A clinical study.** *Contemp Clin Dent.* v. 6, n. 1, p. 63-68, 2015. doi:

10.4103/0976-237X.149294. PMID: 25684914; PMCID: PMC4319348. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25684914> Acesso em: 16 out. 2021.

OLIVEIRA, L. A. *et al.* **Do L-PRF ao Stick Bone™ – opções terapêuticas na**

Implantodontia usando concentrados plaquetários. E-book, 2018. Disponível em:

<https://mentorodonto.com.br/do-l-prf-ao-stick-bone-opcoes-terapeuticas-na-implantodontia-usando-concentrados-plaquetarios/> Acesso em: 18 out. 2021.

OTAROLA, W. E. *et al.* **Fibrina rica en plaquetas (FRP): Una alternativa terapéutica en odontología.** Rev. Estomatol. Herediana. v. 26, n. 3, p. 173-178, 2016. doi:

<http://dx.doi.org/10.20453/reh.v26i3.2962>. Disponível em:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-43552016000300009&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 19 out. 2021.

OZGUL, O. *et al.* **Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: Randomized multicenter split-mouth clinical trial.**

Head Face Med. v. 11, n. 1, p. 1, 2015. doi: 10.1186/s13005-015-0094-5. PMID: 26607842;

PMCID: PMC4660809. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26607842/> Acesso em: 21 out. 2021.

PECK, MT; HISS, D; STEPHEN, L. **Factors affecting the preparation, constituents, and clinical efficacy of leukocyte- and platelet- rich fibrin (L-PRF).** S. Afr. Dent. Journal. v.

71, n. 7, p. 298-302, 2016. Disponível em:

http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0011-85162016000700004&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 20 out. 2021.

PINTO, N. H. *et al.* **An Innovative Regenerative Endodontic Procedure Using Leukocyte and Platelet-rich Fibrin Associated with Apical Surgery: A Case Report.** J Endod. v. 43,

n. 11, p. 1828-1834, 2017. doi: 10.1016/j.joen.2017.07.002. Epub 2017 Sep 28. PMID:

28965773. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28965773/> Acesso em: 28 out. 2021.

PINTO, N. R. *et al.* **Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study.**

Platelets v. 29, n. 5, p. 468-475, 2017. doi: 10.1080/09537104.2017.1327654. Epub 2017 Jul

20. PMID: 28727481. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28727481/> Acesso em: 01 nov. 2021.

PIRES, E. M. S. **Diagnóstico para extração de terceiros molares: revisão de literatura.**

Orientador: Dr. João Milki Neto. TCC (Monografia) Bacharelado em Odontologia,

Universidade de Brasília, Brasília, 2018. Disponível em:

<https://bdm.unb.br/handle/10483/21254> visto em 27/10/2021 Acesso em: 01 nov. 2021.

PUISYS, A.; LINKEVICIUS, T. **The influence of muco salt issue thickening on crestal bone stability around bone-level implants. A prospective controlled clinical trial.** Clin Oral Implants Res. v. 26, n. 2, p. 123–129, 2015. doi: 10.1111/clr.12301. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24313250. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24313250/> Acesso em: 28 out. 2021.

RESENDE, R. F. B. *et al.* **Quando indicar o uso da fibrina rica em plaquetas (PRF) na implantodontia oral? - Revisão de Literatura.** Revista Fluminense de Odontologia, n. 54, (sp). 2020. doi: <https://doi.org/10.22409/ijosd.v0i54.41000>. Disponível em: <https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/41000> Acesso em: 28 out. 2021.

SAM, G.; VADAKKEKUTTICAL, R. J.; AMOL, N. V. **In vitro evaluation of mechanical properties of platelet-rich fibrin membrane and scanning electron microscopic examination of its surface characteristics.** J Indian Soc Periodontol. v. 19, n. 1, p. 32-36, 2015. doi: 10.4103/0972-124X.145821. PMID: 25810590; PMCID: PMC4365153. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25810590/> Acesso em: 01 nov. 2021.

SANCHEZ, M. S. **Fibrina Rica em Plaquetas: Efeitos Biológicos e Aplicações Clínicas em Medicina Dentária.** Orientador: Dr. Antônio Ferraz. Dissertação de Mestrado, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Gandra, Portugal, 2019. Disponível em: <https://repositorio.cespu.pt/handle/20.500.11816/3315> Acesso em: 29 out. 2021.

SANTANNA, R. C. A., **Fibrina rica em plaquetas e leucócitos versus plasma rico em plaquetas: propriedades e aplicação clínica.** Revista Naval de Odontologia, v. 102, n. 1, p. 62, 2018. Disponível em: <https://www.repositorio.mar.mil.br/handle/ripcmb/844195> Acesso em: 21 out. 2021.

SANTOS, D. D. D. *et al.* **Uso dos concentrados plaquetários rico em fibrina e leucócitos (L-PRF) na cirurgia de levantamento de seio maxilar.** Revista da AcBO, v. 6, n. 2, 2017. Disponível em: <http://www.rvacbo.com.br/ojs/index.php/ojs/article/view/342> Acesso em: 18 out. 2021.

SCHÄR, M. O. *et al.* **Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro.** Clin Orthop Relat Res. v. 473, n. 5, p. 1635-1643, 2015. doi:

10.1007/s11999-015-4192-2. PMID: 25690170; PMCID: PMC4385378. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25690170/> Acesso em: 17 out. 2021.

SCLAFANI , A. P. *et al.* **Platelet Preparations for Use in Facial Rejuvenation and Wound Healing: A Critical Review of Current Literature.** *Aesthetic Plast Surg.* Aug;v. 39, n. 4, p. 495-505, 2015. doi: 10.1007/s00266-015-0504-x. Epub 2015 Jun 5. PMID: 26044392. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044392/> Acesso em: 21 out. 2021.

SEIDLER D.K. **Avaliação da fibrina rica em plaquetas na regeneração de tecidos orais: uma revisão de literatura.** Orientador: Dr.^a Mabel Mariela Rodriguez Cordeiro. TCC (Monografia) – Curso de Graduação em Odontologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/201601>. Acesso em: 21 out. 2021.

SHAWKY, H.; SEIFELDIN, S. A. **Does Platelet-Rich Fibrin Enhance Bone Quality and Quantity of Alveolar Cleft Reconstruction?** *Cleft Palate Craniofac J.* v. 53, n.5, p. 597-606, 2016. doi: 10.1597/14-290. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26451499. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26451499/> Acesso em: 18 out. 2021.

SILVA, F. B. *et al.* **Evidências científicas do uso da fibrina rica em plaquetas em odontologia: uma revisão integrativa.** *Implant News Perio.* v. 2, n. 1, p. 57-63, 2017. Disponível em: <http://reservas.fcrcs.edu.br/index.php/eedic/article/view/938>. Acesso em: 19 out. 2021.

SILVA. L. A. A. **A aplicação de plasma rico em plaquetas na regeneração dos tecidos periodontais.** Orientador: Héider Oliveira. Dissertação de Mestrado, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2016. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/5570> Acesso em: 27 out. 2021.

SIMÕES, B. M. G. **Utilização de PRF na Cicatrização.** Orientador: Dr. Marco André Martins. Dissertação de Mestrado, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Gandra, Portugal, 2018. Disponível em: <https://repositorio.cespu.pt/handle/20.500.11816/3028?locale-attribute=it> Acesso em: 19 out. 2021.

SOUZA, G. A. L. S.; VIEIRA R. F. A. **O uso da fibrina rica em plaquetas na odontologia uma visão crítica.** Orientador: Dr. Ronaldo Célio Mariano. TCC (Monografia) – Curso de Odontologia, Universidade Federal de Alfenas, Minas Gerais, 2016. Disponível em: https://pt.slideshare.net/dr_ricardo/o-uso-da-fibrina-rica-em-plaquetas-na-odontologia-uma-viso-crtica. Acesso em: 27 out. 2021.

VARGHESE, M. P.; MANUEL, S.; KUMAR, L. K. S. **Potential for Osseous Regeneration of Platelet-Rich Fibrin—A Comparative Study in Mandibular Third Molar Impaction Sockets.** J Oral Maxillofac Surg. v. 75, n. 7, p. 1322–1329. 2017. doi: 10.1016/j.joms.2017.01.035. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28249808. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249808/> Acesso em: 15 out. 2021.

XIANG, X. *et al.* **Impact of platelet-rich fibrin on mandibular third molar surgery recovery: a systematic review and meta-analysis.** BMC Oral Health. v. 19, n. 1, p. 163. doi: 10.1186/s12903-019-0824-3. PMID: 31345203; PMCID: PMC6659259. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345203/> Acesso em: 17 out. 2021.

ZHAO, J. H.; TSAI, C. H.; CHANG, Y.C. **Clinical application of platelet-rich fibrin as the sole grafting material in maxillary sinus augmentation.** J Formos Med Assoc., v. 114, n. 8, p. 779–780, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25840858/> Acesso em: 27 out. 2021.

ZUPIROLI, B.B. **Métodos regenerativos usando plasma rico em fibrina como opção terapêutica. Revisão de literatura.** Orientador: Dr.^a Livia Tolentino Cardia. TCC (Monografia) – Graduação em Odontologia. Repositório Digital Unicesumar, Maringá, Paraná, 2020. Disponível em: <http://rdu.unicesumar.edu.br/handle/123456789/7622> Acessado em: 20 out. 2021.