

PAULO CEZAR DINIZ

UTILIZAÇÃO DO PRFL COMO ADITIVO NA ODONTOLOGIA

**Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2017**

PAULO CEZAR DINIZ

UTILIZAÇÃO DO PRFL COMO ADITIVO NA ODONTOLOGIA

Monografia apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em implantodontia.

Orientador: Marcus Martins Guimarães

Belo Horizonte

2017

Ficha Catalográfica

D585u Diniz, Paulo Cesar .
2017 Utilização do PAFI como aditivo na Odontologia / Paulo
MP Cesar Diniz. -- 2017.
50 f. : il.
Orientador: Marcos Martins Guimarães.
Monografia (Especialização) -- Universidade Federal de
Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.
1. Peptídeos e proteínas de sinalização intercelular .
2. Regeneração. 3. Próteses e implantes . 4. Odontologia. I.
Guimarães, Marcos Martins . II. Universidade Federal de
Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.
BLACK - 074

Monografia defendida e aprovada no Curso de Especialização de Implantodontia Oral da Universidade Federal de Minas Gerais, em 29 de agosto de 2017, pela banca examinadora constituída pelos professores:

Marcus Martins Guimarães (Orientador) – UFMG

Célio Soares de Oliveira Júnior – UFMG

Rodrigo Costa Seabra – UFMG

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me permitido realizar esse trabalho, aos professores com os quais tanto pude aprender, especialmente ao professor Marcos, por sua generosidade e dedicação; á toda equipe admistrativa na figura da Vanessa. Também aos colegas pela paciência e convívio acadêmico amistoso, em especial a minha dupla Thiago com quem muito aprendi. Dedico esta monografia à minha amada esposa Helen Milagre Diniz e ao meu filho Paulo Cezar Diniz Júnior que tanto me ajudaram e incentivaram durante o percurso.

RESUMO

A perda dos dentes promove uma reabsorção do osso alveolar que muitas vezes inviabiliza a reabilitação oral através do uso de implantes por falta de suporte ósseo para retê-lo. Diversas técnicas têm sido utilizadas visando recuperar ou mesmo conservar o osso alveolar remanescente, como a expansão óssea, RTG, enxertos autógenos, homólogos, heterógenos, distração osteogênica. Porém nem sempre a resposta a essas técnicas tem sido adequada na regeneração trazendo muitas vezes morbidade e pouca regeneração. Choukroun desenvolveu o PRF (plasma rico em fibrina) e seu uso em cirurgia oral, tendo várias utilizações na implantodontia visando aumento ósseo, maior rapidez e segurança nas reconstruções alveolares, no levantamento do seio maxilar, no aumento do tecido ósseo e nas cirurgias periodontais. O PRF por ser um produto bioativo natural e autógeno apresenta um processo simples de preparação no qual é utilizada uma porção de sangue venoso autógeno que é centrifugado obtendo-se uma membrana de fibrina com grande concentração de fatores de crescimento e leucócitos que além de estimular o crescimento do osso e dos tecidos moles, promove a angiogênese, a migração e proliferação celular e devido a presença leucocitária modula o processo inflamatório em seu tempo e intensidade. Por todos esses benefícios, além de ser um procedimento de baixo custo seu uso em cirurgias bucais é uma opção clínica viável.

Palavras-chave: PRF-L. Choukroun. Fatores de crescimento. Modulação inflamatória. Regeneração. Próteses e Implantes. Odontologia.

ABSTRACT

The use of PRFL as an additive in dentistry

The loss of the teeth promotes a reabsorption of the alveolar bone that often make it harder to the occlusal recovery through the use of implants due to lack of bone support to retain it. Several techniques have been used to recover or even preserve the remaining alveolar bone, such as bone expansion, RTG, autogenous grafts, homologues, heterogens, osteogenic distraction. However, the response to these techniques has not always been adequate in regeneration, often leading to poor morbidity and regeneration. Choukroun et al. (2006), developed the PRF and its use in oral surgery, having several uses in the implantology for bone , greater speed and safety in alveolar reconstructions, maxillary sinus lift, bone tissue augmentation and periodontal surgeries. PRF, being a natural and autogenic bioactive product, presents a simple preparation process in which a portion of centrifuged autogenous venous blood is used, obtaining a fibrin membrane with a high concentration of growth factors and leukocytes that besides stimulating the growth of the Bone and soft tissues. This platelet concentrate further promotes angiogenesis, migration and cell proliferation. For all these benefits, besides being a low-cost procedure, its use in oral surgeries is a viable clinical option.

Keywords: PRF-L. Choukroun. Growth factors. Alveolar regeneration. Prostheses and Implants. Odontology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Matriz de fibrina.....	17
Figura 2 -	Modelagem teórica de computador de junções de derivação de fibrina tetramoleculares ou bilaterais condensadas. Observe a rigidez desta arquitetura.....	18
Figura 3 -	Desenho esquemático da origem das células sanguíneas na medula óssea.....	19
Figura 4 -	Desenho esquemático da plaqueta.....	20
Figura 5 -	Processamento do sangue na centrífuga PC-O2 para PRF (Process, Nice, France).....	23
Figura 6 -	Composição de um coágulo de fibrina estruturado no meio do tubo, apenas entre as hemácias na parte inferior e o plasma acelular no topo.....	23
Figura 7 -	Coleta do PRF-L do tubo após centrifugação.....	23
Figura 8 -	Box do Kit de coleta e processo para PRF (Process, Nice, France)....	24
Figura 9 -	Membranas resistentes e elásticas de PRF-L obtidas após a eliminação do soro plasmático do coágulo de PRF-L.....	24
Figura 10 -	Obtenção do iPRF após centrifugação.....	25
Figura 11 -	Coleta de i-PRF no tubo.....	26
Figura 12 -	Cinco mililitros de i-PRF obtidos após a coleta dos tubos.....	26

Figura 13 - I-PRF polimerizado com o enxerto ósseo	26
Figura 14 - Extração de dentes e preenchimento ósseo em um caso de periodontite avançada	30
Figura 15 - Os alvéolos são preenchidas com o osso alogênico de Phoenix (TBF, França).....	30
Figura 16 - O uso de PRF como membranas de cobertura	30
Figura 17 - Rápida epitelização da superfície local, neutralizando os fenômenos infecciosos. Quarenta e oito horas pós-operatório, a ferida é totalmente fechada e as suturas são removidas.....	31
Figura 18 - A TC-scan foi realizada antes da cirurgia e mostrou a anatomia do seio maxilar, com fina altura do osso residual	33
Figura 19 - Duas perfurações significativas da membrana sinusal.....	33
Figura 20 - A membrana do seio foi então cuidadosamente levantada e coberta com 2 membranas PRF para fechar as perfurações.....	33
Figura 21 - A cavidade foi preenchida com coágulos PRF, e a janela óssea foi fechada apenas com uma membrana PRF	34
Figura 22 - Vinte dias após a cirurgia, um primeiro raio-x panorâmico mostrou os implantes no osso residual (1 mm), com -12 mm do implante em pé no seio sem osso: o enchimento PRF não é observável com o x- Raios	34
Figura 23 - Seis meses após a cirurgia, TC mostrou que os implantes foram cercados em um novo tecido ósseo.....	34

Figura 24 - Na radiografia panorâmica, a maior parte da cavidade do implante foi preenchida com osso novo, mas o novo piso sinusal ainda estava embaçado	35
Figura 25 - Quatro anos após o preenchimento dos seios, o raio-x panorâmico mostrou que a cavidade preenchida com PRF estava completamente cheia de osso até a ponta do implante.....	35
Figura 26 - Fotografias clínicas da área afetada	39
Figura 27 - Sequestro na área edêntula mandibular posterior direita mostrada em uma tomografia panorâmica inicial.....	40
Figura 28 - Sequestro removido por debridamento cirúrgico e remoção do sequestro	40
Figura 29 - Aplicação clínica de PRF como o único material de enxerto em lesão óssea.....	40
Figura 30 - Fotografia clínica da lesão com cobertura PRF após 10 dias	41
Figura 31 - Radiografia panorâmica pós-operatória	41

LISTA DE SIGLAS

PRF-L	Plasma Rico em Fibrina e Leucócitos
PRP	Plasma Rico em Plaquetas
L-PRP	Plasma Rico em Fibrina e Leucócitos
P-PRF	Pure Plasma Rico em Fibrina
FGFb	Fator de crescimento Fibroblástica
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial - Angiopoetina
PDGF	Fator de Crescimento derivado das Plaquetas
AVP3	Integrina (fibrinogênio (FDP))
TGF β	Fator de Crescimento transformador β
Bmps	Proteínas Morfogenéticas
IL-1b	Interleucina 1b
IL6	Interleucina 6
TNF-a	Citocinas pró-inflamatórias
IL4	Interleucina 4 -Antiinflamatória
TGF-1	Agente de Fibrose
PDGFs	Fatores de Crescimento derivado das Plaquetas
IGF	Fator de Crescimento Insulínico - agentes de proteção
IPRF	Fibrina líquida
A-PRF	Advanced PRF
S-PRF	Standard Plasma Rico em Fibrina
G	Força centrífuga
GFs	Fator de Crescimento
BRONJs	Osteonecrose dos maxilares devido ao uso de Bifosfonado
FDBA	Osso liofilizado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVO GERAL	12
3	MATERIAIS E MÉTODOS	13
4	REVISÃO DA LITERATURA	14
4.1	Base racional do PRF-L: Biologia	14
4.1.1	Fibrina e Tecido ósseo.....	16
4.1.2	Fibrina.....	17
4.1.3	Plaquetas.....	19
4.2	Obtenção do PRF	22
4.2.1	Método de obtenção do PRF	22
4.2.2	Outras formas de utilização da Fibrina	25
4.2.3	Protocolos com força reduzida	27
4.3	Utilização clínica do PRF	27
4.3.1	Uso nos enxertos alógenos e autógenos em processos alveolares reabsorvidos	28
4.3.2	Utilização do PRF-L em alvéolos frescos pós exodontia	29
4.3.3	Utilizações em enxertos seio maxilar.....	37
4.3.4	Uso do PRF-L em lesões periodontais	37
5	DISCUSSÃO	42
6	CONCLUSÕES	45
	REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

Lynch, Genco e Marx (1999) publicaram o livro *Tissue Engenering*, onde lançaram as bases biológicas do conceito moderno de regeneração. A tríade regenerativa da engenharia tecidual, bem simbolizada pela pirâmide regenerativa, a qual preconiza que, para a reconstrução dos tecidos são necessários três requisitos importantes: 1) células formadoras dos tecidos (osteoblastos, fibroblastos, condroblastos), 2) moléculas sinalizadoras (fatores de crescimento, proteínas morfogenéticas, adesinas, cotocinas), 3) arcabouço “scaffold” (osso autógeno, colágeno, osso mineralizado, osso sintético ou osso homólogo), que no tempo adequado, juntos promovem a regeneração. Este trabalho ocupa principalmente das moléculas sinalizadoras, que são encontradas no tecido conjuntivo, mais precisamente no sangue e se concentram principalmente nas plaquetas, que são verdadeiros pacotes protéicos e se originam da ruptura dos megacariócitos maduros na medula óssea e vão para o sangue circulante, com a missão de controlar a hemorragia e iniciar o processo regenerativo. São essas moléculas sinalizadoras os fatores de crescimento.

A ciência de várias formas vem pesquisando a utilização dos concentrados de plaquetas das mais diversas formas desde o Buffy Coat, passando pelas colas de fibrina, PRP, concentrados obtidos manualmente ou mecanicamente, até que Choukroun, um pesquisador francês, desenvolveu um concentrado chamado por eles (grupo de Choukroun) de segunda geração de concentrados de plaquetas com processamento simples e sem nenhuma manipulação bioquímica, situação semelhante ao processo de coagulação natural, sendo necessária apenas uma centrifugação de uma amostra de sangue venoso autógeno com uma velocidade e tempo específicos do qual origina uma membrana semi-rígida de fibrina, que é bioativa de forma rápida simples e a um custo viável. Esse novo hemoproducto foi chamado de Plasma Rico em Fibrina e Leucócitos (PRF-L). Frente a este novo concentrado de fatores de crescimento, existe a necessidade de avaliar o alcance clínico do uso do PRF-L na regeneração dos tecidos moles e duros nas diferentes necessidades do tratamento odontológico (DOHAN *et al.*, 2006a).

2 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho visa avaliar, através de uma revisão bibliográfica, os benefícios do PRF-L nas diversas técnicas cirúrgicas utilizadas em implantodontia.

Objetivos específicos:

- Descrever a relação biológica envolvida entre a regeneração tecidual e o PRF.
- Descrever a técnica de obtenção dos diferentes tipos de PRF.
- Descrever os resultados clínicos da sua utilização na regeneração de tecidos moles e duros.
- Descrever as vantagens do seu uso na odontologia.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo apresentou uma pesquisa com ênfase à aplicação clínica, respaldada em evidências científicas, proporcionando assim, maior familiaridade com os concentrados de plaquetas, que foi realizada através de uma revisão de literatura.

Após a definição do objetivo da pesquisa, analisou-se a literatura através de artigos científicos, relatos de casos clínicos, livros, notas técnicas e revisões sistemáticas em publicações de língua inglesa e portuguesa sobre hemoprodutos nos últimos 20 anos. Foram feitas pesquisas no banco de dados no Portal de periódicos da coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior (CAPES) no PubMed, Sielo, BVS, Google e Bireme.

Foram encontrados 61 artigos e entraram na revisão 42 artigos, 3 revisões sistemática.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Base racional do PRF-L: Biologia

Pontual e Magini (2004) relataram que a fibrina, a fibronectina o PDGF e o TGF β modulam a expressão da integrina, promovendo a proliferação e migração dos fibroblastos para o interior da ferida, iniciando a formação da matriz de colágeno devido à ação da integrina (AVP3) com a fibrina. Esses dois mediadores ativam o plasminogênio fazendo os fibroblastos iniciarem a proteólise dentro do coágulo de fibrina, que foi polimerizada lentamente, o que fez sustentar melhor a nova matriz fibroblástica substituta, pelo maior número de ligações cruzadas da matriz tridimensional do PRF-L. Sendo um biomaterial autólogo, que promove a aceleração da epitelização com uma maior migração de células de defesa, é indicado para feridas abertas e contaminadas, como os remanescentes ósseos pós-exodontia.

Na cirurgia, complexos fenômenos inflamatórios, remodelação, regeneração e reparação envolvem a cura tecidual das lesões cirúrgicas. A pesquisa clínica nos últimos anos tem voltado seus olhos para aditivos cirúrgicos biológicos, que ajudam na regulação, modulação das inflamações e no aumento da cura.

A utilização de hemoprodutos em cirurgia tem sido bem documentada nos últimos 30 anos e vários produtos e técnicas tem sido objetivo de muita controvérsia, muitas vezes devido a sua complexidade laboratorial, outras vezes por causa de risco biológicos como infecção viral cruzada como hepatites nas colas biológicas comercializadas e proibidas posteriormente nos EUA e também por riscos de complicações imunológicas graves, com relação ao uso de aditivos protéicos como a trombina bovina, e na complexidade de protocolos como o PRP (DOHAN *et al.*, 2006a).

Nos últimos anos, como relata Dohan *et al.* (2006a), várias técnicas de concentrados de plaquetas foram criados, contudo suas aplicações clínicas envolvem diferentes métodos e biologias, em sua maioria utilizando o processo de

centrifugação, sendo os produtos finais fibrina, plaquetas e leucócitos e são divididos em 5 categorias:

- 1) PRP (plasma rico em plaquetas),
- 2) Vivostat PRF (Vivolution, Alleroed, Denmark),
- 3) L-PRP (plasma rico em plaquetas e leucócitos),
- 4) P-PRF (pure PRF) Fibrinet e
- 5) PRF-L de CHOUKROUN.

Segundo Choukroun *et al.* (2006a) e Dohan *et al.* (2006a) uma nova geração de adesivo autólogo, o PRF-L, com protocolo simplificado que não usa nenhum aditivo e envolve o mínimo de manipulação laboratorial, sendo assim, a matriz advinda desse novo processo ocorre naturalmente imitando a matriz primordial autóloga. Os 4 eventos fundamentais que estruturam o PRF-L são:

- 1) Angiogênese,
- 2) Imunidade,
- 3) Quimiotaxia de células tronco e
- 4) Epitelização.

A propriedade de angiogênese é explicada pela estrutura tridimensional do gel de fibrina e pela ação simultânea de citocinas presas na malha fator de crescimento fibroblástico (FGFb), angiopoetina (VEGF), fatores de crescimento derivados das plaquetas (PDGF), que somado a rigidez da matriz do PRF influenciam diretamente na angiogênese, dando suporte para que as células estaminais e mesenquimais povoem essa matriz primária com vigor e rapidez. A afinidade da fibrina com os diversos fatores de crescimento, explica por si só a angiogênese rápida. Essa diferença na configuração da matriz do PRF é que diferencia clinicamente a eficiência maior do PRF-L ante a cola de fibrina e do PRP. Finalmente, a expressão da integrina (AVP3) por células endoteliais permite ligar a fibrina à fibronectina e à vitronectina, sendo esta expressão regulada pela própria fibrina o que não acontece no colágeno. No aspecto imunológico, a fibrina e a degradação do fibrinogênio (FDP) induz e estimula a migração de neutrófilos através do aumento do receptor de membrana permitindo a adesão dos

neutrófilos. A ação enzimática dos neutrófilos são também modulados pelo FDP, o que promove a chegada dos macrófagos, que posteriormente são controlados pela fibronectina, através das propriedades físico químicas da fibrina e dos agentes quimiotáticos presos nas suas malhas melhorando sobremaneira a imunidade. A matriz de fibrina também estimula, acelera e orienta a cobertura dos tecidos lesados pelas células epiteliais e fibroblastos, essas células migram sobre a matriz de transição feita por FDP, fibronectina, tenascina e vitronectina indicando, ser mais uma degradação da matriz genuína do que uma simples tradução. Demonstraram também, ser a matriz de fibrina o suporte ideal para as células tronco mesenquimais transplantadas para a obtenção da regeneração de defeitos ósseos.

4.1.1 Fibrina e Tecido ósseo

Segundo Dohan *et al.* (2006a) a interação entre a Fibrina e Tecido Ósseo ainda não está bem esclarecida, os resultados das pesquisas ora melhoram ora permanecem estáveis. Porém, a matriz de Fibrina é um bom suporte para as Bmps, sendo boa osteocondutora liberando as proteínas morfogenéticas (Bmps) progressivamente, de forma semelhante ao coágulo in vivo.

A polimerização da Fibrina no PRF é mais forte do que nos demais concentrados, por isso essa matriz segura mais as citocinas regenerativas, conferindo um caráter mais eficaz à remodelação dessa matriz, por causa de uma liberação lenta, mais de acordo com o time regenerativo imediato ou seja nas fases iniciais e decisivas da regeneração, o que equivale dizer que o PRF não é apenas um novo gel de fibrina e sim um potente concentrado de cura completamente utilizável. As citocinas controladoras das reações imunológicas estão presentes no PRF, devido a indução leucocitária, ocorrida artificialmente no tubo, essas citocinas conferem ao PRF-L uma formidável proteção contra as infecções através do incremento da expressão das citocinas pró-inflamatórias (IL-1b, IL6, TNF-a), anti-inflamatórias (IL4), fator angiogênico (VEGF) que mobilizam as células do sistema imunológico para proteção da ferida contra agentes infecciosos. Novamente a lenta

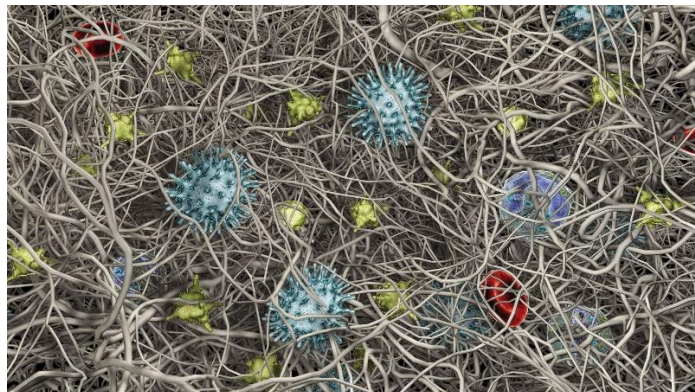
polimerização da fibrina apreende os leucócitos que degranulam durante a remodelação da matriz inicial de fibrina controlando através das citocinas citadas completamente, a reação inflamatória nas feridas tratadas com o PRF (DOHAN *et al.*, 2006b).

Choukroun *et al.* (2006a) relataram que experiência clínica confirma ser o PRF-L um biomaterial de cura, pois possui todas os parâmetros necessários a regeneração ideal. Eles são uma matriz de fibrina polimerizada lentamente em uma estrutura tetramolecular incorporada por plaquetas, leucócitos, citocinas e a presença de células estaminais circulantes. As citocinas presas no PRF-L e liberadas gradualmente são capazes de acelerar os processos celulares. A estrutura de fibrina é o elemento chave para melhorar o processo de cura das feridas tratadas com PRF-L. Clinicamente o PRF-L é capaz de organizar melhor e acelerar a cicatrização fisiológica.

Kawase *et al.* (2015) afirmam que as membranas de PRF-L em sua lenta biodegradação liberam fatores de crescimento no ritmo natural e com isso os Fatores de Crescimento são melhor aproveitados.

4.1.2 Fibrina

Figura 1 – Matriz de fibrina

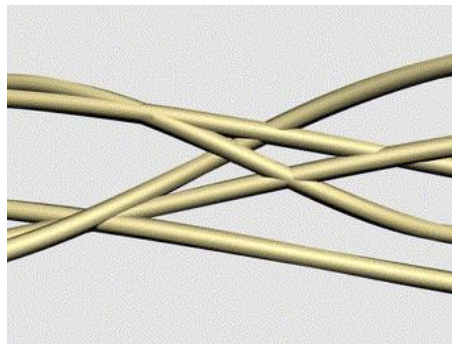


Fonte: <https://www.allmedics.eu/l-prf/l-prf-scientific-literature>

Pontual e Magini (2004) afirmaram que a molécula de Fibrina, por ser insolúvel, é a grande protagonista desses adesivos sendo a forma ativada do Fibrinogênio plasmático pela Trombina. A malha formada pela Fibrina no PRF-L é o grande trunfo desse biomaterial pois aprisiona robustamente as Plaquetas que a seu tempo, liberarão os fatores de crescimento e Citocinas que vão modular e promover a regeneração, Figura 1.

Dohan *et al.* (2006a,b) disseram que a polimerização natural da Fibrina se forma sem a utilização de aditivos, tem uma configuração tetraédrica, que forma uma membrana mais forte e ao mesmo tempo flexível que aprisiona firmemente as Plaquetas, liberando suas Citocinas mais lentamente, aumentando o tempo de atuação dessas Citocinas no leito cirúrgico, dando os primeiros passos para os eventos regenerativos. Esta polimerização lenta e natural, sem nenhuma manipulação bioquímica do sangue e sem uso de nenhum aditivo, é a grande vantagem do PRF-L, diferindo dos outros protocolos de concentrados de Plaquetas, Figura 2.

Figura 2 - Modelagem teórica de computador de junções de derivação de fibrina tetramoleculares ou bilaterais condensadas. Observe a rigidez desta arquitetura.



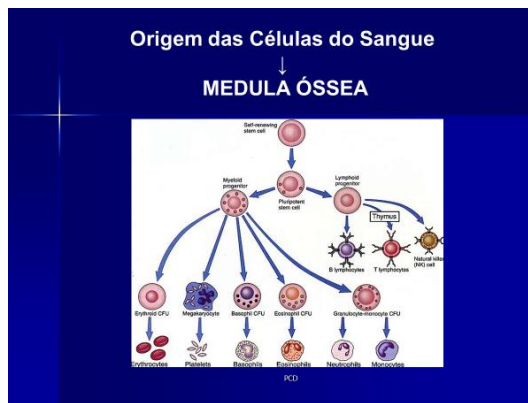
Fonte: Dohan *et al.* (2006b).

4.1.3 Plaquetas

Segundo Rydziel, Shaikh e Canalis (1994) os PDGFS são glicoproteínas e possui cinco homo e heterodímeros sendo que os PDGFs alfa beta e beta beta são fortes estimuladores da mitogênese de células-tronco e osteoblastos promovendo angiogênese e síntese de colágeno na matriz primordial.

Pontual e Magini (2004) descrevem que as Plaquetas tem origem na na fragmentação do citoplasma dos megacariócitos maduros na medula óssea (Figura 3). Mostraram também que as citocinas plaquetárias mais importantes na regeneração são o TGF-1 (agente de fibrose), os PDGFs (fatores de crescimento) e os IGFs (agentes de proteção).

Figura 3 - Desenho esquemático da origem das células sanguíneas na medula óssea



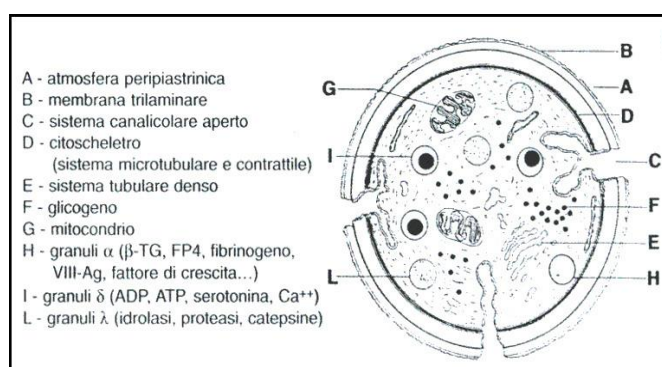
Fonte: Pontual e Magini (2004).

O fator de crescimento transformante beta é uma grande super família de mais de 30 membros, porém a molécula referencia é a TGF1 que é a isoforma que mais se produz não só nos grânulos alfa das Plaquetas, mas em geral durante o diálogo intercelular. Seus efeitos são variados e funcionam de acordo com quantidade aplicada a matriz e o tipo de célula, podendo por exemplo estimular ou inibir a proliferação de osteoblastos, sendo o mais potente agente de fibrose entre

todas as citocinas, induzindo uma síntese enorme de moléculas da matriz como Colágeno1 e Fironectina, seja por osteoblastos ou por fibroblastos, sendo considerado um potente regulador da inflamação por sua capacidade de induzir a cicatrização fibrosa (LYNCH; GENCO; MARX, 1999; PONTUAL; MAGINI, 2004).

Dohan *et al.* (2004) e Naik *et al.* (2013) e afirmaram que as plaquetas desempenham um papel crucial na homeostasia, mas também são importantes no processo regenerativo das lesões dos tecidos. Essas células enucleadas, se originam na medula óssea após a maturação e ruptura do citoplasma dos megacariocitos, formando verdadeiros pacotes protéicos, que tem vida média de 8 a 10 dias, e participam da homeostase sendo ativadas nas lesões dos vasos sanguíneos formando junto com a fibrina o tampão que segura o extravasamento do sangue ao mesmo tempo em que liberam as moléculas sinalizadoras promovendo assim o início do processo regenerativo específico de cada tecido lesado. Nessas mesmas Plaquetas estão os grânulos alfa que contêm várias moléculas protéicas específicas, a saber como as beta tromboglobulinas, fibronectina, trombospondina, fibrinogênio, outros fatores de coagulação, fatores de crescimento(PDGFs), inibidores da fibrinólise, imunoglobulinas, grânulos densos ricos em serotonina e Cálcio. A membrana plaquetária é uma dupla camada fosfolipídica em que receptores para várias moléculas se inserem como o colágeno, trombina, entre outros. Durante a degranulação das plaquetas, que ocorre no momento da sua ativação, liberam-se citocinas estimuladoras da migração e proliferação celular na matriz de fibrina dando o início às primeiras fases da cicatrização Figura 4).

Figura 4 - Desenho esquemático da plaqueta



Fonte: Sacchi (2000).

Fatores de crescimento derivado das Plaquetas - PDGFs

Bauer *et al.* (1985) mostraram que o PDGF também pode estimular a produção de várias moléculas da matriz extra celular como a Fibronectina, Colágeno e Colagenase, Proteoglicanos e ácido Hialurônico sendo esses muito importantes nos estágios posteriores à cicatrização estimulando a contração e remodelação da matriz de Colágeno em todos os tecidos.

Dohan *et al.* (2006b) e Pontual et Magini (2004) relataram ser os PDGFs estimuladores das células mesenquimais, tendo um efeito mitogênico importante sobre Fibroblastos e outras células, estimulando a quimiotaxia e mitogenicidade de neutrófilos e macrófagos. O PDGF é secretado também por macrófagos ativados, células endoteliais estimuladas Protrombina, Fibroblastos ativados e Queratinócitos da epiderme, sugerindo assim sua presença nas lesões.

Fatores de Crescimento – IGFs

Segundo Dohan *et al.* (2006b) os fatores de crescimento semelhantes à insulina são agentes de proteção celular IGF 1 e 2 que atuam como reguladores positivos da proliferação e diferenciação para a maioria dos tipos de células. Eles regulam e mediam também a apoptose protegendo as células de estímulos apoptóticos matriciais.

Fator de Crescimento Vásculoendotelial - VEGF

Ornitz *et al.* (1996) comprovaram a indução à quimiotaxia e a diferenciação endotelial na angiogênese.

Fator de Crescimento Endotelial – EGF

Anitua *et al.* (2004) afirmaram ter um forte efeito quimiotático e mitogênico para fibroblastos e células epiteliais, estimulando assim a formação de tecido de granulação. Os pré-osteoblastos e os fibroblastos têm grande número de receptores para EGF.

Ferreira *et al.* (2005) comprovaram que o PRP induz a proliferação osteoblástica em cultura de células.

4.2 Obtenção do PRF

4.2.1 Método de obtenção do PRF

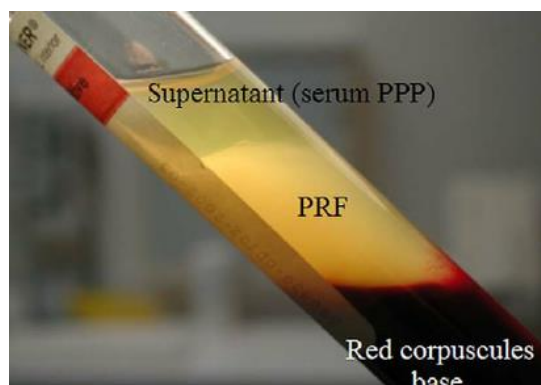
Dohan *et al.* (2006a) concluem que a técnica de obtenção do PRF-L é muito simples, uma vez que não exige o uso de anticoagulantes, trombina bovina, cloreto de cálcio, ou outro agente gelificante qualquer, sendo apenas o uso do sangue venoso centrifugado. Utiliza-se uma centrífuga PC-02, tubos vacutainer® seco de 10ml, e um kit de coleta e processo (Nice, Franca®) (Figura 5). Uma amostra de sangue é colhida em tubos de 10ml sem anticoagulante, que são imediatamente centrifugados a 3000rpm (400g) durante 10 minutos. Na ausência de anticoagulante a ativação das plaquetas ocorre em poucos minutos em contato com a parede do tubo liberando as cascatas de coagulação. O fibrinogênio fica concentrado na parte alta do tubo e a trombina transforma o fibrinogênio em fibrina. O coágulo de fibrina fica no centro do tubo entre os glóbulos vermelhos no fundo e o plasma acelular na parte superior. As plaquetas presas maciçamente nas malhas de fibrina, localizam-se na parte logo acima da coluna de hemácias, sendo assim esta a parte mais ativa, mais rica em plaquetas e leucócitos do coágulo de PRF-L denominado Buffy Coat (Figuras 6,7,8 e 9).

Figura 5 - Processamento do sangue na centrífuga PC-O2 para PRF (Process, Nice, France)



Fonte: Dohan *et al.* (2006a).

Figura 6 - Composição de um coágulo de fibrina estruturado no meio do tubo, apenas entre as hemácias na parte inferior e o plasma acelular no topo



Fonte: Dohan *et al.* (2006a).

Figura 7 - Coleta do PRF-L do tubo após centrifugação



Fonte: Dohan *et al.* (2006a).

Figura 8 - Box do Kit de coleta e processo para PRF (Process, Nice, France)



Fonte: [prf-box-kit.jpg](#)

Figura 9 - Membranas resistentes e elásticas de PRF-L obtidas após a eliminação do soro plasmático do coágulo de PRF-L



Fonte: Dohan *et al.* (2006a).

De acordo com Choukroun *et al.* (2006a), Dohan *et al.* (2006a) e Naik *et al.* (2013) a velocidade da recolha do sangue e de transferência para o centrifugador deve ser rápida, para se obter um coágulo de PRF-L clinicamente utilizável. Após obtenção do coágulo de fibrina, carregado com soro e plaqueta, os fluidos aprisionados na matriz de fibrina são eliminados, resultando uma membrana de fibrina autóloga muito resistente.

Wani, Ara e Bhat (2014) relataram ser um problema a coleta de amostras de sangue venoso em pacientes com fobia por agulhas, problema que pode ser tratado pela psicologia.

4.2.2 Outras formas de utilização da Fibrina

Segundo Anitua *et al.* (2004), Dohan *et al.* (2006a) e Mourão *et al.* (2015), a utilização da forma líquida da Fibrina (IPRF), tem como objetivo fazer com as partículas do material do enxerto sejam agregados no interior da matriz de Fibrina antes da sua coagulação e assim o enxerto mais compacto e com fatores de crescimento venha através da angiogenese, da quimiotaxia exercida pelas PDGFs, possam formar um bife para enxertia óssea, que vem promover a regeneração (Figuras 10 e 11). A obtenção da Fibrina ainda sem coagular é muito simples. Basta interromper a centrifugação do sangue colhido em tubo seco, a 3300 rpm após 2 min., em seguida remover toda parte ainda líquida de plasma já separado cuidadosamente com uma pipeta, vertê-lo em uma cuba adicionando-se o biomaterial particulado lentamente, esperar aglutinação da Fibrina em aproximadamente 20 min. e colocá-la na área a ser enxertada (Figuras 12 e 13).

Figura 10 - Obtenção do iPRF após centrifugação



Fonte: Mourão *et al.* (2015).

Figura 11 - Coleta de i-PRF no tubo



Fonte: Mourão *et al.* (2015).

Figura 12 - Cinco mililitros de i-PRF obtidos após a coleta dos tubos



Fonte: Mourão *et al.* (2015).

Figura 13 - I-PRF polimerizado com o enxerto ósseo



Fonte: Mourão *et al.* (2015).

4.2.3 Protocolos com força reduzida

El Bagdadi *et al.* (2017) avaliaram o padrão de dispensa dos fatores de crescimento nas diferentes matrizes de L-PRF, plasma rico em fibrina standart (S-PRF), plasma rico em fibrina advanced (A-PRF) e plasma rico em fibrina advanced+ (A-PRF+). O conceito A-PRF consiste basicamente num protocolo semelhante ao S-PRF, porém com menor velocidade e centrifugação: L-PRF 3000 rpm por 10 min., S-PRF 2700 rpm por 12 min., A-PRF 1300 rpm por 14 min e A-PRF+1300 rpm por 08 min. Os protocolos de força reduzida aumentam a dispensa de PDGFS, EGF e VEGFs por mais tempo, podendo estender até por 10 dias, apresentam ainda uma quantidade maior de fatores de crescimento (Gfs) que os protocolos com maior rotação. Esta mensuração foi feita pelo teste enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

4.3 Utilização clínica do PRF

Kumar *et al.* (2016), relatam os benefícios do uso do PRF-L nas áreas de cirurgia bucal como :

- Nos enxertos autógenos e alógenos em processos alveolares reabsorvidos,
- Em alvéolos frescos, pós exodontia, com colocação imediata de implantes,
- Uso em levantamentos de seio maxilar e nos rompimentos acidentais da membrana sinusal,
- Uso em periodontia,
- Nos casos em que são necessários recobrimentos epiteliais como enxertos livres (zona doadora notável controle inflamatório) e nos enxertos com uso de tela de titânio evitando as incômodas deiscências e
- Nas osteonecrose dos maxilares devido ao uso de Bifosfonado (BRONJs).

4.3.1 Uso nos enxertos alógenos e autógenos em processos alveolares reabsorvidos

Gaultier *et al.* (2004) sugerem a utilização do PRF-L em combinação com outros materiais para a enxertia desde ossos homólogos a ossos bovinos inorgânicos, como Bio-Oss®, que apresenta um alto nível de embebição do material como o serum do PRF-L, osso autógeno ou apenas para proteção, como uma membrana. O uso do PRF-L torna o pós-operatório mais tranquilo com menos dor e inchaço, menor risco de infecção devido ao controle inflamatório e aceleração da regeneração, promovendo o selamento rápido da ferida cirúrgica e assim protegendo o enxerto.

Ferreira *et al.* (2005) provaram ser o PRP (precursor do PRF-L) especialmente, um fator de estimulação da proliferação osteoblástica, recomendando os concentrados de Plaquetas nos enxertos ósseos em odontologia.

Lee *et al.* (2012) em experimentos com animais, usando coelhos NZ mostrou histomorfometricamente a eficácia do uso PRF-L para reparar defeitos Peri implantares de 3 a 5mm.

Li *et al.* (2013) sugerem a utilização de membranas de PRF-L nos gaps entre alvéolo-implante e que no PRF-L a expressão RUNX2 aumenta a diferenciação em osteoblastos, tendo um efeito marcante para a regeneração óssea, e a fibrina que é a maior parte do PRF-L, induz a formação de nódulos minerais, afirmando ser o coágulo de PRF-L o melhor arcabouço em uso clínico.

Yoon, Lee e Yoon (2014) propuseram avaliar a angiogênese e a osteogênese em defeitos na calota craniana de coelhos usando osso bovino com PRF e outro grupo apenas com osso bovino, após 1 semana, 2 semanas e 4 semanas. Foram analisadas amostras histomorfometricamente por microscopia de luz, e a expressão do fator de crescimento endotelial (VEGF) foi determinada por coloração imuno-histoquímica. Concluíram que em todo o tempo, a coloração foi consistentemente maior no grupo com PRF. Entretanto, não houve diferenças significativas sob o ponto de vista imuno-histoquímico e histomorfométricos. Os resultados sugeriram que o PRF aumenta o número de células da medula. Porém, juntamente com substitutos xenogenos não mostra efeito significativo na regeneração.

Oliveira *et al.* (2015) publicaram um trabalho avaliando a associação do Bio-Oss® com o PRF em calvária de ratos concluindo que histomorfometricamente essa associação após 30 dias, foi a que mais formou osso, porém após 60 dias, os resultados entre o grupo com PRF e o grupo apenas com Bio-Oss não apresentaram diferenças significativas, sendo que o grupo com PRF formou mais osso, concluindo ter o PRF um efeito positivo na regeneração óssea, quando associado ao Bio-Oss.

4.3.2 Utilização do PRF-L em alvéolos frescos pós exodontia

Choukroun *et al.* (2006a) e Dohan *et al.* (2006a) descreveram precisamente esta técnica e dizem que a estrutura óssea muda rapidamente após a extração reabsorvendo o osso e às vezes impedindo a colocação de implantes, porém com a inserção imediata do implante evita, que se perca estrutura óssea e a osteointegração se faz juntamente com a remodelação alveolar e muitas vezes fresa se menos o osso, evitando o aquecimento inerente da fresagem, além de preservar ao máximo a estética anterior. O PRF-L nesse caso, por ser um procedimento simples na manipulação do sangue, vem trazer benefícios como regeneração acelerada do osso e conseqüentemente da osteointegração, angiogenese mais rápida e vigorosa, aceleração do contato osso-titânio recém formado através da fibronectina e vitronectina, acelerando a epitelielização (Figuras 14,15,16 e 17).

Figura 14 - Extração de dentes e preenchimento ósseo em um caso de periodontite avançada



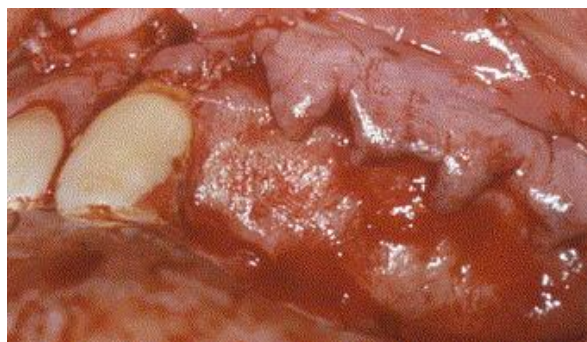
Fonte: Choukroun *et al.* (2016a).

Figura 15 - Os alvéolos são preenchidas com o osso alogênico de Phoenix (TBF, França)



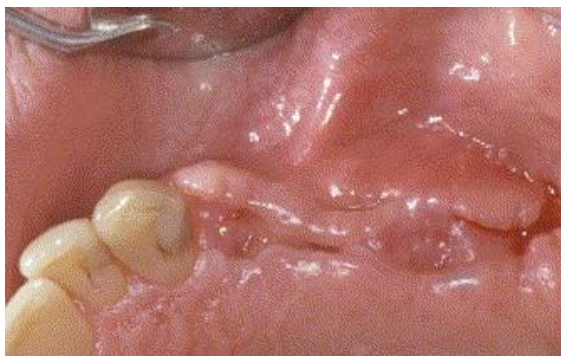
Fonte: Choukroun *et al.* (2016a).

Figura 16 - O uso de PRF como membranas de cobertura



Fonte: Choukroun *et al.* (2016a).

Figura 17 - Rápida epitelização da superfície local, neutralizando os fenômenos infecciosos. Quarenta e oito horas pós-operatório, a ferida é totalmente fechada e as suturas são removidas



Fonte: Choukroun *et al.* (2016a).

Girish Rao *et al.* (2013), afirmaram que o custo da membrana de PRF-L é mais barato, quando comparado com os custos de outros fatores de crescimento recombinantes.

Hoaglin e Lines (2013), relatam que o PRF-L previne a osteíte mandibular em 90% dos casos na exodontia de sisos.

Marenzi *et al.* (2015), em um ensaio clínico randomizado exploratório em boca dividida (split-mouth) 108 casos de exodontias, de 2 a 8 exodontias em cada paciente, observaram que o grupo experimental com uso do PRF-L apresentou o processo inflamatório melhor administrado, com menos dor, edema, o que possibilitou uma epitelização mais rápida e vigorosa, o que segundo o autor, contribui para uma regeneração melhor.

Kotsakis *et al.* (2016), criaram um protocolo de posicionamento acelerado de implantes, na análise histológica do trabalho revelou que na sexta semana de cura foi achado osso jovem mostrando atividade osteoblástica intensa, cercado por tecido conjuntivo com áreas de mineralização. Também recomenda que se replique o estudo para melhor compreensão da viabilidade do PRF-L nesses casos.

Canellas, Ritto e Medeiros (2017) avaliaram as complicações pós operatórias de exodontias de sisos com o uso de PRF-L. Numa revisão sistemática, das 1430 publicações somente 7 se enquadraram no estudo sendo 2 escolhidas qualitativamente e 4 quantitativamente achados 485 extrações (243 teste, 242 controle) em 280 pacientes o PRF-L acelerou o processo regenerativo, reduzindo a

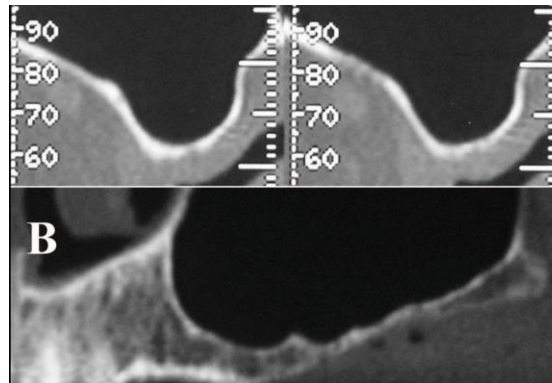
dor pós operatória e o inchaço comum nesses casos. A análise qualitativa apresentou um índice de 95% de diminuição da prevalência da osteíte alveolar decorrente, mesmo com estas evidências favoráveis ao uso do PRF-L, os autores sugerem mais estudos.

4.3.3 Utilizações em enxertos seio maxilar

Choukroun *et al.* (2006b), afirmaram que o uso do PRF-L diminuiu o tempo de maturação do enxerto em seis levantamentos de seio maxilar usando FDBA (osso liofilizado) mais PRF-L demonstrando que, histologicamente, a maturação óssea ocorreu com apenas 4 meses após o enxerto. Neste mesmo trabalho, ele afirma que nos casos de rompimento acidental da membrana sinusal, a membrana de PRF-L pode ser usada para vedar e restabelecer a elasticidade da membrana rompida com sucesso, graças a sua elasticidade e resistência, dando condições para continuar o levantamento de seio sem problemas.

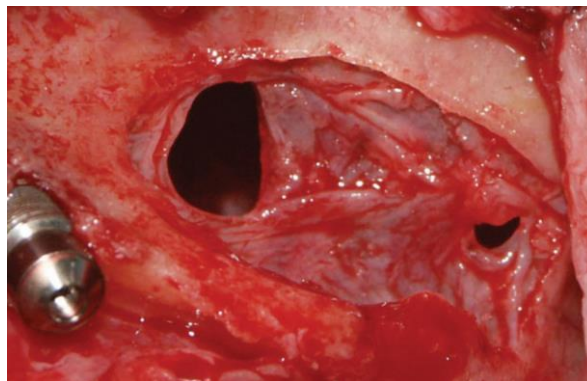
Simonpieri *et al.* (2011), avaliaram o levantamento e colocação simultânea de implantes apenas com a utilização de PRF_L como material de enxerto em 23 levantamentos do seio maxilar e 53 implantes realizados em 20 pacientes. Ocorreram acidentalmente 02 perfurações da membrana sinusal de considerável monta, sendo cobertos com membrana de PRF-L continuando normalmente a cirurgia, membranas de PRF-L cobriram a membrana sinusal e os implantes foram colocados como pilares para as membranas da cavidade reconstruídas e a cavidade foi preenchida com coágulos de PRF-L (Figuras 18,19, 20, 21 e 22). Esses casos foram radiografados e acompanhados no mínimo por 2 anos e no máximo 6 anos, sendo constatado que seis meses após todos estavam clinicamente estáveis durante o aperto da prótese, nenhum implante apresentou problemas durante seis anos de acompanhamento, e o ganho ósseo foi de 8,5 a 12mm. Concluiu-se então que o PRF-L, como único material de preenchimento e colocação de implantes simultaneamente, é uma opção cirúrgica viável e que o PRF-L promove a regeneração natural do osso (Figuras 23, 24 e 25).

Figura 18 - A TC-scan foi realizada antes da cirurgia e mostrou a anatomia do seio maxilar, com fina altura do osso residual



Fonte: Simonpieri *et al.* (2011).

Figura 19 - Duas perfurações significativas da membrana sinusal



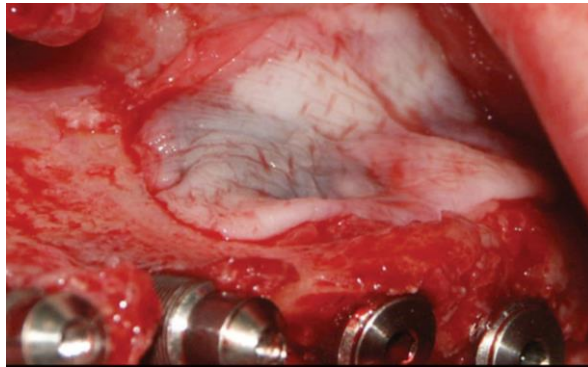
Fonte: Simonpieri *et al.* (2011).

Figura 20 - A membrana do seio foi então cuidadosamente levantada e coberta com 2 membranas PRF para fechar as perfurações



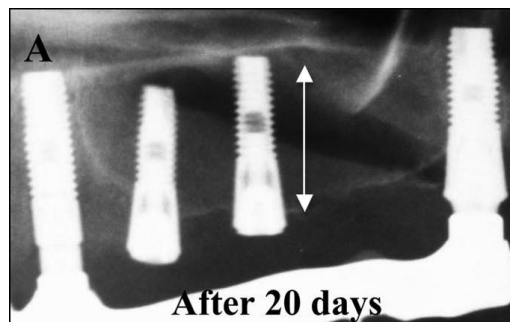
Fonte: Simonpieri *et al.* (2011).

Figura 21 - A cavidade foi preenchida com coágulos PRF, e a janela óssea foi fechada apenas com uma membrana PRF



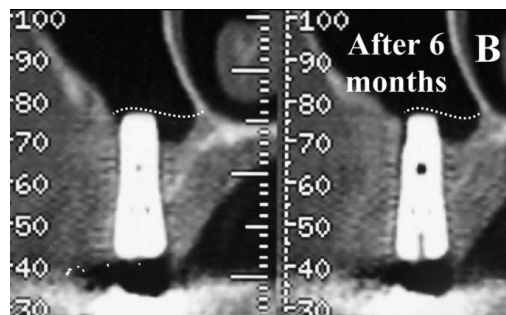
Fonte: Simonpieri *et al.* (2011).

Figura 22 - Vinte dias após a cirurgia, um primeiro raio-x panorâmico mostrou os implantes no osso residual (1 mm), com -12 mm do implante em pé no seio sem osso: o enchimento PRF não é observável com o x- Raios



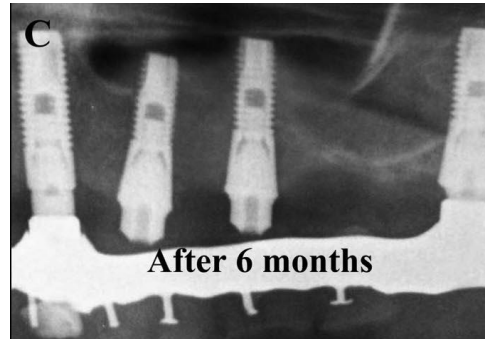
Fonte: Simonpieri *et al.* (2011).

Figura 23 - Seis meses após a cirurgia, TC mostrou que os implantes foram cercados em um novo tecido ósseo



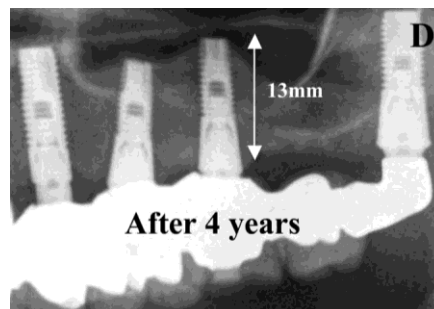
Fonte: Simonpieri *et al.* (2011).

Figura 24 - Na radiografia panorâmica, a maior parte da cavidade do implante foi preenchida com osso novo, mas o novo piso sinusal ainda estava embaçado



Fonte: Simonpieri *et al.* (2011).

Figura 25 - Quatro anos após o preenchimento dos seios, o raio-x panorâmico mostrou que a cavidade preenchida com PRF estava completamente cheia de osso até a ponta do implante



Fonte: Simonpieri *et al.* (2011).

Zhang *et al.* (2012) pesquisaram o uso do PRF em 10 pacientes com atrofia do maxilar posterior e fez um estudo comparativo usando Bio-Oss® e PRF, e outro apenas utilizando Bio-Oss® no levantamento de seio maxilar. Após 6 meses, não foi encontrada diferença significativa histomorfometricamente entre os grupos.

Gassling *et al.* (2013), compararam estudo randomizado e split-mouth, a utilização da membrana de PRF-L e da membrana Bio-Gide em 12 seios maxilares enxertados com osso autógeno e Bio-Oss, na proporção de 1:1, cinco meses após foram colocados os implantes. Nas análises histológicas não houve diferenças significativas nos achados, citando ainda que houve exposição e deiscências nos

casos em que usou Bio-guide, mas estas foram tratadas não alterando os resultados. Todos os implantes apresentaram aos 12 meses estabilidade e nenhum caso de inflamação peri-implantar, salientando ainda que não foram encontradas diferenças entre o uso de uma ou outra membrana, para fechamento de janela lateral do seio maxilar.

Tagima *et al.* (2013), usaram somente o PRF-L como material de enxerto em 17 implantes colocados na mesma sessão do levantamento de seio maxilar, todos osteointegraram. A avaliação da formação óssea foi realizada com auxílio do radiografias e Scan tomográfico comparando a densidade por meio de unidades Hounsfield. Comprovando que houve formação óssea e em seis meses após a inserção, os mesmos estavam clinicamente osseointegrados, concluindo-se que a utilização do PRF-L como único material e preenchimento induziu a formação óssea.

Xuan *et al.* (2014) realizaram um estudo em cães, usaram o Bio-Oss® com PRF-L e Bio-Oss® com uma cola de fibrina comercial Tisseel em enxertos em seios maxilares. O grupo com PRF-L teve o dobro de formação óssea, sendo o seu impacto na regeneração mais aparente.

Ali, Bakry e Abd-Elhakam (2015) apresentaram uma revisão sistemática com 290 títulos, sendo selecionados apenas 8 estudos. Os critérios de inclusão foram: estudos em humanos, utilização da técnica da janela lateral, uso do PRF-L somente e PRF-L mais substitutos ósseos. Foram estudados dois grupos: grupo 1) usou apenas o PRF-L como material de enxerto, grupo 2) usou PRF-L mais substitutos ósseos. Os autores reportaram estabilidades, volume e qualidade nos enxertos, concluíram que o PRF-L sozinho é uma técnica fácil e promissora com efetividade em 100% dos casos relatados. E nos casos que utilizou o PRF-L mais materiais alográficos e xenográficos, o período de maturação foi acelerado e que as membranas de PRF-L representam uma maneira fácil, prática, segura e consideravelmente menos despendiosa, de preenchimento do seio maxilar utilizando-se a técnica da janela lateral.

Castro *et al.* (2017), em uma revisão sistemática de 603 artigos, apenas 14 encaixaram nos critérios de inclusão, sendo divididos em três sub grupos, subgrupo 1: levantamento de seio maxilar, subgrupo 2: preservação do osso alveolar, subgrupo 3: terapia com implantes. Em relação ao subgrupo 1, os autores afirmaram que pela técnica do acesso da janela lateral sempre era usado PRF-L e

material aloplástico, e na técnica transalveolar apenas PRF-L, o PRF-L apesar da pouca evidência científica encontrada na revisão, teve um efeito positivo na regeneração óssea e na osteointegração.

4.3.4 Uso do PRF-L em lesões periodontais

Yo-Chao, Kuo e Jiing (2011) apresentaram um estudo no qual foram tratados 2 casos com defeitos intra-ósseos em uma mulher de 38 anos, tratados com PRF-L, nos dentes 36 e 27 foram realizadas cirurgias a retalho, raspagem e colocação apenas de PRF picotado e fechado com membrana de PRF-L, sendo avaliado em 3 e 6 meses após a cirurgia, verificando-se radiográfica e clinicamente a reinserção do ligamento periodontal e a eliminação da bolsa periodontal, afirmando-se que o PRF-L promoveu a regeneração periodontal.

Kulkarni *et al.* (2014) afirmam que o PRF-L modula o processo inflamatório no palato, nas cirurgias perodontais de enxerto livre.

Tunali *et al.* (2015) avaliaram a segurança e a eficácia do uso de membranas L-PRF como substituto de enxertos de tecido conjuntivo livre como método de tratamento para defeitos de recessão gengival. Foram selecionadas 44 recessões gengivais Classe I e II de Miller bilaterais, adjacentes e maiores que 3 mm de tamanho. Cada local de recessão foi atribuído aleatoriamente ao grupo de teste (L-PRF) ou ao grupo de controle. Após 12 meses, a cobertura radicular foi de 76,63% e 77,36% nos grupos L-PRF e no grupo controle, respectivamente. Sugerindo que a membrana L-PRF pode ser um material de enxerto alternativo para o tratamento de múltiplas recessões adjacentes com tamanho maior que 3 mm, sem necessidade de cirurgia adicional.

Femminella *et al.* (2016) realizaram um estudo no qual avaliaram 40 pacientes com pelo menos um local de recessão gengival Classe I ou II de Miller. Foram tratados com um retalho avançado coronalmente e enxerto de tecido conjuntivo. O desconforto da zona doadora foi tratado de duas formas. No grupo de teste, uma membrana de PRF foi colocada sobre as feridas palatinas; no grupo controle, os 20 pacientes foram tratados com uma esponja de gelatina absorvível.

Os pacientes foram monitorados nas 1, 2, 3 e 4 semanas após a cirurgia para a re-epitelização completa da ferida palatina, a alteração da sensibilidade em torno da área da ferida, desconforto pós-operatório e mudanças nos hábitos alimentares. Além disso, o consumo de analgésicos durante a semana 1 pós-operatória foi controlado. O grupo teste apresentou cicatrização significativamente mais rápida; 35% dos pacientes com teste apresentaram cicatrização no final da semana 2, enquanto que no final da semana 3, todas as feridas palatais nos pacientes de teste se epitelizaram completamente. Da mesma forma, os pacientes de teste relataram significativamente menos desconforto e tomaram uma dose significativamente menor de analgésicos.

Antagonicamente à Moraschini Barboza Edos (2016) e Tunali *et al.* (2015) relataram em um estudo de revisão sistemática e meta-análise sobre tratamento das recessões gengivais Cl I e II de Miller. Os artigos, que foram publicados antes de junho de 2015 foram pesquisados eletronicamente em quatro bancos de dados sem qualquer data ou restrições de idioma, pesquisados manualmente em periódicos regulares e estudos não publicados. Os critérios de elegibilidade incluíram ensaios controlados randomizados e ensaios prospectivos controlados com períodos de seguimento de ≥ 6 meses que compararam o desempenho de PRF com outros biomateriais no tratamento de recessões gengivais Classe I ou II de Miller. Para a meta-análise, o método da variância inversa foi utilizado em modelos de efeito fixo ou aleatório, que foram escolhidos de acordo com a heterogeneidade. As estimativas dos efeitos de intervenção foram expressas como diferenças médias em porcentagens ou milímetro. Seis ensaios clínicos randomizados e um estudo clínico prospectivo estão incluídos nesta revisão. A cobertura de raiz e o nível de anexo clínico não diferiram significativamente entre os subgrupos analisados. O ganho da largura da mucosa queratinizada foi significativamente maior no subgrupo tratado com enxertos do tecido conjuntivo. Os resultados da meta-análise sugerem que o uso de membranas PRF não melhorou as recessões gengivais nas Classe I e II de Miller em comparação com as outras modalidades de tratamento.

4.3.5 Uso do PRF-L nas osteonecrose relacionada ao uso de Bifosfonados (BRONJS)

Tsai, Huang e Chang (2016) apresentaram um trabalho sobre o uso do I-PRF no tratamento da Osteonecrose relacionada ao uso de Bifosfonados (Bronjs).

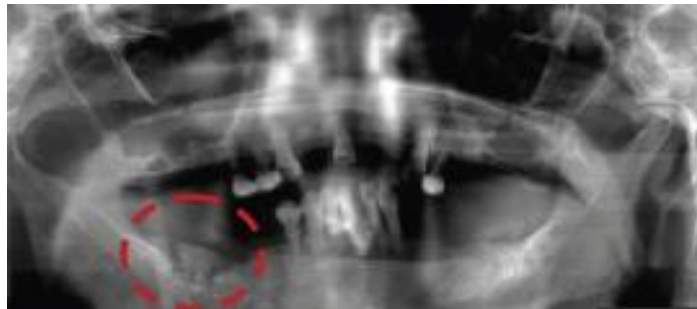
Trata-se de uma potencial complicação devido ao uso destes medicamentos por pacientes que tratam de câncer ou de osteoporose. Os achados clínicos variam de paciente para paciente e incluem osso necrótico exposto, podendo estar associado à dor intensa, inchaço, ferida purulenta, além de ulceração da tecidos moles. Por ser uma patologia recente, sua gestão é ainda controversa e não tem um protocolo de tratamento padrão definido. No caso apresentado, o paciente do gênero feminino de 79 anos, com osteoporose tomou durante 10 anos Alendronato semanalmente e infusões endovenosas de ácido Zoledrónico de 5mg anuais, por 2 anos. A tomografia apresentou um sequestro ósseo que é um quadro característico de BRONJ fase 3 (Figuras 26 e 27). Após 3 meses de medicação antibiótica com Ciprofloxacina, a paciente foi submetida a cirurgia de debridamento e remoção de sequestro ósseo, sob anestesia geral. Na reconstrução foi utilizado apenas PRF-L, a mucosa foi suturada sem tensão com membranas de PRF-L (Figuras 28 e 29). Após 10 dias ocorreu a cura pós operatória, sem intercorrências, sem infecções ou diescência da ferida. A tomografia mostrou regeneração óssea sem sinal de osso necrótico após 10 meses. Concluíram que o PRF-L aumentou o crescimento e proliferação osteoblástica, aumentando a produção de osteoprotegerina (proteína relacionada a formação de colágeno), sendo que essas ações combinadas sustentaram e promoveram a regeneração, concluindo ser o PRF-L um material efetivo para o fechamento das BRONJS (Figuras 30 e 31).

Figura 26 - Fotografias clínicas da área afetada



Fonte: Tsai, Huang e Chang (2016).

Figura 27 - Sequestro na área edêntula mandibular posterior direita mostrada em uma tomografia panorâmica inicial



Fonte: Tsai, Huang e Chang (2016).

Figura 28 - Sequestro removido por debridamento cirúrgico e remoção do sequestro



Fonte: Tsai, Huang e Chang (2016).

Figura 29 - Aplicação clínica de PRF como o único material de enxerto em lesão óssea



Fonte: Tsai, Huang e Chang (2016).

Figura 30 - Fotografia clínica da lesão com cobertura PRF após 10 dias



Fonte: Tsai, Huang e Chang (2016).

Figura 31 - Radiografia panorâmica pós-operatória



Fonte: Tsai, Huang e Chang (2016).

5 DISCUSSÃO

Nos relatos sobre a biologia regenerativa, os autores mostram evidências fortes de pesquisas como as de Choukroun, usando-se recursos de análise imunohistoquímicas, como na parte I e na parte III do grupo de Choukroun, pesquisas *in vitro* simulando a matriz de fibrina natural, analisando a sua conformação estrutural e seus efeitos sobre a regeneração tecidual.

A pesquisas de Choukroun (2006b) com uso de análise morfométricas de alta precisão em histologia na evidência de formação óssea, como Parte V, esses trabalhos detalhados, que fazem parte dos seis artigos dos precursores desta segunda geração dos concentrados de plaquetas.

Nos relatos sobre a técnica e a utilização clínica, os autores como Bauer *et al.* (1985), Choukroun *et al.* (2006a e b), Dohan *et al.* (2006a,b e c), Dohan Ehrenfest, Rasmusson e Albrektsson (2009), Kawase *et al.* (2015), Lynch, Genco e Marx (1999), Naik *et al.* (2013) e Ornitz *et al.* (1996), deixam claro que, se trata de uma técnica fácil, acessível e contribui para um pós operatório favorável.

Vantagens sobre o PRF-L que os autores enumeraram: Dohan *et al.* (2006a,b e c) e Simonpiere *et al.* (2011) afirmaram ser uma técnica simples, com a centrifugação em apenas um passo e livre de manipulação bioquímica. Choukroun *et al.* (2006a e b) afirmam ser um material obtido de uma amostra do sangue autólogo. Dohan *et al.* (2006 a,b e c) relatam que não requer adição de trombina devido a polimerização ser um processo completamente natural sem riscos de reações imunológicas. Segundo Kawase *et al.* (2015), a rede de fibrina natural com fatores de crescimento permanece por um longo período estimulando a efetiva regeneração tecidual. Choukroun *et al.* (2006a e b) e Simonpiere *et al.* (2011) concluíram que pode ser usado sozinho ou combinado com outros enxertos e aceleram o processo de cicatrização. Girish Rao *et al.* (2013) concluem ser uma opção economicamente viável, quando comparado com o uso dos fatores de crescimento recombinantes. Simonpiere *et al.* (2012) relatam que o PRF-L é mais eficiente e menos controverso que o PRP.

As desvantagens do PRF-L, segundo Choukroun *et al.* (2006a e b) e Dohan *et al.* (2006a,b e c) e referem-se a pouca quantidade por se tratar de um material autólogo. Choukroun *et al.* (2006 a e b) afirmam que deve-se colher rapidamente o sangue e colocá-lo para centrifugar. Dohan *et al.* (2009) mostra a necessidade de sempre usar tubo de vidro. Wani, Ara e Bhat (2014) relatam que a punção pode ser estressante para o paciente, contraindicando-se o tratamento para pacientes com fobia de agulha.

A literatura relata algumas possíveis aplicações do PRF-L o uso em defeitos ósseos periodontais reduzindo a bolsa periodontal, como afirmam, Femminella *et al.* (2016), Kulkarni *et al.* (2014) e Yo-Chao, Kuo e Jiing (2011). Porém, Moraschini e Barboza Edos (2016) relatam que os enxertos conjuntivos são mais eficazes que os enxertos de PRF-L nos casos de CI I e II de Miller.

Hoaglin e Lines (2013) relatam que reduz em 90% as osteites advindas das exodontias de dentes sisos. Kulkarni *et al.* (2014) indicam o uso do PRF-L nas zonas doadoras do palato, diminuindo a dor nas cirurgias de enxerto gengival livre.

Simonpiere *et al.* (2011) mostram que nos casos de múltipla exodontia preserva o nível do osso alveolar e melhora a regeneração ao redor do implante dentro do defeito alveolar. Tsai, Huang e Chang (2015) relatam sucesso no tratamento das BRONJS com o uso do PRF-L.

Simompierre *et al.* (2011) afirmam que o PRF-L sozinho é um excelente material para levantamento do seio maxilar. Esse conceito ganha mais força quando Oliveira *et al.* (2013) usaram apenas o sangue in natura para levantamento de seio maxilar e os implantes fracassaram ao passo que Simompierre *et al.* (2011) usaram apenas o PRF-L e obtiveram 100% de sucesso.

O trabalho de Tunali *et al.* (2015) afirmando que o uso do PRF-L é favorável nas recessões gengivais CI I e II de Miller conflitando com Moraschini e Barboza Edos (2016).

Outro aspecto observado nos trabalhos de Mourão *et al.* (2015) sobre os novos protocolos, em que as partículas do enxerto são incorporadas a Fibrina ainda em estado líquido, antes da coagulação, dando mais estruturação e firmeza ao enxerto, quando da sua coagulação tratando-se nesse caso de uma nova forma de utilização da Fibrina, o que já demonstra uma evolução da técnica .

Os trabalhos que se referem à combinação do PRF-L, com os ossos bovinos liofilizados, trazem grande alento para as cirurgias reconstrutivas como citou

Gaultier *et al.* (2004), confrontando com os trabalhos de Zhang *et al.* (2012) que afirmam não haver diferença histológicas no uso do PRF-L em levantamento de seio maxilar após 6 meses. Porém, do ponto de vista da análise histológica, após 6 meses a osteointegração tende a remodelar e não apresenta diferença sob o aspecto histológico, pois já ocorreu a maturação e remodelação, como mostram Choukroun *et al.* (2006a e b) e Simonpieri *et al.* (2011).

6 CONCLUSÕES

De acordo com o encontrado na literatura, podemos concluir que:

- O PRF é um concentrado de fatores de crescimento de fácil obtenção e baixo custo.
- Promove a angiogenese, a migração e proliferação celular e pela presença leucocitária modula o processo inflamatório em seu tempo e intensidade.
- Favorece a formação óssea, quando combinado à outros materiais de enxertia.
- Favorece a cicatrização dos tecidos moles, atuando no processo inflamatório .
- Favorece a cicatrização em alvéolos e locais de remoção do enxerto gengival, causando menor morbidade e uma cicatrização mais rápida.
- Resultados poucos consistentes na literatura, quando usado como material de substituição aos enxertos de tecido mole.
- Pesquisa futuras são necessárias para avaliar o efeito adicional sobre as técnicas de enxertia óssea.

REFERÊNCIAS

ALI, S.; BAKRY, S. A.; ABD-ELHAKAM, H. Platelet-rich fibrin in maxillary sinus augmentation: a systematic review. **J. Oral Implantol.**, v. 41, n. 6, p. 746-753, Dec. 2015.

ANITUA, E. *et al.* Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. **Thromb. Haemost.**, v. 91, n. 1, p. 4-15, Jan. 2004.

EL BAGDADI, K. *et al.* Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept). **Eur. J. Trauma Emerg. Surg.**, Mar. 2017. [Epub ahead of print].

BAUER, E. A. *et al.* Stimulation of in vitro human skin collagenase expression by platelet-derived growth factor. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.**, v. 82, n. 12, p. 4132-4136, June 1985.

CANELLAS, J. V. D. 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, Sept. 2017.

CASTRO, A. B. *et al.* Regenerative potential of leucocyte- 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, Feb. 2017.

CHOUKROUN, J. *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 101, n. 3, p. e56-60, Mar. 2006a.

CHOUKROUN, J. *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 101, n. 3, p. 299-303, Mar. 2006b.

DOHAN, D. M. *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 101, n. 3, p. e37-44, Mar. 2006a.

DOHAN, D. M. *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 101, n. 3, p. e45-50, Mar. 2006b.

DOHAN, D. M. *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III:leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 101, n. 3, p. e51-5, Mar. 2006c.

DOHAN EHRENFEST, D. M.; RASMUSSEN, L.; ALBREKTSSON, T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). **Trends Biotechnol.**, v. 27, n. 3, p. 158-167, Mar. 2009.

FEMMINELLA, B. *et al.* Clinical comparison of platelet-rich fibrin and a gelatin sponge in the management of palatal wounds after epithelialized free gingival graft harvest: a randomized clinical trial. **J. Periodontol.**, v. 87, n. 2, p. 103-113, Feb. 2016.

FERREIRA, C. F. *et al.* Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth. **Clin. Oral Implants Res.**, v. 16, n. 4, p. 456-460, Aug. 2005.

GASSLING, V. *et al.* Comparison of two different absorbable membranes for the coverage of lateral osteotomy sites in maxillary sinus augmentation: a preliminary study. **J. Craniomaxillofac. Surg.**, v. 41, n. 1, p. 76-82, Jan. 2013.

GAULTIER, F. *et al.* [Platelet concentrates. Part 3: Clinical applications.] **Implantodontie**, v. 13, p. 3-11, 2004. French. Yo-Chao Chang *et al.* Clinical application of Platelet Rich Fibrin as the sole grafting material in periodontal intrabony defects. **J. Dent. Sci.**, v. 6, p. 181-188, 2011.

GIRISH RAO, S. *et al.* Bone regeneration in extraction sockets with autologous platelet rich fibrin gel. **J. Maxillofac. Oral Surg.**, v. 12, n. 1, p. 11-16, Mar. 2013.

HOAGLIN, D. R.; LINES, G. K. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. **Int. J. Dent.**, v. 2013, p. 875380, 2013.

KAWASE, T. *et al.* The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation. **J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.**, v. 103, n. 4, p. 825-831, May 2015.

KOTSAKIS, G. A. *et al.* Extraction Socket Management Utilizing Platelet Rich Fibrin: A Proof-of-Principle Study of the "Accelerated-Early Implant Placement" Concept. **J. Oral Implantol.**, v. 42, n. 2, p. 164-168, Apr. 2016.

KULKARNI, M. R. *et al.* Platelet-rich fibrin as an adjunct to palatal wound healing after harvesting a free gingival graft: a case series. **J. Indian Soc. Periodontol.**, v. 18, n. 3, p. 399-402, May 2014.

KUMAR, Y. R. *et al.* Platelet-rich fibrin: the benefits. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 54, n. 1, p. 57-61, Jan. 2016.

LEE, J. W. *et al.* Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.**, v. 113, n. 4, p. 459-463, Apr. 2012.

LI, Q. *et al.* Platelet-rich fibrin promotes periodontal regeneration and enhances alveolar bone augmentation. **Biomed. Res. Int.**, v. 2013, p. 638043, 2013.

LYNCH, S. E.; GENCO, R. J.; MARX, R. E. **Tissue Engineering**: applications in maxillofacial surgery and periodontics. Illinois: Carol Stream, 1999.

MARENZI, G. *et al.* Influence of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) in the healing of simple postextraction sockets: a split-mouth study. **Biomed. Res. Int.**, v. 2015, p. 369273, 2015.

MORASCHINI, V.; BARBOZA EDOS, S. Quality assessment of systematic reviews on alveolar socket preservation. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 45, n. 9, p. 1126-1134, Sept. 2016.

MOURÃO, C. F. *et al.* Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 42, n. 6, p. 421-423, Nov.-Dec. 2015.

NAIK, B. *et al.* Role of Platelet rich fibrin in wound healing: a critical review. **J. Conserv. Dent.**, v. 16, n. 4, p. 284-293, Jul. 2013.

OLIVEIRA, G. R. *et al.* Maxillary sinus floor augmentation using blood without graft material. Preliminary results in 10 patients. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v.71, n. 10, p.1670-1675, Oct 2013.

OLIVEIRA, M. R. *et al.* Influence of the association between platelet-rich fibrin and bovine bone on bone regeneration. A histomorphometric study in the calvaria of rats. ***Int. J. Oral Maxillofac. Surg.***, v. 44, n. 5, p. 649-655, May 2015.

ORNITZ, D. M. *et al.* Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. ***J. Biol. Chem.***, v. 271, n. 25, p. 15292-15297, June 1996.

PONTUAL, M. A. B.; MAGINI, R. S. **Plasma Rico em Plaquetas PRP e fatores de crescimento**. São Paulo: Livraria Santos, 2004.

RYDZIEL, S.; SHAIKH, S.; CANALIS, E. Platelet-derived growth factor-AA and -BB (PDGF-AA and -BB) enhance the synthesis of PDGF-AA in bone cell cultures. ***Endocrinology***, v. 134, n. 6, p. 2541-2546, June 1994.

SIMONPIERI, A. *et al.* Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. ***Implant Dent.***, v. 20, n. 1, p. 2-12, Feb. 2011.

TAJIMA, N. *et al.* Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. ***Int. J. Oral Maxillofac. Implants***, v. 28, n. 1, p. 77-83, Jan.-Feb., 2013.

TSAI, L. L.; HUANG, Y. F.; CHANG, Y. C. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with platelet-rich fibrin. ***J. Formos. Med. Assoc.***, v. 115, n. 7, p. 585-586, July 2016.

TUNALI, M. *et al.* Clinical evaluation of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of multiple adjacent gingival recession defects: a 12-month study. ***Int. J. Periodontics Restorative Dent.***, v. 35, n. 1, p. 105-114, Jan.-Feb. 2015.

WANI, A. L.; ARA, A.; BHAT, S. A. Blood injury and injection phobia: the neglected one. ***Behav. Neurol.***, v. 2014, p. 471340, 2014.

XUAN, F. *et al.* A comparative study of the regenerative effect of sinus bone grafting with platelet-rich fibrin-mixed Bio-Oss® and commercial fibrin-mixed Bio-Oss®: an experimental study. ***J. Craniomaxillofac. Surg.***, v. 42, n. 4, p. e47-50, June 2014.

YO-CHAO, C.; KUO, C. W.; JIING, H. Z. Clinical application of platelet-rich fibrin as the sole grafting material in periodontal intrabony defects. **J. Dent. Sci.**, v. 6, p. 116-122, Sept. 2011.

YOON, J. S.; LEE, S. H.; YOON, H. J. The influence of platelet-rich fibrin on angiogenesis in guided bone regeneration using xenogenic bone substitutes: a study of rabbit cranial defects. **J. Craniomaxillofac. Surg.**, v. 42, n. 7, p. 1071-1077, Oct. 2014.

ZHANG, Y. *et al.* Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. **J. Craniomaxillofac. Surg.**, v. 40, n. 4, p. 321-328, June 2012.