

**FACULDADE PATOS DE MINAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

FABIELE MENDES FERNANDES DA SILVA

**FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E SUAS BASES PARA APLICAÇÃO NA
ODONTOLOGIA**

**PATOS DE MINAS
2021**

FABIELE MENDES FERNANDES DA SILVA

**FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E SUAS BASES PARA APLICAÇÃO NA
ODONTOLOGIA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade Patos de Minas,
como requisito parcial para a conclusão
de Graduação em Odontologia.

Orientador: Prof. Me. Fernando
Nascimento

**PATOS DE MINAS
2021**



**ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CURSO, APRESENTADO POR
FABIELE MENDES FERNANDES DA SILVA
COMO PARTE DOS REQUISITOS PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE CIRURGIÃO DENTISTA DO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA.**

Aos dias do mês e ano abaixo datado, reuniu-se, no Auditório Central, a Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade Patos de Minas, constituída pelos professores abaixo assinados, na prova de defesa de seu trabalho de curso intitulado:

FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E SUAS BASES PARA APLICAÇÃO NA ODONTOLOGIA

Concluída a exposição, os examinadores arguíram alternadamente o graduando(a) sobre diversos aspectos da pesquisa e do trabalho, como REQUISITO PARCIAL DE CONCLUSÃO DE CURSO. Após a arguição, a comissão reuniu-se para avaliar o desempenho do(a) graduando(a), tendo chegado ao resultado, o(a) graduando(a)

FABIELE MENDES FERNANDES DA SILVA

foi considerado(a) Aprovado(a). Sendo verdade eu, Prof. Dr. Saulo Gonçalves Pereira, Docente Responsável pela Disciplina de TC do Curso de Graduação em Odontologia, confirmo e lavro a presente ata, que assino juntamente com o Coordenador(a) do Curso e os demais Membros da Banca Examinadora.

Patos de Minas - Defesa ocorrida em terça-feira, 30 de novembro de 2021

Prof. Me. Fernando Nascimento.

Orientador(a)

Defesa do trabalho em modo remoto, documento assinado pelo professor de TC como registro legal da defesa.

Profª. Esp. Claudia Maria de Oliveira Andrade

Examinador(a) 1

Defesa do trabalho em modo remoto, documento assinado pelo professor de TC como registro legal da defesa.

Profª. Dra. Lia Dietrich

Examinador(a) 2

Defesa do trabalho em modo remoto, documento assinado pelo professor de TC como registro legal da defesa.

Prof. Me. Fernando Nascimento

Coordenador do Curso de Graduação em Odontologia

Prof. Dr. Saulo Gonçalves Pereira

Docente Responsável pela Disciplina de TC do Curso de Graduação em Odontologia

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus que me deu forças para seguir em frente, me guiou por todo o caminho, me abençoando sempre e permitindo que esse momento se concretizasse em minha vida.

Agradeço especialmente aos meus pais Manoel Fernandes e Maria Mendes, aos meus irmãos Fabricio, Franciele e Fabio, ao meu marido Warley e a minha avó Juvercina Maria (in memoriam) por serem meus maiores incentivadores, por terem sempre acreditado na minha capacidade, por estarem sempre me apoiando e me motivando a seguir em busca de meus sonhos confiando em meu potencial.

Agradeço a todos professores e mestres que estiveram presentes durante minha jornada acadêmica especialmente os que me motivaram a cada novo dia sendo grandes exemplos de profissionais e pessoas, cada um contribuindo com grandes ensinamentos e lições que levarei por toda a minha vida, agradeço principalmente ao professor Marcelo Dias, professora Lia Dietrich, professora Cláudia Maria e ao professor Fernando Nascimento estes que dispuseram de seu tempo me ajudando e contribuindo com seus conhecimentos para que fosse possível a realização deste trabalho.

Agradeço a minha dupla Nathane Araujo e ao meu amigo Carlos Eduardo estes que estiveram comigo durante todo o percurso sendo companheiros fieis e grandes amigos. Por fim agradeço aos demais amigos, colegas e pacientes que conheci durante todo o percurso dessa jornada, todos contribuíram de certa forma com a realização deste sonho.

“Determinação, coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Não importa quais sejam os obstáculos e as dificuldades. Se estamos possuídos de uma inabalável determinação, conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho.”

Dalai Lama

FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E SUAS BASES PARA APLICAÇÃO NA ODONTOLOGIA

PLATELET-RICH FIBRIN AND ITS BASES FOR APPLICATION IN DENTISTRY

Fabiele Mendes Fernandes da Silva¹

Fernando Nascimento²

RESUMO

A Fibrina Rica em Plaquetas – PRF é um concentrado plaquetário autógeno de segunda geração que por suas propriedades, demonstrou resultados positivos e satisfatórios em aplicações odontológicas ajudando significativamente na recuperação do paciente contribuindo na regeneração, cicatrização tecidual e até mesmo a regeneração óssea. É um biomaterial seguro 100% autógeno, de obtenção rápida, com baixo custo, sem contraindicações e atóxico, resultante da centrifugação do sangue venoso do próprio paciente. É obtido por um processo de centrifugação específico sem uso de aditivos, resultando na obtenção de uma fibrina rica em leucócitos, fatores de crescimento e proteínas de adesão presentes nas plaquetas. O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura qualitativa que tem como objetivo descrever a aplicabilidade e os benefícios do PRF em procedimentos odontológicos, além de estabelecer uma base para futuros estudos relacionados ao tema. Os estudos com PRF demonstraram ser promissores apresentando várias vantagens em suas aplicações odontológicas, apesar que são necessários mais estudos em relação aos benefícios a longo prazo.

Palavras chave: Fibrina Rica em Plaquetas; Fatores de Crescimento; Regeneração Tecidual; Agregados Plaquetários.

ABSTRACT

¹Graduanda em Odontologia pela Faculdade Patos de Minas. email: fabielemendes123@gmail.com

²Coordenador e docente do curso de Odontologia pela Faculdade Patos de Minas. email: fernando.nascimento@faculdadepatosdeminas.edu.br

PRF- Fibrin Rich in Platelets is a second generation autogenous platelet concentrate that, due to its properties, has shown positive and satisfactory results in dental applications, helping significantly in the recovery of the patient, contributing to regeneration, tissue healing and even bone regeneration. It is a 100% autogenous safe biomaterial, quickly obtained, with low cost, without contraindications and non-toxic, resulting from the centrifugation of the patient's own venous blood. It is obtained by a specific centrifugation process without the use of additives, resulting in a fibrin rich in leukocytes, growth factors and adhesion proteins present in platelets. The present work is a qualitative literature review that aims to describe the applicability and benefits of PRF in dental procedures, in addition to establishing a basis for future studies related to the theme. Studies with PRF have shown to be promising, presenting several advantages in their dental applications, although more studies are needed in relation to long-term benefits.

Keywords: Fibrina Rica em Plaquetas; Fatores de Crescimento; Regeneração Tecidual; Agregados Plaquetários

1.1. INTRODUÇÃO

A Odontologia é uma área da saúde que atua na reabilitação da função e estética do paciente. Diversos tratamentos são utilizados com o objetivo de restabelecer perdas teciduais, com isso os profissionais fazem uso de várias técnicas que vem sendo estudadas durante anos em busca de resultados positivos que ajudam significativamente no reparo tecidual (SUTTAPREYASRI; LEEPONG, 2013).

Desenvolvidos a partir de conceitos iniciados com a criação da cola de fibrina os agregados plaquetários favorecem a regulação da inflamação e aceleração do reparo (DOHAN *et al.*, 2006b). As técnicas que utilizam os agregados plaquetários na odontologia tem obtidos resultados positivos (MOURÃO *et al.*, 2015).

Estudos relacionados aos biomateriais regeneradores são estudados desde 1990 iniciando com a primeira geração de concentrados plaquetários o Plasma Rico em Plaquetas - PRP (DOHAN *et al.*, 2010; AGRAWAL *et al.*, 2017a).

O Plasma Rico em Plaquetas consiste em um biomaterial regenerador autólogo de plaquetas que contém um volume reduzido de plasma (MARX RE *et al.*,

1998; NAGATA *et al.*, 2010). É obtido através de um processo duplo de centrifugação diferencial de aproximadamente 12 minutos e sua ativação ocorre com a adição de trombina bovina e gluconato de cálcio (MAZZUCCO *et al.*, 2004; WANG; AVILA, 2013).

O uso da trombina bovina no PRP traz como desvantagem alguns efeitos adversos que são ocasionados devido o Fator V presente na Trombina bovina apresentar capacidade de interagir e gerar anticorpos contra o Fator V humano, Fator XI e a Trombina humana o que pode ocasionar coagulopatias e episódios de sangramentos raros apresentando risco e perigo a vida dos pacientes (KIM *et al.*, 2014; CARDOSO; LOPES, 2015).

Dentre as evoluções dos agregados plaquetários se encontra a Fibrina Rica em Plaquetas que foi desenvolvida por Choukroun *et al.*, e utilizada pela primeira vez no ano de 2001 (DOHAN *et al.*, 2006b). Foi criada com a finalidade de corrigir os riscos que o PRP apresentava, desta forma a Fibrina Rica em Plaquetas apresenta várias vantagens em relação ao PRP dentre elas, a sua preparação é mais simples, não necessita de trombina bovina ou outros aditivos, pois possui um processo natural de polimerização que não apresenta riscos a vida e pode ser realizado em tubos de vidro ou plástico (DOHAN EHRENFEST; RASMUSSEN ; ALBREKTSSON, 2009; BAEYENS; GLINEUR; EVRARD, 2010; DOHAN *et al.*, 2010; KIRAN; MUKUNDA; TILAK RAJ, 2011;).

A Fibrina Rica em Plaquetas e leucócitos (L-PRF) é considerada um biomaterial de segunda geração dos agregados plaquetários que é obtido após a coleta de sangue do próprio paciente e seu processamento ocorre de forma rápida resultando em uma rede de fibrina rica em células e fatores de crescimento (CHOUKROUN *et al.*, 2006b). Consiste em um biomaterial regenerador que apresenta resultados favoráveis nas reparações de tecidos lesionados (LINDHE *et al.*, 2005). É utilizado em tecidos moles e duros contribuindo para o reparo tecidual (CHOUKROUN *et al.*, 2006b). Sua utilização clínica é favorável devido à facilidade de produção, em um processo considerado simples e rápido, de baixo custo e que apresenta resultados positivos (DOHAN *et al.*, 2010)

Esse trabalho se justifica, devido aos dados científicos que indicam que as aplicações de Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos demonstram resultados promissores em sua utilização em procedimentos odontológicos, desta forma o PRF tem se destacado dentre os demais agregados plaquetários devido seus benefícios.

O PRF, por ser um agregado plaquetário 100% autógeno apresenta característica de polimerização natural e devido sua composição sanguínea apresenta maiores quantidades de leucócitos, plaquetas e fatores de crescimento, deste modo sua aplicabilidade é descrita em diversas áreas odontológicas por ser atóxico, sem contraindicações e que ajuda significativamente no reparo.

O presente trabalho tem como objetivo identificar através de uma revisão de literatura os tipos de componentes sanguíneos que se encontram presentes na composição dos agregados plaquetários, analisar as características e propriedades da Fibrina Rica em Plaquetas e descrever as aplicações da Fibrina Rica em Plaquetas em procedimentos orais analisando os benefícios obtidos.

2. METODOLOGIA

O trabalho trata-se de uma revisão de literatura qualitativa que tem como propósito realizar um estudo aprofundado visando obter mais conhecimento sobre a aplicação da Fibrina Rica em Plaquetas em procedimentos orais. O estudo foi realizado através de buscas de dados Inglês, Português e Espanhol entre os anos 1998 a 2020 que abrangeram uma maior compreensão sobre o PRF, suas aplicabilidades e benefícios obtidos na área odontológica. As buscas ocorreram através da realização de pesquisas seletivas de artigos, monografias e teses encontrados em bases de dados eletrônicas como: PubMed, SciELO, ScienceDirect e Google Acadêmico e busca de informações em livros.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Componentes Sanguíneos Presentes na Composição dos Agregados Plaquetários

O sangue é um tipo de tecido conjuntivo que possui elementos celulares presentes em sua matriz fluida (SILVERTHORN, 2017; MONTANARI, 2020) é constituído por líquidos, proteínas e metabolitos. Encontra-se em sua composição quatro elementos que são considerados principais, sendo eles: as hemácias, leucócitos, plaquetas e o plasma sanguíneo (LOWE; ANDERSON, 2016).

As hemácias que também chamadas de eritrócitos são os glóbulos vermelhos

que atuam no transporte de oxigênio, os leucócitos são os glóbulos brancos que atuam na defesa do organismo, as plaquetas atuam na coagulação sanguínea e o plasma consiste em uma matriz constituída por diversas proteínas e moléculas hidrossolúveis (FOX, 2007).

O sangue possui várias funções como transporte de nutrientes e gases, regulação da temperatura, regulação do PH, defesa do organismo e formação de coágulos sanguíneos durante o controle da hemostasia mantendo a circulação e ao mesmo tempo reduzindo o fluxo sanguíneo dentro de um vaso danificado (CARLOS; DE SOUSA FREITAS, 2007; SILVERTHORN, 2017).

3.1.1. *Eritrócitos*

Os eritrócitos ou hemácias são células responsáveis pelo transporte de oxigênio e dióxido de carbono no organismo (SILVERTHORN, 2017). São discos bicôncavos achatados que não possuem núcleo nem mitocôndrias e devido a isso possuem um período de vida circulante relativamente curto, de aproximadamente 120 dias (FOX, 2007; MONTANARI, 2020). São produzidos na parte interna da medula óssea e possui uma consistência mole (WIDMAIER; RAFF; STRANG, 2017) são constituídos por uma membrana plasmática delimitada por um citoplasma que contém hemoglobina (LOWE; ANDERSON, 2016). Cada eritrócito possui cerca de 280 milhões de moléculas de hemoglobina (FOX, 2007).

Os eritrócitos não possuem organelas devido ao seu processo de diferenciação, no entanto são metabolicamente ativos e sua energia provém do metabolismo anaeróbico da glicose e por meio da geração de ATP. Os eritrócitos maduros são incapazes de sintetizar novas enzimas e quando se encontram envelhecidos e incapacitados de realizar a sua função são eliminados por fagocitose por meio de macrófagos presentes no baço, fígado e medula óssea (LOWE; ANDERSON, 2016).

3.1.2. *Leucócitos e Citocinas*

Os Leucócitos ou glóbulos Brancos são células que atuam na defesa, no sistema imunológico, possuem mitocôndrias e núcleos e se movimentam de modo ameboide o que permite que eles se movam entre as paredes capilares (FOX, 2007;

SILVERTHORN, 2017). São encontrados cinco tipos de leucócitos no sangue, sendo eles os neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos que após deixar a circulação se diferenciam em macrófagos (SILVERTHORN, 2017).

Os leucócitos são classificados em dois grupos considerando suas características morfológicas, sendo o grupo de granulócitos que contêm grânulos específicos visíveis em seu citoplasma e que é composto por basófilos, eosinófilos e neutrófilos e o grupo de agranulócitos que não apresentam grânulos em seu citoplasma e que é composto por linfócitos e monócitos (FOX, 2007; SEELEY *et al.*, 2011; MONTANARI, 2020).

Citocinas são fatores químicos liberados por uma diversidade de células e de acordo com suas ações são classificadas como: fatores de crescimento, fatores de diferenciação, fatores nutritivos (trófico) e fatores estimuladores de colônia. Estão presentes em várias etapas da formação de leucócitos, ou seja, no desenvolvimento leucocitário estimulando diferentes estágios da sua formação (SILVERTHORN, 2017). São secretadas por várias células do sistema imune e algumas células não imunes, geralmente sua ação ocorre no local onde foram secretadas e atuam como reguladores autócrinos ou parácrinos exercendo efeitos hormonais em órgãos e tecidos que estão envolvidos na defesa do sistema imunológico (WIDMAIER; RAFF; STRANG, 2017).

As citocinas denominadas de fator de crescimento multipotente-1, interleucina-1 e interleucina-3 são responsáveis por produzirem efeitos gerais onde ocorre a estimulação do desenvolvimento de diversos tipos de leucócitos. A citocina fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) atua estimulando o desenvolvimento de neutrófilos de modo altamente específico, no entanto a citocina fator estimulador de colônia de granulócitos-monócitos (GM-CSF) atua estimulando o desenvolvimento de eosinófilos e monócitos. A Trombopoietina (TPO) é uma citocina específica que estimula a formação de plaquetas devido à proliferação de megacariócitos maduros e é utilizada em tratamentos de trombocitopenia que consiste em um número plaquetário reduzido (FOX, 2007).

Em processos inflamatórios as citocinas são secretadas e realizam a função de mediadores da inflamação, dentre todas as citocinas a IL-1b, IL-6 e TNF-a são considerados principais nesse processo. A IL-1b – Interleucina - 1b é produzida por fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células de Langherans células endoteliais e queratinócitos e sua principal função é estimular linfócitos T auxiliares. Sua síntese é

mediada por endotoxinas bacterianas, TNF e pelas proteínas Interferons (IFN) a, b e c (DOHAN *et al.*, 2006c; CORREA-ARAVENA *et al.*, 2019).

A IL-6 Interleucina – 6 está correlacionada com TNF e IL-1b sua fonte principal são os monócitos estimulados, células endoteliais e fibroblastos, no entanto IL-6 podem ser produzidas após uma estimulação de macrófagos, mastócitos, osteoblastos, linfócitos T e B e condrocitos. Considerado um fator de ativação de linfócitos e de diferenciação de linfócitos B, é secretado após estímulos de TNF, PDGF e endotoxinas bacterianas. É responsável por induzir a diferenciação de linfócitos T maduros e imaturos e linfócitos T citotóxicos quando se encontra na presença de Interleucina – 2 (IL-2) e após a ativação a interleucina – 4 (IL-4) a Interleucina – 6 pode realizar a indução da diferenciação final de linfócitos B em plasmócitos secretores, desta forma a IL-6 atua estimulando a secreção de anticorpos (DOHAN *et al.*, 2006c).

O TNF – Fator de necrose tumoral é secretado por macrófagos, leucócitos, linfócitos T, monócitos e neutrófilos, são secretadas em resposta a agressão de endotoxinas bacterianas e atuam estimulando a remodelagem de fibroblastos, aumentando a citotoxicidade e fagocitose de neutrófilos (DOHAN *et al.*, 2006c).

3.1.3. *Plaquetas e Fatores de Crescimento*

As plaquetas ou trombócitos são fragmentos de células anucleadas e incolores semelhantes a discos que são geradas por megacariócitos células grandes encontradas na medula óssea. São fragmentos granulados que apresentam uma diversidade de fatores de crescimento, seu tempo de vida é relativamente curto de aproximadamente 10 dias (SEELEY *et al.*, 2011; SILVERTHORN, 2017; AL-HAMED *et al.*, 2019; MONTANARI, 2020).

No momento que ocorre o contato e a adesão das plaquetas ao colágeno a reação formada é denominada de liberação plaquetária onde os grânulos presentes nas plaquetas secretam adenosina difosfato (ADP), serotonina e tromboxano A2. Quando são secretados serotonina e tromboxano atuam reduzindo o fluxo sanguíneo estimulando a vasoconstrição e quando secretados adenosina e tromboxano os mesmos atuam na agregação plaquetária no local da lesão o que produz o tampão plaquetário na região que sofreu um dano (FOX, 2007; AL-HAMED *et al.*, 2019).

A ativação das plaquetas ocorre devido a vários fatores derivados de substâncias ou estímulos, como a trombina, colágeno e cálcio (WANG; AVILA, 2013). A sua ativação é responsável por liberar mais de 30 citocinas e sete fatores de crescimento específicos que são denominados de: Fator de Crescimento derivado de Plaquetas (PDGF-AB e PDGF-BB), Fator de Crescimento Transformador β (TGF- β 1 e TGF- β 2), Fator de Crescimento Epidérmico (EGF), Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF) e Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) (BIELECKI; DOHAN EHRENFEST, 2012). Entre os sete fatores de crescimento liberados pelas plaquetas os principais são: os PDGF, os TGF- β , os FGF e os IGF (DOHAN *et al.*, 2006; CALCEI; RODEO, 2019).

Os PDGF estimulam a proliferação celular principalmente de fibroblastos e a proliferação e sobrevivência de células mesenquimais, possuem capacidade de induzir estímulos, devido seus receptores específicos para ativar ou inibir o desenvolvimento dessas células que desempenham função importante na cicatrização (DOHAN *et al.*, 2006; ZHANG *et al.*, 2018).

Os TGF- β 1 e TGF- β 2 são mediadores que estimulam a proliferação de células do tecido conectivo, participam do processo de quimiotaxia, regulam a mitogênese dos fibroblastos e pré-osteoblastos, inibem os mecanismos catabólicos, promovem a proliferação a diferenciação e crescimento de osteoblastos e condrócitos e são considerados mediadores importantes no processo de regeneração tecidual e estimulam a angiogênese, aumento da formação de tecidos ósseos, a síntese de colágeno tipo I e fibronectina (CIVININI *et al.*, 2011; BIELECKI; DOHAN EHRENFEST, 2012; KHISTE; NAIK TARI, 2013; MORIKAWA; DERYNCK; MIYAZONO, 2016).

O IGF é um mediador de sobrevivência do organismo que apresenta um impacto positivo na proliferação e diferenciação celular da maioria das células incluindo as células tumorais e sua indução de sobrevivência protege as células de vários estímulos apoptóticos. Apesar de o IGF ser liberado pelas plaquetas durante sua ativação também são encontrados presentes em grandes quantidades na corrente sanguínea. Atua também na proliferação de osteoblastos, aumento da expressão de osteocalcina e aprimora a cicatrização das feridas (DOHAN *et al.*, 2006a; CIVININI *et al.*, 2011; ORYAN; ALIDADI; MOSHIRI, 2016).

O FGF tem como função a proliferação e diferenciação do osteoblasto, indução da apoptose de osteócitos maduro, inibição de osteoblastos imaturos e

maturação de condrócitos (CIVININI *et al.*, 2011).

O VEGF é o fator de crescimento responsável pelo início da angiogênese e o EGF tem como função estimular e renovar a matriz extracelular e apresenta efeitos quimiotáticos nas células de fibroblastos periodontais (CIVININI *et al.*, 2011; KHISTE; NAIK TARI, 2013).

As plaquetas atuam auxiliando o sistema imunológico contra processos infecciosos e processos inflamatórios (SILVERTHORN, 2017). E atuam na hemostasia realizando a vasoconstrição e na coagulação sanguínea onde ocorre a formação do tampão plaquetário rico em fatores de crescimento (FOX, 2007; AL-HAMED *et al.*, 2019).

3.1.3.1. Tampão Plaquetário

O tampão plaquetário é formado devido a adesão ou exposição de plaquetas ao colágeno da região danificada (SILVERTHORN, 2017). Durante a sua formação ocorre a conversão de proteínas plasmáticas pelas enzimas, a proteína protombina se transforma em trombina, sua forma ativa. A trombina promove a formação do fibrinogênio, uma proteína solúvel, em fibrina em forma de uma rede. Essa rede retém hemácias, plaquetas e outros elementos do sangue formando o coágulo (WIDMAIER; RAFF; STRANG, 2017).

Após as plaquetas se aderirem no colágeno e ocorrer à agregação plaquetária formam-se o tampão plaquetário em seguida os fatores de crescimento presentes nas plaquetas são liberados ajudando a reforçar a vasoconstrição, simultaneamente durante esse processo ocorre o ligamento dos fibrinogênios que se transformam em uma rede de fibrina denominada também de cascata de coagulação (SILVERTHORN, 2017). Encontra-se agregados nessa rede de fibrina os eritrócitos, leucócitos e plaquetas, ou seja, as células suspensas presentes no plasma sanguíneo, tornando a fibrina um componente essencial para que ocorra a coagulação (DOHAN *et al.*, 2010; WIDMAIER; RAFF; STRANG, 2017). A rede de fibrina também possui várias reações enzimáticas que estabilizam o tampão plaquetário e ajuda na reparação tecidual, e posteriormente durante o processo de reparação do vaso danificado a rede de fibrina é dissolvida lentamente pela enzima plasmina (SILVERTHORN, 2017).

Durante um processo de centrifugação do sangue também ocorre o processo

de formação de um coágulo sanguíneo onde os eritrócitos se estabelecem no fundo do recipiente, o plasma se estabelece na parte superior enquanto os leucócitos junto com as plaquetas se unem formando um tampão entre os eritrócitos e os concentrados do plasma (FOX, 2007).

3.1.4. *Plasma Sanguíneo*

O plasma sanguíneo consiste em uma matriz fluida que apresenta uma tonalidade palha (FOX, 2007; SEELEY *et al.*, 2011; GUYTON; HALL, 2017) essa matriz mantém os elementos celulares suspensos e é constituída por água sendo esse o seu principal componente seguido por proteínas, íons, moléculas orgânicas, elementos-traço, vitaminas, oxigênio e dióxido de carbono (GUYTON; HALL, 2017; SILVERTHORN, 2017; MONTANARI, 2020). O Na⁺ é o soluto mais concentrado encontrado na matriz fluida, também são encontrados metabolitos, enzimas, hormônios e anticorpos (FOX, 2007; MONTANARI, 2020).

As proteínas plasmáticas possuem várias funções sejam atuando como enzimas extracelulares, hormônios, métodos de defesa, ou seja, agindo contra invasores e na coagulação sanguínea (SILVERTHORN, 2017). São classificadas em três grupos sendo eles Albuminas, Globulinas e Fibrinogênio.

As albuminas proteínas sintetizadas no fígado é o grupo predominante de proteínas no plasma e tem como função principal regulação da pressão osmótica (WIDMAIER; RAFF; STRANG, 2017; AL-HAMED *et al.*, 2019; MONTANARI, 2020). As globulinas também são produzidas no fígado e são subdivididas em três tipos sendo alfa-globulina e beta-globulina que são responsáveis pelo transporte de lipídios, vitaminas e lipossolúveis e as gama-globulina anticorpos que atuam no sistema imunológico e que são produzidos pelos linfócitos. As proteínas de fibrinogênio são responsáveis pela coagulação sanguínea devida a sua capacidade de se modificar em filamentos de fibrina, esse tipo de proteínas são as menos encontradas no plasma em comparação as Albuminas e Globulinas (FOX, 2007; MONTANARI, 2020).

3.2. Propriedades e Características da Fibrina Rica em Plaquetas (PRF)

A Fibrina Rica em Plaquetas consiste na segunda geração de concentrados

plaquetários e foi desenvolvida por Choukroun, para ser utilizado em cirurgias orais e maxilofaciais. Possui um processo de centrifugação simples e apresenta uma característica de polimerização natural que permite que a sua formação ocorra naturalmente sem a necessidade de adição de trombina, anticoagulantes, agente de gelificação ou qualquer outro aditivo. Essa característica é um fator importante e determinante para que ocorra a formação de uma matriz de fibrina semelhante à natural (DOHAN *et al.*, 2006b; DOHAN *et al.*, 2010).

O LPRF tem como objetivo auxiliar na cicatrização tecidual favorecendo o crescimento e reparo dos tecidos danificados utilizando uma matriz de fibrina rica em plaquetas e células de defesa (CHOUKROUN *et al.*, 2006b). As áreas de aplicações do LPRF mais descritas na literatura odontológica são na periodontia, implantodontia e cirurgia oral (KHISTE; NAIK TARI, 2013).

A matriz de fibrina presente no PRF é uma estrutura complexa e forte podendo ser remodelada lentamente se assemelhando a um coágulo natural, apresenta propriedades mecânicas únicas, capacidade de permitir a migração de células que são essenciais para que ocorra regeneração de tecidos e atua na regeneração de tecidos guiada como uma membrana reabsorvível. Portanto a matriz de fibrina tem como função estimular a angiogênese de forma natural, estabelecer um suporte natural para o processo imunológico, bem como realizar cobertura de tecidos lesionados (DOHAN *et al.*, 2010; PRAKASH; THAKUR, 2011; WU *et al.*, 2012).

Após o processo de centrifugação do sangue para a obtenção do PRF, é dividido em três camadas na primeira camada se concentra o Plasma Pobre em Plaquetas (PPP) na segunda camada o coágulo de Fibrina Rico em Plaquetas que contém uma grande quantidade de leucócitos e plaquetas e na terceira camada se concentra os eritrócitos. Para que se tenha sucesso na técnica de preparação do PRF é necessário que a centrifugação ocorra logo após a coleta do sangue do paciente. Devido aos tubos utilizados não conterem anticoagulantes ou aditivos o processo de ativação das plaquetas e a coagulação sanguínea se inicia dentro de aproximadamente dois minutos o que dificulta a separação dos elementos celulares posteriormente (DOHAN *et al.*, 2006b; DIAS, 2018).

Atualmente existem diferentes protocolos de centrifugação, dentre eles se encontram: o protocolo clássico do PRF, posteriormente renomeado para Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (LPRF), o protocolo de Fibrina Rica em Plaquetas

Avançada (A-PRF), Fibrina Rica em Plaquetas Avançada Plus (A-PRF+) e o protocolo da Fibrina Rica em Plaquetas Injetável (i-PRF), sendo os três últimos protocolos evoluídos de centrifugações em menores velocidades de centrifugação ou conseqüentemente menores forças g (DIAS, 2018).

O protocolo clássico para a obtenção do LPRF consiste na centrifugação do sangue a 700 g durante 12 minutos, após a formação das três camadas resultantes da centrifugação coleta-se a segunda camada onde ocorreu a formação do PRF, separando o coágulo da terceira camada onde se encontram os eritrócitos, obtendo-se assim a LPRF (DOHAN EHRENFEST; RASMUSSEN; ALBREKTSSON, 2009; CHENCHEV *et al.*, 2017; MIRON *et al.*, 2017; DIAS, 2018; SAVINA, 2018).

O protocolo do A-PRF apresenta uma centrifugação mais longa e menor força g aplicada, sua centrifugação ocorre a 200 g por cerca de 14 minutos, após a obtenção das três camadas do coágulo deve-se destampar o tubo de ensaio e aguardar 5 minutos, após esse período deve-se retirar a camada de eritrócitos e colocar a camada de A-PRF em uma Box de PRF específica que tem como função ajudar na obtenção de membranas com as mesmas espessuras, além de mantê-las hidratadas e intactas por um período de até 3 horas, as membranas de A-PRF podem ser utilizadas após 5 minutos de compressão na caixa (MIRON *et al.*, 2017; DIAS, 2018; SAVINA, 2018)

O protocolo do i-PRF apresenta uma centrifugação a 60 g por cerca de 3 minutos e após a sua centrifugação com uma agulha aspira-se o i-PRF até o limite da camada formada por eritrócitos, após sua obtenção deve ser utilizado dentro de no máximo 12 minutos, pois após esse período o i-PRF deixa de ser líquido e passa pelo processo de coagulação (MIRON *et al.*, 2017; DIAS, 2018; MASETTO, 2018; WANG *et al.*, 2018).

Durante o manuseio e centrifugação do sangue para a obtenção dos concentrados sanguíneos ocorre o início da ativação de plaquetas e liberação de citocinas e fatores de crescimento que ficam aderidos à rede de fibrina participando diretamente no processo de reparação tecidual (DOHAN *et al.*, 2006b).

Os principais fatores de crescimento encontrados no PRF são: Fator de transformação de crescimento (TGF), Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), Fator de crescimento de Insulina-1 (IGF-1), Fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e fator de crescimento epidérmico (EGF) (MAIA; SOUZA, 2009; KHISTE; NAIK TARI, 2013).

A liberação de citocinas contribui favoravelmente no processo inflamatório que é dividido em três fases respectivamente sendo elas: A fase vascular, fase celular e fase de cicatrização (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005; DOHAN *et al.*, 2006c).

A fase vascular está ligada diretamente no processo de hemostasia que permite a formação de coágulos de fibrina e a instalação de um nódulo leucocitário que combate a infecção no processo inicial da cicatrização (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005; DOHAN *et al.*, 2006c). Na fase celular ou fase exsudativa inicialmente ocorre à migração de leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos) que são substituídos posteriormente por macrófagos, linfócitos e plasmócitos que atuam na reação antigênica específica. Essas células quando ativadas liberam citocinas e fatores de crescimento que mediam a inflamação e recrutam fibroblastos que induzem a proliferação, além de estimular a atividade biossintética, levando à secreção de proteases (matriz de metaloproteases e plasmina) como também na neossíntese das macromoléculas matriciais. Com a aplicação do PRF pode ocorrer à diminuição de muitos efeitos nocivos durante o processo de regeneração e cicatrização tecidual (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005; DOHAN *et al.*, 2006c).

O PRF apresenta uma forma sólida, estável e homogênea o que é essencial para sua diferenciação de um coágulo natural, devido essas duas características facilita sua aplicabilidade em regiões que sofreram remoção ou perda de tecidos, melhorando as fases iniciais da cicatrização (DOHAN *et al.*, 2010; SIMONPIERI *et al.*, 2012). Apresenta a capacidade de regular a inflamação estimulando o mecanismo de defesa do sistema imunológico, devido suas propriedades imunológicas e antibacterianas (DOHAN *et al.*, 2006c; DOHAN *et al.*, 2010).

Devido ser um material autólogo que tem como função estimular o reparo tecidual por meio de migração de células e a liberação de fatores de crescimento a sua aplicação em procedimentos odontológicos tem demonstrado resultados positivos tanto em relação ao reparo de tecidos moles e duros (CASTRO *et al.*, 2017).

3.3. Aplicabilidade do PRF na Odontologia

As aplicações de agregados plaquetários em cirurgias orais são consideradas técnicas inovadoras que auxiliam no processo de reparo (DEL CORSO *et al.*, 2012).

A Resolução do CFO – 158, de 08 de junho de 2015 regularizou o uso de agregados plaquetários autólogos para fins transnacionais no âmbito da odontologia, desta forma ficou autorizado à realização da venopunção do sangue do paciente para uso em procedimentos em consultórios odontológicos ou centro cirúrgicos desde que o cirurgião dentista seja devidamente habilitado.

A aplicação de biomateriais autólogos como os concentrados sanguíneos em procedimentos odontológicos possibilita que seja feito o preenchimento de regiões que sofreram perda ou remoção de tecidos e em razão de suas propriedades e características o PRF contribui no processo de hemostasia em sítios cirúrgicos atuando no processo de reparo tecidual. As aplicações clínicas do PRF na odontologia podem ser intraorais e extraorais e estão relacionados às áreas odontológicas como: cirurgia oral e maxilofacial, periodontia, implantodontia e endodontia (DEL CORSO *et al.*, 2012; KHISTE; NAIK TARI, 2013).

Deste modo as aplicações de PRF são indicadas em diversos tipos de procedimentos orais como: estabilização de materiais de enxerto, elevação do seio maxilar em combinação com enxertos ósseos, cobertura de raízes expostas devido recessões gengivais, preservação do alvéolo após avulsão dentária ou exodontia, tratamentos de defeitos de furca, tratamento de lesões endodônticas e periodontais, tratamento de defeitos ósseos, cobertura da área doadora para enxerto gengival livre, associação em implantes, dentre outros (KHISTE; NAIK TARI, 2013).

O PRF pode ser utilizado em todos os tipos de mucosa, apresenta capacidade de desenvolver uma microvascularização permitindo a migração células endoteliais para a lesão e o transporte de componentes do sangue que são essenciais para o início da angiogênese que favorecem o processo de reparo (CHOUKROUN *et al.*, 2006b).

A obtenção de resultados satisfatórios em relação à aplicação de PRF na odontologia está relacionada à forma como é utilizado (DEL CORSO *et al.*, 2012). Lindhe *et al.*, (2005) descreveu que as aplicações clínicas dos concentrados sanguíneos apresentam resultados satisfatórios, porém ainda eram necessários mais estudos com objetivo de relatar com precisão os benefícios obtidos em relação à regeneração em tecido ósseo.

Dias (2018) afirmou que o PRF apresenta capacidade de induzir a proliferação e crescimentos de osteoblastos, deste modo auxiliam na regeneração óssea quando aplicado sozinho o que favorece a estabilidade do enxerto e a

formação de osso novo.

Problemas devido à falta de osso assim como a proximidade entre as estruturas anatômicas são comumente encontrados o que impossibilita a realização de um procedimento cirúrgico de implante dentário, desta forma para que seja possível realizar o procedimento é necessário que o cirurgião dentista realize enxertos ósseos e a regeneração óssea guiada. O PRF é utilizado como material de enxerto autólogo, devido suas propriedades e características que são capazes de acelerar o reparo e a formação óssea (ZHAO; TSAI; CHANG, 2015). A aplicação dos concentrados sanguíneos na implantodontia possibilita uma hemostasia mais eficiente, aceleração do reparo, assim como uma maturação óssea mais rápida e melhoria na estabilização do enxerto (SCHWARTZ *et al.*, 1998; RAJA *et al.*, 2008).

Simonpieri *et al.*, (2012) descreveram que em condições normais os agregados plaquetários podem não ter efeitos favoráveis na osseointegração, porém em três situações específicas de defeitos ósseos peri-implantar o PRF pode contribuir favoravelmente na regeneração óssea.

A primeira situação está relacionada às consequências da patologia da osseointegração ocasionada por forças mecânicas excessivas, sobrecarga mecânica do implante e por contaminações bacterianas, a segunda situação está relacionada à implantação do implante e a insuficiência de osso para suportar o implante e a terceira situação está relacionada à implantação do implante em um alvéolo fresco após avulsão dentaria ou exodontia. Nessas três situações se objetiva com o uso dos concentrados sanguíneos promover a regeneração óssea dentro do defeito peri-implantar e promover a osseointegração (SIMONPIERI *et al.*, 2012).

A cirurgia de elevação dos seios maxilares tem como propósito levantar a membrana sinusal de modo que uma cavidade subantral seja gerada e preenchida com biomateriais ósseos autólogos, alogênicos, xenogênicos ou sintéticos que estimulam a remodelação óssea, desta forma é um procedimento de enxerto ósseo considerado seguro que apresenta resultados satisfatórios que permitem a implantação e sobrevivência de implantes dentários. Resultados em relação à elevação dos seios maxilares tem se mostrado eficientes e promissores em vários estudos após testes de diversos biomateriais (SIMONPIERI *et al.*, 2012).

Choukroun *et al.*, (2006a) descrevem que as membranas de LPRF podem ter capacidade de tratar perfurações de membrana sinusal. O LPRF pode ser utilizado associado a material de enxerto ósseo em cirurgia de aumento do assoalho do

maxilar com um período de cicatrização relativamente mais curto sendo possível a implantação do implante dentro de 4 a 6 meses depois de realizada a cirurgia.

De acordo com Simonpieri *et al.*, (2012) o levantamento dos seios maxilares pode ser associado ao uso de PRF para auxiliar a regeneração tecidual, sendo assim a cavidade subantral do seio deve ser preenchida por diversas membranas de Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF) um tipo de concentrado que possui propriedades com capacidade de estimular o periósteo e a reparo ósseo.

Exodontias são situações cirúrgicas comumente realizadas na odontologia, durante a realização do procedimento ocorre trauma ósseo que consequentemente ocasiona alguns sinais e sintomas como: edema, hematomas, dor e osteíte falta de sangramento e coagulação no sitio cirúrgico (DEL CORSO *et al.*, 2012; SIMONPIERI *et al.*, 2012).

Del Corso *et al.*, (2012) e Simonpieri *et al.*, (2012) relatam que em situações de implantação de implantes após exodontias, a execução procedimento de extração deve ser realizado com cautela de forma mais atraumático possível a fim de preservar e evitar excesso de danos nas paredes do osso alveolar o que pode ocasionar retardo no reparo ósseo do alvéolo.

Em casos de exodontias onde o paciente apresente patologias ou faz uso de medicamentos antirreabsortivos que podem induzir a osteonecrose, o processo de reparo tecidual está relacionado diretamente à estabilidade do coágulo e o recobrimento ósseo. Em situações relacionadas à exodontias como preenchimento de alvéolo, tecidos lesionados por medicamentos e traumas, quando associado à aplicação dos concentrados sanguíneos reduz os riscos relacionados ao tecido ósseo e moles, além de promover um melhor reparo (DEL CORSO *et al.*, 2012; SIMONPIERI *et al.*, 2012).

A doença periodontal caracteriza-se pela perda de inserção de tecidos e em busca de obter a regeneração deste tecido estão utilizando biomateriais autólogos. O uso de agregados plaquetários auxilia na aceleração do tratamento periodontal, devido às plaquetas liberarem moléculas importantes para a reparação tecidual, induzindo a angiogênese e ajudando no processo inflamatório e no sistema imune. Desta forma o uso de agregados plaquetários tem trazido resultados promissores após suas aplicações (PREEJA; ARUN, 2014).

Chang; Wu; Zhao, (2011) descreveram que o PRF é o único concentrado plaquetário utilizado em enxertos para defeitos intraósseos periodontais e defeitos

de furca. Sua aplicação em defeitos ósseos periodontais tem como vantagens, redução da profundidade de sondagem e ganho clínico de inserção. De acordo com Agarwal *et al.*, (2016) após a realização de um estudo clínico com PRF para o tratamento de recobrimento radicular devido recessões gengivais, compreende-se que o PRF deve ser considerado o melhor biomaterial para realizar procedimentos de recobrimento radicular e aumento da espessura gengival.

Geeta *et al.*, (2013) afirmaram que devido a Fibrina Rica em Plaquetas ser rica em fatores de crescimento, apresenta capacidade de aumentar a proliferação e diferenciação celular realizando o crescimento interno do tecido e induzindo a revascularização de dentes permanentes necrosados imaturos.

Shivashankar *et al.*, (2012) descreveram um relato de caso clínico endodôntico regenerativo do tecido pulpar utilizando aplicação do PRF em um paciente de 9 anos que apresentava descoloração e fratura de classe IV em um dente anterior superior. Após obter resultados durante o acompanhamento de um período de 1 ano concluíram que o PRF é um biomaterial ideal para ser utilizado em regenerações do complexo dentino pulpar, sendo capaz de realizar a revitalização de dentes imaturos necrosados em condições que o canal é totalmente desinfectado.

Apesar dos autores descreverem resultados positivos no relato de caso destacaram como desvantagem do PRF o difícil manuseio encontrado para inserir o mesmo dentro do canal, além de enfatizam a necessidade de mais estudos clínicos a fim de obter resultados em longo prazo do PRF em revitalização de dentes necrosados imaturos.

4. DISCUSSÃO

Os agregados plaquetários foram inseridos em procedimentos clínicos com a finalidade de potencializar o processo natural de reparo que se inicia com a coagulação sanguínea e conseqüentemente a formação da matriz de fibrina, desta forma os concentrados sanguíneos se tornaram uma tecnologia inovadora na medicina regenerativa (AGRAWAL *et al.*, 2017b).

Dohan *et al.*, (2006b) afirmam que o PRF está em primeiro lugar em relação às tecnologias de fibrina por ser um biomaterial que por si só apresenta capacidade de acelerar o reparo, sendo considerado um concentrado plaquetário de segunda

geração.

De acordo com Choukroun *et al.*, (2006b) o PRF não se trata apenas de uma membrana de fibrina, é um biomaterial constituído de moléculas e células favoráveis presentes no sangue que permite que seja realizada um melhor reparo.

Preeja e Arun (2014) descreveram algumas das vantagens da Fibrina Rica em Plaquetas, apresenta uma característica de polimerização natural onde fibrinogênio se converte lentamente em fibrina e sua coagulação não necessita de uma manipulação bioquímica o que permite que sua preparação ocorra de forma simplificada e rápida que não necessita de trombina bovina ou outros aditivos no seu processo de centrifugação. O custo para a obtenção do PRF é relativamente baixo e é um biomaterial de fácil aplicação e não causas riscos ao paciente.

No PRF devido sua característica de polimerização natural concentram-se uma quantidade maior de citocinas na rede de fibrina onde elas se mantêm em longo prazo. Outra vantagem apresentada pelo PRF é que sua rede de fibrina é fina e flexível (PREEJA; ARUN, 2014).

Choukroun *et al.*, (2006b) e Prakash e Thakur (2011) descreveram que a desvantagem apresentada pelo PRF é em relação ao seu volume limitado, pois a quantidade de amostras de sangue necessária pode limitar sua aplicação em grandes cirurgias.

De acordo com Castro *et al.*, (2017) o manuseio correto do procedimento de obtenção do PRF é essencial para obter os benefícios esperados. Simonpieri *et al.*, (2012) descreve que a aplicabilidade do PRF de maneira bem-sucedida está diretamente ligada às habilidades do cirurgião dentista, principalmente em relação à compreensão sobre o PRF, os tipos de protocolos existentes para sua obtenção e quais procedimentos seu uso é indicado.

Embora os resultados em relação ao PRF apresentem-se positivos após a sua aplicabilidade em procedimentos odontológicos, na literatura encontram-se diferentes protocolos de centrifugação, desta forma não existe um tipo de protocolo padrão considerado ideal.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos sobre a Fibrina Rica em Plaquetas demonstraram resultados promissores em relação a sua aplicabilidade em diversos procedimentos

odontológicos, as características e propriedades regenerativas presentes em sua matriz de fibrina. O PRF demonstrou-se ser um concentrado plaquetário que auxilia diretamente no processo hemostático que vem sendo utilizado em vários procedimentos por cirurgiões dentistas devido apresentar diversas vantagens como: presença de propriedades antiinflamatórias e antibacterianas que auxiliam significativamente no processo pós-operatório, diminuição da dor, edema, aceleração do reparo tecidual. Não contém contraindicações em seu uso por ser totalmente autólogo evitando assim transmissão de doenças ou até mesmo reações alérgicas, é um biomaterial atóxico, a sua obtenção é considerada simples e de baixo custo, etc. Apesar dos resultados promissores encontrados na literatura em relação à aplicabilidade do PRF em áreas odontológicas, ainda são necessários mais estudos a fim de identificar os benefícios obtidos a longo prazo.

6. REFERÊNCIAS

AGARWAL, Sumit Kumar et al. Avaliação centrada no paciente do manejo microcirúrgico da recessão gengival usando retalho coronariamente avançado com fibrina rica em plaquetas ou membrana de âmnio: uma análise comparativa. **Jornal europeu de odontologia**, v. 10, n. 01, p. 121-133, 2016.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4784142/>

AGRAWAL, Isha; CHANDRAN, Sarath; NADIG, Priyadarshini. Avaliação comparativa da eficácia da fibrina rica em plaquetas e massa de fosfosilicato de cálcio sozinhas e em combinação no tratamento de defeitos intra-ósseos: Um estudo clínico e radiográfico randomizado. **Odontologia clínica contemporânea**, v. 8, n. 2, pág. 205, 2017a.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5551323/>

AGRAWAL, Amit Arvind. Evolução, situação atual e avanços na aplicação do concentrado de plaquetas em periodontia e implantologia. **Jornal mundial de casos clínicos**, v. 5, n. 5, pág. 159, 2017b.

Disponível em: doi: [10.12998 / wjcc.v5.i5.159](https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i5.159)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434315/>

AL-HAMED, Faez Saleh et al. Efeito regenerativo de concentrados de plaquetas na regeneração oral e craniofacial. **Fronteiras na medicina cardiovascular**, v. 6, p. 126, 2019.

Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2019.00126/full>

BAEYENS, W.; GLINEUR, R.; EVRARD, L. The use of platelet concentrates: platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in bone reconstruction prior to dental implant surgery. **Revue medicale de Bruxelles**, v. 31, n. 6, p. 521-527, 2010.

Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/21290856>

BALBINO, Carlos Aberto; PEREIRA, Leonardo Madeira; CURI, Rui. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas**, v. 41, p. 27-51, 2005.

Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151693322005000100004&script=sci_arttext

BIELECKI, Tomasz; M DOHAN EHRENFEST, David. Plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina rica em plaquetas (PRF): adjuvantes cirúrgicos, preparações para medicina regenerativa in situ e ferramentas para engenharia de tecidos.

Biotecnologia farmacêutica atual, v. 13, n. 7, pág. 1121-1130, 2012.

Disponível em: <https://doi.org/10.2174/138920112800624292>

CALCEI, Jacob G.; RODEO, Scott A. Orthobiologics for bone healing. **Clinics in sports medicine**, v. 38, n. 1, p. 79-95, 2019.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.csm.2018.08.005>

CARDOSO, MICHELLE LESSA; LOPES, SANZIA MARRETO. Fibrina Rica Em Plaquetas E Leucócitos (L-Prf). Diminuindo A Morbidade Em Procedimentos De Reconstruções Teciduais Orais. **Monografia] Nova Friburgo (RJ): Universidade Federal Fluminense**, 2015.

Disponível em:

http://www.punf.uff.br/arquivos_punf/tcc/odontologia/2015/1/fibrinaricaemplaquetaselucocitoslpfrdiminuindoamorbidadeem.pdf

CARLOS, Maria Marília Leite; DE SOUSA FREITAS, Polyanna Dantas Fernandes. Estudo da cascata de coagulação sangüínea e seus valores de referência. **Acta Veterinaria Brasília**, v. 1, n. 2, p. 49-55, 2007.

Disponível em: <https://doi.org/10.21708/avb.2007.1.2.393>

CASTRO, Ana B. et al. Regenerative potential of leucocyte-and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. **Journal of clinical periodontology**, v. 44, n. 1, p. 67-82, 2017.

Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12643>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jcpe.12643>

CHANG, Yu-Chao; WU, Kuo-Chin; ZHAO, Jiing-Huei. Clinical application of platelet-rich fibrin as the sole grafting material in periodontal intrabony defects. **Journal of Dental Sciences**, v. 6, n. 3, p. 181-188, 2011.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1991790211000602>

CHENCHEV, Ivan L. et al. Application of platelet-rich fibrin and injectable platelet-rich fibrin in combination of bone substitute material for alveolar ridge augmentation-a case report. **Folia medica**, v. 59, n. 3, p. 362-366, 2017.

Disponível em: <https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0044>

CHOUKROUN, Joseph et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft

maturation in sinus lift. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 101, n. 3, p. 299-303, 2006a.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1079210405005913>

CHOUKROUN, Joseph et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 101, n. 3, p. e56-e60, 2006b.

Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.011> <https://www.ozonedentistry.com.au/wp-content/uploads/2019/04/1.-Platelet-Rich-Fibrin-PRF-a-second-generation-platelet-concentrate.pdf>

CIVININI, Roberto et al. The use of autologous blood-derived growth factors in bone regeneration. **Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism**, v. 8, n. 1, p. 25, 2011.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230920/>

CORREA-ARAVENA, J. et al. L-PRF y Ciclo Celular. Revisión Narrativa. **International journal of odontostomatology**, v. 13, n. 4, p. 497-503, 2019.

Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2019000400497&script=sci_arttext&tlng=n

DEL CORSO, Marco et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 13, n. 7, p. 1207-1230, 2012.

Disponível em:

<https://doi.org/10.2174/138920112800624391> http://asnanportal.com/images/dental_report/periodontics-oral-surgery-implants/P1--PRP-PRF-Oral-MaxFac-CPB-copia.pdf

DIAS, Ana Mafalda Vieira et al. PRF-indicações e aplicações clínicas em medicina dentária. 2018.

Disponível em: <http://hdl.handle.net/20.500.11816/2990>

DOHAN, David M. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 101, n. 3, p. e45-e50, 2006a. **Disponível em:**

<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.009> <https://ons.pe/intranet/20/06.pdf>

DOHAN, David M. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 101, n. 3, p. e37-e44, 2006b.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.008>

DOHAN, David M. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet

concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates?. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 101, n. 3, p. e51-e55, 2006c.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.010>
<https://ons.pe/intranet/20/07.pdf>

EHRENFEST, David M. Dohan; RASMUSSEN, Lars; ALBREKTSSON, Tomas. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). **Trends in biotechnology**, v. 27, n. 3, p. 158-167, 2009..

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187989>

DOHAN EHRENFEST, David M. et al. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. **Journal of periodontology**, v. 81, n. 4, p. 546-555, 2010.

Disponível em:
<https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1902/jop.2009.090531>

FOX, S. I. **Fisiologia Humana**. 7. ed. Barueri, SP: Manole, 2007. 709 p.

GEETA, I. B. et al. A natural meliorate: revolutionary tissue engineering in endodontics. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 7, n. 11, p. 2644, 2013.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3879874/>

GUYTON, A.C.; Hall, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13. ed. Rio de Janeiro. RJ: Guanabara Koogan, 2017. 1176 p.

KIM, Tae-Hoon et al. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. **Archives of oral biology**, v. 59, n. 5, p. 550-558, 2014.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.02.004>

KIRAN, N. K.; MUKUNDA, K. S.; TILAK RAJ, T. N. Platelet concentrates: A promising innovation in dentistry. **J Dent Sci Res**, v. 2, n. 1, p. 50-61, 2011.

Disponível em: <https://www.yumpu.com/en/document/read/31297865/platelet-concentrates-a-promising-innovation-in-ssdctumkurorg>

KHISTE, Sujeet Vinayak; NAIK TARI, Ritam. Platelet-rich fibrin as a biofuel for tissue regeneration. **International Scholarly Research Notices**, v. 2013, 2013.

Disponível em:
<https://doi.org/10.5402/2013/627367>
<https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/627367/>

LINDHE, J. **Tratado de periodontologia clínica e implantologia oral**. 4. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2005. 1048 p.

LOWE, J. S.; ANDERSON, P. G. **Stevens & Lowe Histologia Humana**. 4ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2016. 456 p.

MAIA, Leandro; SOUZA, Maria Verônica de. Componentes ricos em plaquetas na reparação de afecções tendo-ligamentosas e osteo-articulares em animais. **Ciência Rural**, v. 39, p. 1267-1274, 2009.

Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-84782009000400050&script=sci_arttext&tlng=pt

MARX, Robert E. et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 85, n. 6, p. 638-646, 1998.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1079210498900294>

MASETTO, Vera Lúcia. Reabilitação com Implantes Associado ao uso de PRF e Acompanhamento Radiográfico: Relato de caso clínico. **Curitiba: Faculdade Ilapeo**, 2018.

Disponível em: <http://www.ilapeo.com.br/wp-content/uploads/2020/11/Vera-Lucia-Masetto.pdf>

MAZZUCCO, Laura et al. The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. **Transfusion**, v. 44, n. 7, p. 1013-1018, 2004.

Disponível em: <http://www.perstat.com/cardio1.pdf>

MIRON, Richard J. et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry?. **Clinical oral investigations**, v. 21, n. 8, p. 2619-2627, 2017.

Disponível em: <https://www.puredent.dk/pdf/4.%20InjectablePRF%20vs%20PRP.pdf>

MONTANARI, Tatiana. Diagnóstico de imagens como método avaliativo em histologia e embriologia. **Brazilian Journal of Education, Technology and Society.[sl]**. Vol. 13, n. 4 (2020), p. 424-431, 2020.

Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/147986/001002350.pdf?sequence=1>

MORIKAWA, Masato; DERYNCK, Rik; MIYAZONO, Kohei. TGF- β and the TGF- β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 8, n. 5, p. a021873, 2016.

Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021873>

MOURÃO, Carlos Fernando de Almeida Barros et al. Obtenção da fibrina rica em plaquetas injetável (i-PRF) e sua polimerização com enxerto ósseo: nota técnica. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 42, p. 421-423, 2015.

Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912015000700421&tlng=pt&nrm=iso&tlng=pt

NAGATA, Maria JH et al. Effectiveness of two methods for preparation of autologous platelet-rich plasma: an experimental study in rabbits. **European journal of dentistry**, v. 4, n. 04, p. 395-402, 2010.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2948740/>

ORYAN, Ahmad; ALIDADI, Soodeh; MOSHIRI, Ali. Platelet-rich plasma for bone healing and regeneration. **Expert opinion on biological therapy**, v. 16, n. 2, p. 213-232, 2016.

Disponível em: <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1118458>

PRAKASH, Shobha; THAKUR, Aditi. Platelet concentrates: past, present and future. **Journal of maxillofacial and oral surgery**, v. 10, n. 1, p. 45-49, 2011.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3177496/>

PREEJA, Chandran; ARUN, Sivadas. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. **The Saudi Journal for Dental Research**, v. 5, n. 2, p. 117-122, 2014. **Disponível em:** <https://doi.org/10.1016/j.ksujds.2013.09.001>

RAJA, V. Sunitha et al. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. **Indian Journal of Dental Research**, v. 19, n. 1, p. 42, 2008.

Disponível em:

<https://www.ijdr.in/article.asp?issn=09709290;year=2008;volume=19;issue=1;spage=42;epage=46;aulast=>

RESOLUÇÃO CFO-158, de 08 de Junho de 2015.

Disponível em: <https://sbti.com.br/wp-content/uploads/2020/07/resolu%C3%A7ao-158-2015.pdf>

SAVINA, Daniele. **L-PRP, L-PRF, A-PRF. Impacto biológico e cirúrgico de Leucócitos e fibrina na evolução dos concentrados plaquetários**. 2018. Tese de Doutorado.

Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/7239/1/PPG_30509.pdf

SEELEY, R. R. et al. **Seeley's anatomy & physiology**. 9. ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2011. 1110 p.

SCHWARTZ, Zvi et al. Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation is dependent on donor age but not gender. **Journal of periodontology**, v. 69, n. 4, p. 470-478, 1998.

Disponível em:

<https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1902/jop.1998.69.4.470>

SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**, 7. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2017. 960 p.

SIMONPIERI, Alain et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 13, n. 7, p. 1231-1256, 2012.

Disponível em:

<https://doi.org/10.2174/138920112800624472https://pdfs.semanticscholar.org/6cad/001cf6428c82c9fc9b76f8043658e3d895cc.pdf>

SHIVASHANKAR, Vasundara Yayathi et al. Platelet rich fibrin in the revitalization of

tooth with necrotic pulp and open apex. **Journal of conservative dentistry: JCD**, v. 15, n. 4, p. 395, 2012.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3482758/>

SUTTAPREYASRI, Srisurang; LEEPONG, Narit. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 24, n. 4, p. 1088-1094, 2013.

Disponível em:

https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2013/07000/Influence_of_Platelet_Rich_Fibrin_on_Alveolar.10.aspx

WANG, Hom-Lay; AVILA, Gustavo. Platelet rich plasma: myth or reality?. **European journal of dentistry**, v. 7, n. 01, p. 192-194, 2013.

Disponível em:

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0039-1700379.pdf>

WANG, Xuzhu et al. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. **Platelets**, v. 29, n. 1, p. 48-55, 2018.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/09537104.2017.1293807>

WIDMAIER, E.P.; RAFF, H.; STRANG, K.T. **Vander. Fisiologia Humana. Os Mecanismos das Funções Corporais**. 14. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2017. 824 p.

WU, C.-L. et al. Platelet-rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen-related protein expression of human osteoblasts. **Australian dental journal**, v. 57, n. 2, p. 207-212, 2012.

Disponível em:

<https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2012.01686.x>

CHANG, Yu-Chao; WU, Kuo-Chin; ZHAO, Jiing-Huei. Clinical application of platelet-rich fibrin as the sole grafting material in periodontal intrabony defects. **Journal of Dental Sciences**, v. 6, n. 3, p. 181-188, 2011.

Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/82541445.pdf>

ZHAO, Jiing-Huei; TSAI, Chung-Hung; CHANG, Yu-Chao. Aplicação clínica de fibrina rica em plaquetas como único material de enxerto no aumento do seio maxilar. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 114, n. 8, p. 779-780, 2015.

Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/82541445.pdf>

ZHANG, Maolin et al. The effects of platelet-derived growth factor-BB on bone marrow stromal cell-mediated vascularized bone regeneration. **Stem cells international**, v. 2018, 2018.

Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2018/3272098/>