



UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
Área do Conhecimento de Ciências da Vida
Curso de Odontologia

**PRF - FIBRINA RICA EM PLAQUETAS: UTILIZAÇÃO APLICADA À
PERIODONTIA**

Nome do Aluno: Leonardo Cauê Silveira Pasquali

Aluno do Curso de Odontologia na Universidade de Caxias do Sul – UCS

Nome da Orientadora: Luciana Benfica Abrão

Professora do curso de Odontologia da Universidade de Caxias do Sul

LEONARDO CAUÊ SILVEIRA PASQUALI

**PRF - FIBRINA RICA EM PLAQUETAS: UTILIZAÇÃO APLICADA À
PERIODONTIA**

Trabalho de conclusão de curso submetido à
Universidade de Caxias do Sul como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel em
Odontologia.

Orientadora: Luciana Benfica Abrão

Dedico este trabalho à Deus, que sempre me guiou, concebeu-me força e iluminou meu caminho nas horas difíceis.

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento deste trabalho não seria possível sem:

Meus pais, Humberto e Mara, que são inspirações da minha vida e que nunca mediram esforços para me proporcionar uma vida digna. Amarei vocês para sempre.

Minha namorada, Pietra, que caminhou ao meu lado na minha vida acadêmica, me auxiliou nos estudos e sempre esteve ao meu lado, tanto nos momentos bons e ruins. Tenho orgulho de ser seu namorado.

Aos meus irmãos, Bruno e Jean, que como irmãos mais velhos, sempre me aconselharam e serviram de inspiração para seu irmão caçula.

Minha banca, composta por: Prof. Rafael e Prof. Karlon. Vocês como todos os professores são o meu exemplo de como um profissional deve ser.

E por fim, minha orientadora Luciana, que participou da minha formação como profissional da saúde e me presenteou com seus conhecimentos e vivências clínicas. Você é meu exemplo profissional e pessoal.

RESUMO

Sabe-se que a cicatrização do periodonto inclui a formação de novo cemento, migração apical do epitélio juncional formando o epitélio juncional longo, hemostasia, migração e proliferação dos fibroblastos para o sítio a ser cicatrizado. Se a cicatrização não ocorrer, haverá um rompimento da barreira protetora, levando a anormalidades fisiológicas, metabólicas graves e imunológicas. A fim de auxiliar nos processos de recuperação, neoformação óssea e cicatrização, surgiram por volta dos anos 2000, o PRF (Fibrina rica em plaquetas) coletada de maneira autógena, sendo livre de componentes tóxicos para o indivíduo e de rápida obtenção. Portanto, o objetivo dessa revisão da literatura é compreender o uso do PRF na periodontia e suas indicações, a fim de auxiliar na cicatrização em tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos.

Palavras-chave: "Concentrado de Fibrinas", "Plasma rico em Fibrinas", "Periodontia";

ABSTRACT

It is known that regeneration of the periodontium includes the formation of new cementum, apical migration of the junctional epithelium forming the long junctional epithelium, hemostasis, migration and proliferation of fibroblasts to the site to be healed. If healing does not occur, a disruption of the protective barrier will occur, leading to severe physiological, metabolic, and immunological abnormalities. In order to assist in the processes of recovery, bone neof ormation, and healing, PRF (Fibrin Rich Plasma) collected autogenously, free of toxic components for the individual, and quickly obtained, appeared around the 2000s. Therefore, the aim of this literature review is to understand the use of PRF in periodontics and its indications in order to assist periodontics in surgical and non-surgical treatments.

Keywords: “Fibrin Concentrate”, “Fibrin Rich Plasma”, “Periodontics”;

SUMÁRIO

1 JUSTIFICATIVA.....	9
2 INTRODUÇÃO.....	10
3 OBJETIVOS.....	13
3.1 GERAIS.....	13
3.2 ESPECÍFICOS.....	13
4 METODOLOGIA.....	14
5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
5.1 PRP-Plasma rico em plaquetas.....	15
5.2 A técnica.....	16
5.3 PRF-Fibrina rica em plaquetas.....	17
5.4 A técnica.....	17
5.5 Vantagens do PRF sobre o PRP.....	18
5.6 I-PRF- Plasma rico em fibrina injetável.....	19
5.7 A técnica.....	20
5.8 Méritos e deméritos do I-PRF.....	21
5.8.1 Méritos.....	21
5.8.2 Deméritos.....	21
5.9 Aplicação na terapia periodontal.....	21
6 DISCUSSÃO.....	23
7 CONCLUSÃO.....	26
8 MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
8.1 Resultados esperados.....	27
8.2 Análise crítica dos riscos.....	27
8.3 Benefícios.....	27
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Centrifugação do sangue após a coleta.....	15
Figura 2- Centrifugação do sangue após a coleta.....	17
Figura 3- Centrifugação do sangue após a coleta.....	19
Figura 4- PCR em tempo real de fibroblastos gengivais humanos tratados com PRP ou I-PRF.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS

PRF	Fibrina rica em plaquetas.
PRP	Plasma rico em plaquetas.
APC's	Concentrados plaquetários
ADP	Anticoagulante.
GF's	Fatores de crescimento.
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular.
IGF	Fator de crescimento epidérmico.
TGF-β1	Proteína que regula o crescimento celular.
PDGF	Fatores de crescimento derivados das plaquetas.

1 JUSTIFICATIVA

A doença periodontal é uma condição exógena ou endógena, provocada pelo desequilíbrio constante da microbiota bucal. Para que ocorra o sucesso do tratamento periodontal, e impedir o avanço da doença, o profissional deve lançar mão de tratamentos mecânicos, como a raspagem e polimento das superfícies, e de tratamentos químicos, como bochechos com Clorexidina 0.12% e antibióticos via oral. Através destes procedimentos realizados pelo cirurgião-dentista em âmbito laboratorial, aliado às mudanças comportamentais dos pacientes, podemos obter bons resultados.

Neste trabalho fundamenta-se que, o PRF, surge como uma novo mecanismo cicatricial, capaz de incitar respostas favoráveis de multiplicação e migração por fibroblastos.

2 INTRODUÇÃO

A estrutura e a função do periodonto são determinadas pela integração de quatro principais tecidos: o ligamento periodontal, o cimento da raiz dentária, o osso alveolar e a gengiva. Juntos, eles formam uma barreira biológica e física às muitas ameaças que os dentes sofrem como resultado da oclusão e do ambiente microbiano da cavidade oral. Essa integridade é comumente comprometida em virtude da inflamação crônica desencadeada pelas comunidades bacterianas [1].

Contudo, o periodonto representa um órgão resistente que pode ser descrito como uma estrutura dinâmica, sensível à variedade de fatores e com capacidade inerente de traduzir o estímulo mecânico em sinais bioquímicos que controlam sua homeostase [2].

A estrutura e a função do periodonto durante a remodelação e a cicatrização são determinadas pela orquestração de importantes proteínas bioativas (fator de crescimento derivado das plaquetas, fator de crescimento do endotélio vascular, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento fibroblástico, proteínas morfogenéticas ósseas, fator de crescimento insulínico1, fator de crescimento transformador beta 1 entre outros.,[3], resultando no aumento do potencial de adaptação que protege e mantém a integridade de seus quatro componentes fundamentais.

Nos seres humanos, as mudanças nocivas que os tecidos de suporte dentário sofrem são principalmente o resultado de doenças periodontais inflamatórias que abalam e perturbam a integridade funcional e estrutural do osso alveolar, do ligamento periodontal e do cimento. A restauração da estrutura, das propriedades e da função originais desses tecidos é o resultado ideal e desejado da terapia periodontal. Infelizmente, a alteração da cicatrização geralmente altera a restauração normal do periodonto e, como resultado, diferentes desfechos comprometidos clinicamente podem ser identificados [1].

A terapêutica periodontal tem como objetivos primários curar ou controlar a doença periodontal e prevenir sua recidiva, impedindo, assim, perda de inserção adicional. Ela também visa recuperar as estruturas periodontais destruídas pela doença, pois mesmo parcialmente

destruídos, os tecidos do periodonto abrigam células com capacidade para regenerá-lo [4].

A regeneração é, obviamente, o processo de cicatrização mais desejado, entretanto, não é o processo que mais acontece em tecidos lesionados de mamíferos. Excetuando-se as cicatrizações em perdas teciduais muito pequenas, onde a estrutura do tecido é mantida. Por isso, diversos tratamentos têm sido desenvolvidos com intuito de restaurar os tecidos perdidos durante a atividade da doença periodontal. Alguns destes incluem raspagem e alisamento radicular, diferentes modalidades de retalhos cirúrgicos, enxerto ósseo, desmineralização da superfície radicular, o uso de membranas oclusivas (regeneração tecidual guiada - RTG) e/ou a combinação destas modalidades. Também ganham importância nesta incessante procura por procedimentos regenerativos com resultados mais previsíveis, os fatores de crescimento e elementos polipeptídicos produzidos pelas células durante o fenômeno de reparação das feridas. Eles regulam a proliferação celular, quimiotaxia, diferenciação e síntese de matriz extracelular [5].

Imediatamente após terapia periodontal, desencadeia-se cascatas celulares altamente organizadas e reguladas por vários mediadores químicos, fatores de crescimento além de outros reguladores ambientais e locais da ferida que comandam um processo denominado de cicatrização [6]. A cicatrização ocorre como resposta a vários tipos de injúrias e objetiva o restabelecimento da estrutura e da função tecidual [7]. Ela pode desenvolver-se por dois processos: regeneração e reparo.

Na periodontia o termo regeneração refere-se à restauração completa dos tecidos danificados por proliferação e diferenciação dos elementos do parênquima original. Ele designa que uma nova inserção (formação de novo cemento, novo osso alveolar e novo ligamento periodontal) foi interposta nos locais onde havia sido perdida. Além disso, também se refere à formação de inserção do epitélio juncional ao dente e ao restabelecimento funcional da orientação das fibras gengivais na lâmina própria após a cicatrização [8].

As concentrações de plaquetas têm sido utilizadas na odontologia por mais de três décadas como instrumento regenerativo capaz de liberar doses supra fisiológicas de fatores de crescimento responsáveis pela indução e regeneração de tecidos derivados de fontes autólogas [9, 10].

Desde então, o plasma rico em plaquetas (PRP) foi desenvolvido tendo utilização

generalizada não só na medicina dentária regenerativa, mas também em cirurgia maxilo-facial, cirurgia ortopédica, e medicina estética [11, 12].

Considerando o que foi descrito acima, o presente trabalho objetiva analisar e descrever os benefícios do uso do PRF na cicatrização tecidual do periodonto.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAIS:

Através da literatura odontológica atual, analisar o uso do PRF (fibrina rica em plaquetas) no tratamento de lesões periodontais.

3.2 ESPECÍFICOS:

- Observar a eficácia do PRF (fibrina rica em plaquetas) como coadjutor na reparação tecidual do periodonto.
- Comparar a cicatrização tecidual do periodonto com o uso de PRF contra uma cicatrização sem apoio, apenas pelo processo fisiológico.

4 METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido através de uma revisão bibliográfica de artigos publicados, dentro da base de dados da PubMed. A seleção não foi restringida por limite anual das literaturas, por conter uma abordagem da origem do PRF, e artigos antigos relevantes para os dias atuais. As palavras chave serão: “Concentrado de fibrinas”, “Plasma rico em fibrinas”, “Periodontia”.

5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

5.1 PRP-Plasma rico em plaquetas

Em 1997, Whitman et al. publicaram o primeiro artigo sobre a utilização de plasma rico em plaquetas (PRP), a primeira geração de APCs, em cirurgia oral e maxilofacial. Durante a preparação do PRP, foram adicionados trombina xenogênica e anticoagulante. Esta técnica utiliza materiais exógenos e podem causar uma resposta imunológica e infecciosa, tornando o seu uso controverso [13,14].

O PRP desempenha um papel vital na cicatrização de feridas. O processo de cicatrização de feridas pode ser dividido em três fases: ativação bioquímica, ativação celular e resposta celular. Primeiro, há uma conversão da lesão mecânica em sinais bioquímicos. Esta cascata é desencadeada pelo fator Hageman no soro. Como resultado da perturbação da microcirculação, o plasma entra em contato com as proteínas do tecido e na lâmina basal, ativando o fator Hageman e plaquetas. A cascata de coagulação permite que a fibrina facilite homeostasia, e ativa a trombina. A trombina, o cloreto de cálcio e o ADP realizam a ativação de plaquetas, levando à liberação de grânulos alfa de plaquetas, com a secreção subsequente de uma grande variedade de fatores de crescimento e diferenciação [15].

A cascata complementar inclui também a liberação de substâncias que são importantes para reparação de feridas. Durante este processo, é produzida bradicinina, que causa vasodilatação e a ativação do plasminogênio para produzir plasmina, que degrada a fibrina. A degradação da fibrina causa a migração de monócitos e vasodilatação. A terceira etapa é a resposta celular. Nesta fase, os GFs são libertados das plaquetas. Estes GFs sinalizam a células epiteliais e mesenquimais locais para migrar, dividir e melhorar a síntese da matriz de colagênio. A contagem de plaquetas em PRP é de 338% da contagem de plaquetas de todo o sangue [11]. PRP melhora a deposição óssea e a qualidade da regeneração óssea durante aumento ósseo como GFs de sangue autólogo são entregues no local de tratamento [11]. Além disso, as concentrações de plaquetas e de FG em PRP são, em média, 3-5 vezes mais elevadas em PRP do que no sangue periférico.

5.2 A técnica

No período pré-operatório, é recolhido 450 ml de sangue num tubo de centrifugação estéril, contendo solução de citrato-fosfato-dextrose (como anticoagulante). Primeiro, é centrifugado à 5600 rpm. O resultado desta fase é a separação em duas camadas: primeira camada - plasma pobre em plaquetas (PPP); células sanguíneas vermelhas de segunda camada (hemácias) e buffy coat, que contém plaquetas e leucócitos (leucócitos) (ver Figura 1). Apenas a camada de leucócitos e a camada de buffy coat continuam para a segunda fase da separação. O segundo período de centrifugação é processado às 2400 rpm, a fim de separar a camada de buffy em PRP e hemáceas residuais. Quando o cirurgião precisa utilizar o PRP, a trombina é dissolvida em 10 ml de cloreto de cálcio a 10% num frasco esterilizado. Depois, 7 ml de PRP e 2 ml de ar são aspirados para uma seringa de 10 ml com um cateter de calibre 14. Em seguida, uma mistura de 1 ml de trombina + cloreto de cálcio é aspirada para a seringa. Dentro de 5-30 s, a trombina permite a polimerização da fibrina num gel insolúvel, a desgranulação de plaquetas e a liberação de GFs e citocinas. O gel é injetado no sítio desejado. Note-se que existe uma diferença na quantidade de plaquetas: plaquetas e a contagem de leucócitos é maior nos mais jovens e maior nas mulheres do que nos homens [13,16,17].

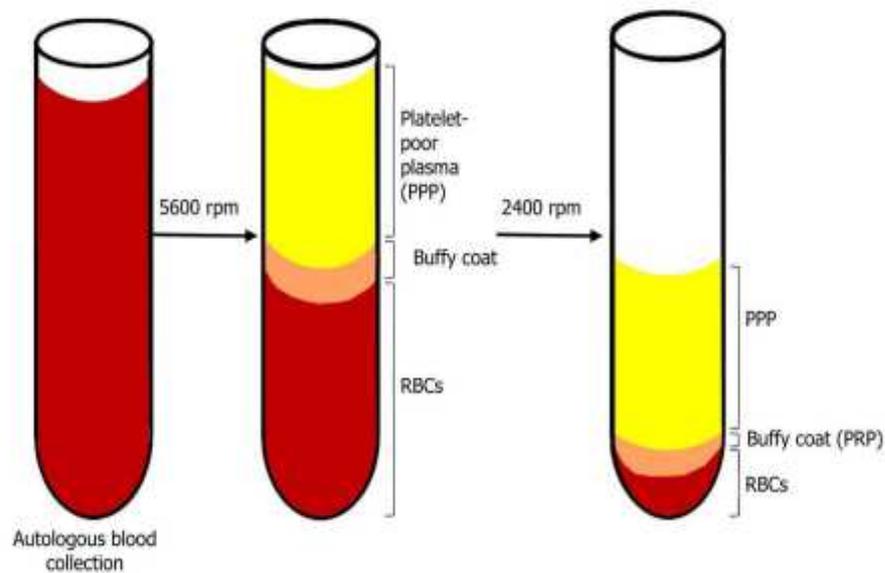


Figura 1 - Centrifugação do sangue após a coleta. Após o primeiro período de centrifugação, há uma separação de duas camadas: na parte superior - plasma pobre em plaquetas (PPP), na parte inferior - glóbulos vermelhos (RBCs) e buffy coat. Os produtos do segundo período de centrifugação são: superior—PPP; inferior - camada leucocitária (PRP) e hemácias residuais. [18].

5.3 PRF-Fibrina rica em plaquetas

Em 2000, Choukroun et al. relataram uma nova alternativa ao PRP: fibrina rica em plaquetas (PRF) [19,20]. Este biomaterial foi desenvolvido para utilização em cirurgias orais e maxilofaciais. A aplicação da PRF é diferente do PRP e não requer o uso de qualquer anticoagulante ou trombina, apenas sangue autológico centrifugado. A fibrina é uma molécula insolúvel que é a forma ativada do fibrinogênio, uma molécula solúvel por trombina, fator XIII, cálcio, íons e fibronectina. A fibrina faz parte da última fase da cascata da coagulação. A molécula fibrina desempenha um papel vital durante a coagulação. Esta molécula é encontrada em alfa plaquetária, grânulos e em plasma. A fibrina torna-se um adesivo biológico que permite a estabilização do aglomerado plaquetário inicial durante a coagulação. A rede de fibrina é a primeira a alcançar o tecido ferido. A capacidade de regeneração da PRF deve-se ao seu potencial de angiogênese, que pode ser explicada pela matriz de fibrina 3D que pode transportar, ao mesmo tempo, citocinas e GFs como VEGF, IGF, TGF- β 1 e PDGF. Como descrito anteriormente, estes fatores desempenham papéis vitais no processo de regeneração. Além disso, durante a angiogênese, a célula endotelial expressa $\alpha\beta$ 3 integrina, permite a interação entre as células endoteliais e fibrina, fibronectina e vitronectina. Além disso, a PRF pode também recrutar células estaminais a partir do sangue circulante. Choukroun et al. relataram um benefício imunológico da PRF. Estes benefícios poderiam explicar porque, ao utilizar esta técnica, há menos infecções pós-operatórias [20,21].

5.4 A técnica

Como descrito por Choukroun et al., o sangue é recolhido em tubos de 10 ml sem adição de anticoagulante; e depois centrifugado a 3000 rpm durante 10 minutos. No final do procedimento, são obtidas três camadas: 1. Camada de fundo de hemácias; 2. coágulo de fibrina

média camada (PRF); 3. Plasma pobre em plaquetas (PPP). Como mencionado acima, não há adição de anticoagulantes. Assim, o processo de coagulação começa imediatamente quando o sangue entra em contato com o tubo de vidro [19].

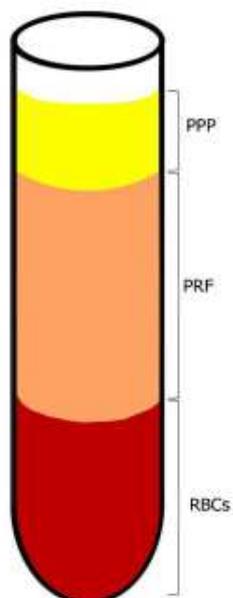


Figura 2- Centrifugação do sangue após a coleta. As camadas após o período de centrifugação são: na parte inferior — hemácias, na camada intermediária — camada de coágulo de fibrina (PRF) e na parte superior — PPP [18].

5.5 Vantagens do PRF sobre o PRP

A PRF difere do seu antecessor por vários parâmetros que podem ser resumidos da seguinte forma: a simplicidade da sua preparação e da sua implementação. O tempo de preparação e o custo da preparação são ambos significativamente mais baixos, uma vez que a PRF não requer a ativação direta com fatores tais como trombina bovina ou anticoagulantes extrínsecos [22]. Devido à sua estrutura fibrosa, a PRF retém um maior número de citocinas e fatores de crescimento num andaime de fibrina tridimensional de apoio à migração celular [11]. Nos tecidos, a PRF dissolve-se mais lentamente do que o PRP, formando uma matriz de fibrina sólida, lentamente remodelada no estilo de um coágulo de sangue natural. As plaquetas e citocinas são então efetivamente retidas e liberadas gradualmente ao longo do tempo [14]. O

andaime de PRF permite uma liberação lenta contínua de fatores de crescimento e citocinas sobre um período de 10 dias, em contraste com o PRP que foi demonstrado para libertar a maioria dos seus fatores de crescimento no primeiro dia [14]. Portanto, as células migratórias nas proximidades dos andaimes de PRF estão num ambiente com fibrina e fatores de crescimento ao longo de todo o seu ciclo de crescimento [23]. Uma vez recolhido o sangue (na ausência de anticoagulantes), as amostras devem ser centrifugadas imediatamente para evitar a ativação da cascata de coagulação. Durante a centrifugação, o fibrinogênio é concentrado até a parte superior do tubo de coleta, até a trombina em circulação transformá-la numa rede de fibrina. Isto resulta num coágulo de fibrina rico em plaquetas, aprisionado entre uma camada de plasma acelular e eritrócitos. O coágulo sólido de fibrina é encontrado entre o sobrenadante e o fundo avermelhado formado por eritrócitos. O coágulo pode então ser removido imediatamente e condensado numa caixa metálica, de modo a obter uma membrana de cobertura sólida ou um cilindro de enchimento. O exsudado resultante pode ser coletado e utilizado para hidratar materiais de enxerto, se necessário [15, 11].

Além disso, os produtos de degradação da fibrina estimulam diretamente a migração dos neutrófilos e facilitam a transmigração para o endotélio vascular. Esta ativação dos neutrófilos provoca a secreção de proteases que facilitam a sua penetração na membrana basal dos vasos sanguíneos, para além da sua contribuição para degradar o coágulo de fibrina. Neutrófilos aprisionados dentro do coágulo de fibrina atuam para eliminar bactérias e agentes patogénicos que entram no local da ferida por fagocitose e a produção de radicais livres tóxicos e enzimas digestivas. Isto contribui para a prevenção da contaminação bacteriana no sítio cirúrgico [24]. O PRF também contém macrófagos que são envolvidos no processo de cura e reparação, tornando um papel chave na transição entre a inflamação e a reparação de feridas durante a osteogênese [25, 24].

5.6 I-PRF- Plasma rico em fibrina injetável

Miron et al. publicaram uma modificação à PRF: uma formulação líquida de PRF injetável (i-PRF) sem uso de anticoagulantes. Em comparação com o PRP, após 10 dias, o i-PRF liberou níveis mais elevados de GF como o IGF-1, IGF, PDGF-AA/AB. Além disso, a i-PRF induziu a maior migração fibroblástica, enquanto que o PRP induziu níveis mais elevados de proliferação celular [26].

Fujioka-Kobayashi et al. observaram a modificação da velocidade de centrifugação e a

influência do tempo lançamento do GF. À medida que a velocidade de centrifugação diminui, a liberação de GF e leucócitos a partir do coágulo PRF é aumentada [27].

5.7 A técnica

Como descrito por Bozkurt et al., o sangue intravenoso é recolhido em dois tubos de 10 ml de plástico revestidos em vidro, sem adição de anticoagulante. Os tubos são imediatamente centrifugados da seguinte forma: 30" de aceleração, 2' 2700 rpm, 4' 2400 rpm, 4' 2700 rpm, 3' 3000 rpm e desaceleração de 36" até ao fim. No final do procedimento, quatro camadas são obtidas de baixo para cima: camada de hemácias, (GF) e camada de células estaminais (CGF), camada de Buffy, camada de soro (PPP) (ver Figura 3). Depois, a camada de CGF é separada usando tesouras cirúrgicas esterilizadas. O coágulo CGF é então espremido numa caixa especial a uma espessura de 1 mm. O CGF é então colocado sobre o local de destino [28].

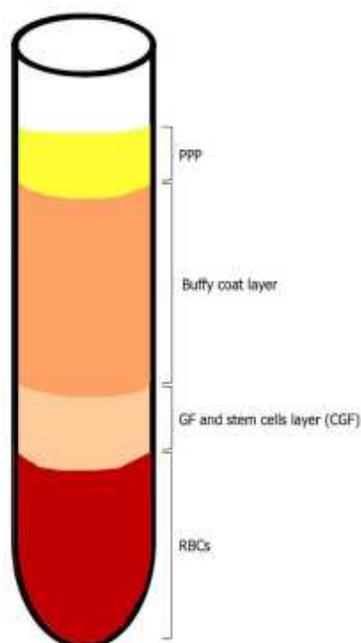


Figura 3- Centrifugação do sangue após a coleta. As camadas após o período de centrifugação são: na parte inferior — hemácias, na camada intermediária — camada de coágulo de fibrina (PRF) e na parte superior — PPP [18].

5.8 Méritos e deméritos do I-PRF

5.8.1 Méritos

É simples de preparar e utilizar, e não há modificação biológica. Além disso, facilita a motilidade e enredamento de citocinas. A maioria dos medicamentos é injetável, o que também diminui potenciais consequências. Além disso, porque são produzidos mais fatores de crescimento, têm uma maior capacidade de ativar células regenerativas. Além disso, cria um pequeno coágulo de fibrina que lhe permite funcionar como um gel dinâmico. Por último, mas não menos importante, e talvez o mais crucial, é um procedimento simples e acessível. Além disso, é crucial para a liberação de fatores de crescimento durante 10 a 12 dias [29].

5.8.2 Deméritos

Porque a I-PRF é feita em pequenas quantidades de sangue autólogo. O benefício clínico primário da I-PRF baseia-se no curto tempo de manipulação entre a coleta de sangue e centrifugação, uma vez que o plasma rico em plaquetas é criado sem o uso de anticoagulantes adicionais. Outro inconveniente significativo é que a matriz de fibrina só é utilizável para esse doador individual, uma vez que contém células imunitárias circulantes e produtos químicos plasmáticos altamente antigênicos. Além disso, se a I-PRF armazenada não for utilizada de imediato, pode ficar contaminada com germes [29].

5.9 Aplicação na terapia periodontal

Mourão et al., em 2015, afirmaram que o plasma rico em plaquetas pode ser substituído por I-PRF quando utilizado com biomateriais em enxerto ósseo como concentrado de plaquetas para regeneração óssea [30]. Rico em plaquetas injetáveis, a fibrina tem a capacidade e o potencial de liberar quantidades maiores de uma variedade de fatores de crescimento, de acordo com investigação de Miron et al. [26]. Além disso, envolve um expressivo aumento de quantidades de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador (TGF), colagênio, e migração de fibroblastos [26]. Chenchev et al. (2017) demonstraram através de exames radiográficos e clínicos resultados que combinam fibrina avançada rica em plaquetas (A-PRF) com o plasma rico em fibrina injetável (I-PRF) é benéfico para a regeneração óssea do rebordo alveolar antes ou durante a colocação do implante [31].

Segundo Wang et al. (2018), em cultura de controle de tecidos, o PRP promove a migração de osteoblasto por um fator de dois, enquanto a i-PRF apresenta um fator de três, indicando que a i-PRF apresenta uma diferenciação de osteoblasto e proliferação mais forte [32]. De acordo com Varela et al. (2018), I-PRF, que contém plaquetas, leucócitos, colagénio tipo 1, osteocalcina, e fatores de crescimento, é excelente ou extremamente útil para a cura de tecido mole e mineralizado [33]. De acordo com Gode et al. 2019, a I-PRF melhorou a sobrevivência pós-operatória com taxa de cartilagem em cubos [34]. De acordo com Izol et al. O I-PRF tem um impacto favorável na cobertura das raízes em cirurgia de enxerto gengival [35]. Ozsagir et al. 2020 descobriram que para pessoas com fenótipos finos, combinando a fibrina injetável rica em plaquetas com microagulhas tinha o maior potencial para aumentar a espessura gengival.

Os resultados revelaram também que o primeiro passo em abordagens não cirúrgicas para melhorar a gengivite pode ser pensado como uma combinação de fibrina injetável rica em plaquetas e micro-agulhas [36]. Turer et al., em 2020, afirmaram que a recessão gengival diminuiu mais no grupo aplicado I-PRF em operações com retalho coronalmente avançado com um enxerto de tecido conjuntivo [37]. A adição de I-PRF a uma aba coronalmente avançada e a sua combinação com um enxerto de tecido conjuntivo resultou no desenvolvimento do aumento da altura do tecido queratinizado e da diminuição da profundidade recessiva quando comparado a aba coronalmente avançada, apenas com um enxerto de tecido conjuntivo [37]. Combinando fibrina injetável avançada rica em plaquetas e fibrina injetável rica em plaquetas parece melhorar a formação óssea em fendas alveolares, reduzindo a reabsorção óssea e aumentando o volume ósseo, de acordo com Dayashankara Rao et al. em 2021 [38]. Acrescentou que a enxertia alveolar secundária, se necessário, melhora ou reforça a saúde periodontal.

6 DISCUSSÃO

A utilização de modalidades regenerativas na medicina dentária tornou-se um padrão de cuidados para muitos clínicos que trabalham na área de implantodontia. Atualmente, uma variedade de biomateriais está a ser utilizada rotineiramente, incluindo membranas de barreira, materiais de enxertia óssea, e fatores de crescimento bioativos para facilitar a regeneração de novos tecidos. Notavelmente, alterações dimensionais de osso alveolar após a perda do dente têm permanecido um desafio proeminente para o clínico e uma variedade de procedimentos regenerativos têm sido utilizados desde então [39,40]. Um desses métodos propostos tem sido a utilização de concentrados de plaquetas, incluindo PRP e PRF, que utilizam ambos doses de fatores de crescimento autólogos derivados do paciente (o seu próprio sangue), capaz de acelerar ainda mais a regeneração dos tecidos.[41,42] .Apesar da sua utilização generalizada, as preocupações têm sido expressas relativamente à utilização de anticoagulantes no PRP [43] que foi inicialmente adicionado aos protocolos de centrifugação por ordem para manter a consistência líquida do PRP para facilitar a mistura de biomateriais. Por outro lado, nas formulações iniciais de PRP faltava um concentrado líquido de proteínas como PRF padronizado que contém a maior parte da sua concentração de fator de crescimento encapsulada dentro da sua matriz de fibrina. Por estas razões, foram recentemente feitos grandes desenvolvimentos e avanços com o objetivo de desenvolver uma formulação líquida de PRF que não contém quaisquer anti-coagulantes ou matriz de fibrina.

Estes avanços foram possíveis devido aos recentes descobertas de Ghanaati et al. que introduziram o conceito Blow-speed para centrifugação do sangue em que se mostrou que velocidades de centrifugação mais baixas continham um maior número de células incluindo os leucócitos antes da formação de um coágulo de fibrina [44]. Os leucócitos são células imunes de grande importância na regeneração de tecidos, dirigindo e recrutando várias células durante o processo de cicatrização de feridas [45,46]. Alta força de centrifugação durante a fabricação de PRP ou PRF deslocam as populações celulares do topo dos tubos em direção ao fundo, foi recentemente colocada a hipótese de que com a redução da força de centrifugação (G-force), um aumento total de leucócitos permaneceram na terceira camada superior dos tubos de concentrado de plaquetas onde o PRP e PRF são recolhidos [44]. mostrando várias propriedades diferentes. O PRP mostrou induzir níveis mais elevados de proliferação celular, enquanto que o i-PRF foi capaz de induzir uma maior migração celular e expressivas quantidades de mRNA de TGF- β , PDGF, e COL1a2 (Fig. 4). Curiosamente, a liberação de fatores de crescimento do

PRP e i-PRF também seguiu tendências diferentes. Por conseguinte, pode ser levantada a hipótese de que as diferenças nos protocolos de spin são sugeridos ter recolhido populações celulares ligeiramente diferentes e/ou fatores de crescimento total responsáveis pelas variações na liberação do fator de crescimento ao longo do tempo. Outro achado interessante foi o fato de que enquanto o PRP estava lentamente dissolvido com o tempo, a i-PRF formou um pequeno coágulo, provavelmente como um resultado de componentes de fibrina que agiram como um gel dinâmico com células provavelmente contidas no seu hidrogel. Assim sendo, é possível que, mesmo após 10 dias, uma liberação adicional de fatores de crescimento ainda podem ser esperados da i-PRF enquanto o PRP tinha sido basicamente dissolvido completamente após 10 dias. No futuro continua a ser necessária investigação para esclarecer melhor as razões exatas destas diferenças.

No futuro, continua também a haver grande interesse em aumentar contínua e firmemente a nossa compreensão dos concentrados de plaquetas e o papel dos vários tipos de células encontrados dentro das suas formulações. Continua a ser um desafio importante para os investigadores que trabalham em odontologia regenerativa caracterizar ainda mais o potencial de cada formulação plaquetária em osso novo, formação e cicatrização de feridas tecidulares e para comparar ainda mais o seu potencial regenerativo, revelando plenamente as suas vantagens/desvantagens adicionais. Quase 20 anos atrás, Anutia et al. desenvolveram a plaqueta rica em fator de crescimento (PRGF) para a odontologia regenerativa [47] e desde então têm investigado novos protocolos para evitar o uso de anticoagulantes [43]. Atualmente, existe uma necessidade de acelerar ainda mais o desenvolvimento de plaquetas líquidas concentradas, evitando simultaneamente a utilização de anticoagulantes desnecessários ou outras adições não autógenas a suas formulações que podem impedir a cura de feridas. Por conseguinte, estudos animais e clínicos que investigam a capacidade para a i-PRF melhorar a cicatrização de feridas e a neoformação óssea, para benefício clínico futuro continua a ser necessário.

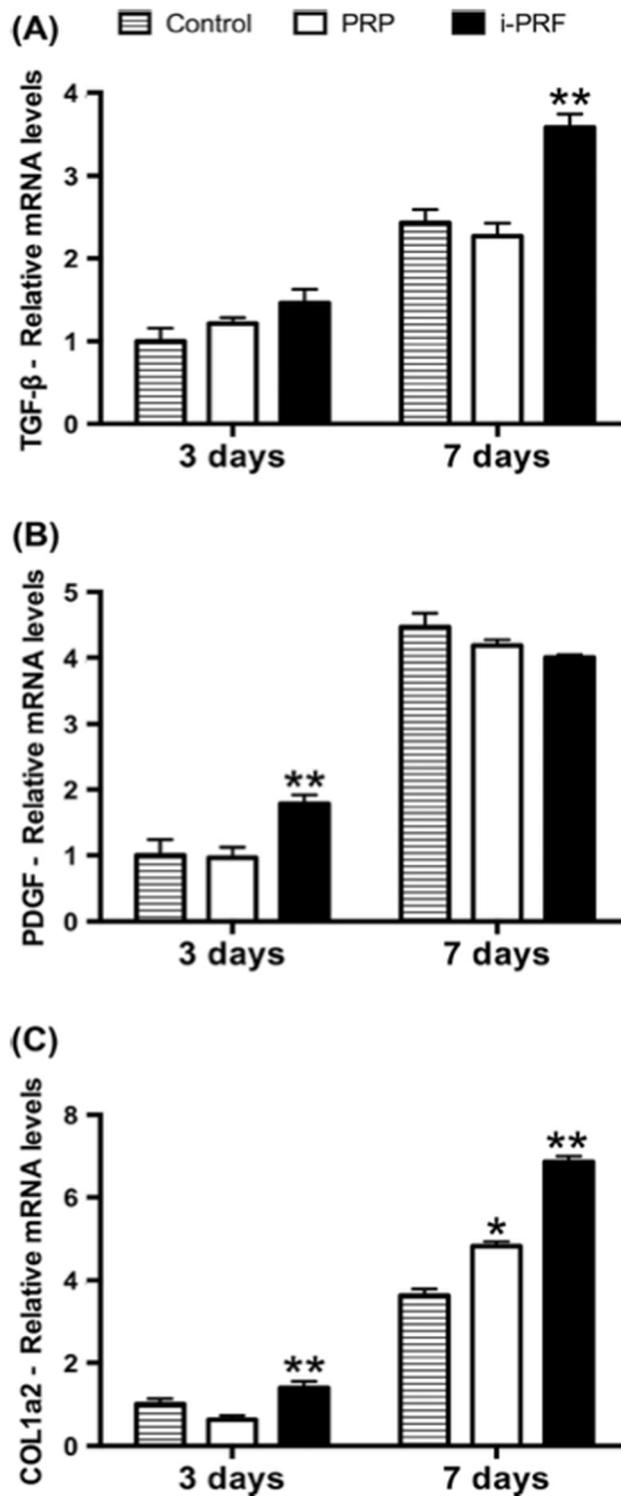


Figura 4- PCR em tempo real de fibroblastos gengivais humanos tratados com PRP ou i-PRF em 3 e 7 dias para níveis de mRNA de a TGF- β , b PDGF e c COL1a2 (os asteriscos duplos indicam significativamente mais alto do que todos os outros grupos $p < 0,05$ e o asterisco simples indica significativamente mais alto do que o grupo de controle, $p < 0,05$) [48].

7 CONCLUSÃO

Em conclusão, esta revisão demonstra a utilização generalizada de PRF na medicina dentária em vários ambientes clínicos. Embora esta modalidade regenerativa ainda não esteja familiarizada com muitos clínicos, os resultados que apoiam a sua utilização têm-se acumulado ao longo dos anos, demonstrando a sua capacidade de melhorar a regeneração tecidual. A combinação do PRF com a terapia regenerativa demonstrou ser mais promissora para a reparação do periodonto em defeitos intra-ósseos e de furca, bem como de tecidos moles com cobertura das raízes das recessões gengivais. Além disso, provas da literatura sugerem que o PRF é capaz de diminuir a infecção após a extração dentária e pode limitar ainda mais as alterações dimensionais após a perda do dente. Concluiu-se também que a regeneração dos defeitos ósseos requer mais estudo com pontos finais focalizados. No entanto, a sua facilidade de utilização, combinada com o seu baixo custo e fonte autóloga, faz dele um biomaterial ideal que vale mais investigação através de uma variedade de procedimentos cirúrgicos na odontologia.

8 MATERIAIS E MÉTODOS

8.1 Resultados Esperados:

Através deste trabalhos, realizar uma revisão de literatura, que abranja os possíveis benefícios do PRF na periodontia e na odontologia.

8.2 Análise crítica dos riscos:

O presente trabalho não apresenta quaisquer tipo de risco.

8.3 Benefícios:

Através de uma pesquisa com embasamento, consolidar o PRF na odontologia, podendo ser uma importante coadjuvante na reparação tecidual.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JAN, Lindhe; LANG, Niklaus P. Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
2. Burger et al., 1995; Duncan e Turner, 1995; Marotti, 2000; Marotti e Palumbo, 2007; Bonewald e Johnson, 2008.
3. Long et al., 2002; Sato et al., 2002; Tsuji et al., 2004; Yang et al., 2006.
4. Gestrelius S, Andersson C, Johansson AC, Persson E, Brodin A, Rydhag L, Hammarström L. Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. J Clin Periodontol. 1997.
5. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 1996.
6. FINE, A. S. Bioquímica da cicatrização de feridas. In: STAHL, S. S. Cirurgia Periodontal: bases biológicas e técnicas. São Paulo: Panamericana, 1981. p. 60-12.
7. Takata T. Oral wound healing concepts in periodontology. Curr. Opin. Periodontol. 1994; 119-127.
8. Wikesjö UM, Selvig KA. Periodontal wound healing and regeneration. Periodontol 2000, 1999.
9. Chow TW, McIntire LV, Peterson DM. Importance of plasma fibronectin in determining PFP and PRP clot mechanical properties. Thrombosis Research. 1983.
10. Bertani T, Poggi A, Pozzoni R, et al. Adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats: sequence of pathologic events. Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology, 1982.
11. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR.

Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1998.

12. Singh, D., Swain, D. L., Mankin, J. S., Horton, D. E., Thomas, L. N., Rajaratnam, B., and Diffenbaugh, N. S., 2016.

13. Whitman, D.H.; Berry, R.L.; Green, D.M. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **1997**, 55, 1294–1299.

14. Fang, D.; Long, Z.; Hou, J. Clinical Application of Concentrated Growth Factor Fibrin Combined with Bone Repair Materials in Jaw Defects. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **2020**, 78, 882–892.

15. Wroblewski, A.P.; Mejia, H.A.; Wright, V.J. Application of Platelet-Rich Plasma to Enhance Tissue Repair. *Oper. Tech. Orthop.* **2010**, 20, 98–105.

16. Marques, F.P.; Ingham, S.J.M.; Forgas, A.; Franciozi, C.E.D.S.; Sasaki, P.H.; Abdalla, R.J. A manual method to obtain platelet rich plasma. *Acta Ortopédica Bras.* **2014**, 22, 75–77.

17. Davis, B.R.; Sándor, G.K. Use of fibrin glue in maxillofacial surgery. *J. Otolaryngol.* **1998**, 27, 107–112.

18. Mijiritsky, E.; Assaf, H.D.; Peleg, O.; Shacham, M.; Cerroni, L.; Mangani, L. Use of PRP, PRF and CGF in Periodontal Regeneration and Facial Rejuvenation—A Narrative Review. *Biology* **2021**, 10, 317.

19. Dohan, D.M.; Choukroun, J.; Diss, A.; Dohan, S.L.; Dohan, A.J.; Mouhyi, J.; Gogly, B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontol.* **2006**, 101, e37–e44.

20. Dohan, D.M.; Choukroun, J.; Diss, A.; Dohan, S.L.; Dohan, A.J.; Mouhyi, J.; Gogly, B. 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. Endodontol.* **2006**, *101*, e51–e55.
21. Choukroun, J.; Diss, A.; Simonpieri, A.; Girard, M.-O.; Schoeffler, C.; Dohan, S.L.; Dohan, A.J.; Mouhyi, J.; Dohan, D.M. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontol.* **2006**, *101*, e56–e60.
22. Roberts, J.; Roberts, W. Incorporating facial rejuvenation into the dental practice. *Dent. Today* **2010**, *29*, 29.
23. Marques, F.P.; Ingham, S.J.M.; Forgas, A.; Franciozi, C.E.D.S.; Sasaki, P.H.; Abdalla, R.J. A manual method to obtain platelet richplasma. *Acta Ortopédica Bras.* **2014**, *22*, 75–77.
24. Kim, D.H.; Je, Y.J.; Kim, C.D.; Lee, Y.H.; Seo, Y.J.; Lee, J.H. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann. Dermatol.* **2011**, *23*, 424–431.
25. Larsson, L.; Decker, A.; Nibali, L.; Pilipchuk, S.; Berglundh, T.; Giannobile, W. Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. *J. Dent. Res.* **2016**, *95*, 255–266.
26. Miron, R.J.; Fujioka-Kobayashi, M.; Hernandez, M.; Kandalam, U.; Zhang, Y.; Ghanaati, S.; Choukroun, J. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): Opportunities in regenerative dentistry? *Clin. Oral Investig.* **2017**, *21*, 2619–2627.
27. Fujioka-Kobayashi, M.; Miron, R.J.; Hernandez, M.; Kandalam, U.; Zhang, Y.; Choukroun, J. Optimized Platelet-Rich Fibrin with the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J. Periodontol.* **2017**, *88*, 112–121.

28. Dog̃an Seyma, B.; Dede, F.O.; Balli, U.; Atalay, E.N.; Durmus̃lar, M.C. Concentrated Growth Factor in the Treatment of Adjacent Multiple Gingival Recessions: A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Periodontol.* **2015**, *42*, 868–875.
29. Gollapudi M, Bajaj P, Oza R R (August 31, 2022) Injectable Platelet-Rich Fibrin - A Revolution in Periodontal Regeneration. *Cureus* 14(8): e28647. DOI 10.7759/cureus.28647.
30. Mourão CF de AB, Valiense H, Melo ER, Mourão NBMF, Maia MD-C: Obtention of injectable platelets rich- fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev Col Bras Cir.* 2015, 42:421-3.
31. Chenchev IL, Ivanova VV, Neychev DZ, Cholakova RB: Application of platelet-rich fibrin and injectable platelet-rich fibrin in combination of bone substitute material for alveolar ridge augmentation - a case report. *Folia Med.* 2017, 59:362-6.
32. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ: Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. *Platelets.* 2018, 29:48- 55.
33. Varela HA, Souza JC, Nascimento RM, et al.: Injectable platelet rich fibrin: cell content, morphological, and protein characterization. *Clin Oral Investig.* 2019, 23:1309-18.
34. Gode S, Ozturk A, Berber V, Kışmal ı E: Effect of injectable platelet-rich fibrin on diced cartilage's viability in rhinoplasty. *Facial Plast Surg.* 2019, 35:393-6.
35. İzol BS, Ün er DD: A new approach for root surface biomodification using injectable platelet-rich fibrin (I- PRF). *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2019, 25:4744-50.
36. Ozsagir ZB, Saglam E, Sen Yilmaz B, Choukroun J, Tunali M: Injectable platelet-rich fibrin and microneedling for gingival augmentation in thin periodontal phenotype: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2020, 47:489-99.

37. Ucak Turer O, Ozcan M, Alkaya B, Surmeli S, Seydaoglu G, Haytac MC: Clinical evaluation of injectable platelet-rich fibrin with connective tissue graft for the treatment of deep gingival recession defects: a controlled randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2020, 47:72-80.
38. Dayashankara Rao JK, Bhatnagar A, Pandey R, et al.: A comparative evaluation of iliac crest bone graft with and without injectable and advanced platelet rich fibrin in secondary alveolar bone grafting for cleft alveolus in unilateral cleft lip and palate patients: a randomized prospective study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2021, 122:241-7.
39. Horowitz R, Holtzclaw D, Rosen PS (2012) A review on alveolar ridge preservation following tooth extraction. *The journal of evidence-based dental practice* 12:149–160.
40. Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP (2012) A systematic review of post-extractoral alveolar hard and soft tissue dimension- al changes in humans. *Clin Oral Implants Res* 23(Suppl 5):1–21.
41. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J (2016) Optimized platelet rich fibrin with the low speed concept: growth factor release, biocompatibility and cellular response. *J Periodontol*:1–17.
42. Kobayashi E, Fluckiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, Miron RJ (2016) Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical oral investigations.*
43. Anitua E, Prado R, Troya M, Zalduendo M, de la Fuente M, Pino A, Muruzabal F, Orive G (2016) Implementation of a more physiolog- ical plasma rich in growth factor (PRGF) protocol: anticoagulant removal and reduction in activator concentration. *Platelets* 27:459– 466.
44. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, Landes C, Sader R, Kirkpatrick C, Choukroun J (2014) Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *The Journal of oral*

implantology 40:679–689.

45. Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM, Everts PA, Wiczowski A (2012) The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives. *Curr Pharm Biotechnol* 13: 1153–1162
46. Barrick B, Campbell EJ, Owen CA (1999) Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathologic processes. *Wound Repair Regen* 7:410–422.
47. Anitua E (1999) Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 14:529–535.
48. Miron, R.J., Fujioka-Kobayashi, M., Hernandez, M. *et al.* Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry?. *Clin Oral Invest* 21, 2619–2627 (2017).