



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DO NORTE

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

UTILIZAÇÃO DE PRF NA CICATRIZAÇÃO

Bruno Miguel Gomes Simões

A21212

ORIENTADOR: Professor Doutor Marco André Martins

Ano académico: 2017/2018

Gandra, Portugal

Bruno Miguel Gomes Simões, estudante do Mestrado Integrado em Medicina Dentária do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste Relatório de Estágio intitulado: **UTILIZAÇÃO DE PRF NA CICATRIZAÇÃO.**

Confirmando que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele).

Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

RELATÓRIO APRESENTADO NO INSTITUTO UNIVERSITÁRIO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE.

ORIENTADOR: Professor Doutor Marco André Martins

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA
RELATÓRIO FINAL DE ESTÁGIO



(Gandra, 20 de Junho de 2018)

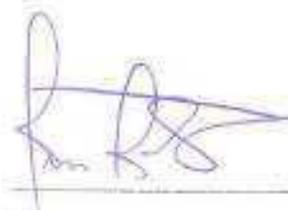
ACEITAÇÃO DO ORIENTADOR

DECLARAÇÃO

Eu, *Marco André Martins*, com a categoria profissional de Professor Auxiliar do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador do Relatório Final de Estágio intitulado *Utilização de PRF na cicatrização* do aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, *Bruno Miguel Gomes Simões*, declaro que sou de parecer favorável para que o Relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas conducentes de obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 20 de junho de 2018

O Orientador,



(Marco André Martins)

Agradecimentos:

À minha família, em especial, aos meus pais e a minha irmã, por sempre terem acreditado em mim. Por serem os meus modelos de coragem, pelo seu apoio incondicional, incentivo, amor e total ajuda na superação dos obstáculos que ao longo desta caminhada foram surgindo. Espero que esta etapa, que agora termino, possa, de alguma forma, retribuir tudo aquilo que recebi da vossa parte.

Aos meus amigos, Flávio Barbosa, João Sousa, Marcos Rocha e João Barrote que me acompanharam desde o início desta fase, pelo apoio que sempre me deram quando foi preciso assim como pela amizade, cumplicidade, experiências e momentos passados. E a todos aqueles amigos de turma, que me marcaram de forma especial e que tornaram, este meu último ano de trabalho, divertidamente único e inesquecível.

Ao meu orientador, Prof. Doutor Marco André Martins, pelo apoio na realização deste trabalho e por todos os ensinamentos transmitidos, disponibilidade e compreensão ao longo de todo este período.

A Dr^a Maria Cristina Pinheiro Sant'Ana pela paciência, atenção, motivação e disponibilidade.

E por fim, agradeço a todo o corpo docente do MIMD do IUCS, que marcaram presença no meu percurso académico, pela passagem de todos os conhecimentos que serão os alicerces para construir o meu futuro profissional.

ÍNDICE GERAL

CAPÍTULO I | DESENVOLVIMENTO DA FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO	3
3. MATERIAIS E MÉTODOS	3
4. EVOLUÇÃO.....	4
5. TÉCNICA DE PRF.....	8
5.1 PROTOCOLO PARA PREPARAÇÃO DE PRF	11
6. APLICAÇÕES DO PRF	14
6.1 IMPLANTOLOGIA.....	17
6.2 CIRURGIA DE LEVANTAMENTO DE SEIO MAXILAR OU SINUS LIFT.....	19
6.3 APLICAÇÃO EM TECIDOS LESADOS.....	22
6.4 APLICAÇÃO EM ALVÉOLOS APÓS EXTRAÇÃO	23
6.5 PERIODONTOLOGIA	25
6.6 ENDODONTIA REGENERATIVA	27
6.7 REJUVENESCIMENTO DA PELE	28
7. CONCLUSÃO	30
8. BIBLIOGRAFIA.....	31
9. ESTÁGIO EM CLÍNICA GERAL DENTÁRIA.....	35
10. ESTÁGIO EM CLÍNICA HOSPITALAR.....	35
11. ESTÁGIO EM SAÚDE ORAL E COMUNITÁRIA.....	36

Resumo:

Um dos grandes desafios da investigação clínica é a busca de aditivos cirúrgicos, bioativos que regulem a inflamação e acelerem a cicatrização. *Choukroun et al.*, desenvolveu um concentrado de plaquetas de segunda geração, denominado de fibrina rica em plaquetas (PRF). Este concentrado plaquetário revelou, desde cedo, as suas grandes potencialidades, contribuindo para a sua ampla aplicabilidade em diversas áreas da medicina.

O PRF é um concentrado autólogo, detentor de uma consistência gelatinosa que favorece a estabilidade do coágulo e do material de enxerto; a sua técnica de preparação é simples e não requer nenhuma modificação bioquímica do sangue, eliminando qualquer risco de transmissão de doenças. A matriz de fibrina é constituída por uma grande quantidade de citocinas, plaquetas e leucócitos no seu interior, que, por sua vez, irão acelerar a angiogénese, a multiplicação de fibroblastos e osteoblastos, regulando a inflamação e estimulando o processo imunológico de quimiotaxia.

Este composto pode ser utilizado como: material de preenchimento, para estabilizar os materiais de enxerto ou como membrana de proteção. Estas propriedades promovem a sua utilização em procedimentos de implantologia, levantamento do seio maxilar, tratamento de tecidos lesados, alvéolos pós-extração, periodontologia, rejuvenescimento da pele, e endodontia regenerativa. Em suma, a utilização do PRF como biomaterial apresenta diversas vantagens e aplicações clínicas, pois é uma técnica minimamente invasiva com baixo riscos, com custos inerentes relativamente baixos e resultados clínicos satisfatórios.

Palavras-chave: L-PRF; PRF; Cicatrização autólogo; Cicatrização; Regeneração óssea; Aplicações PRF.

Abstract:

One of the biggest challenges of clinical investigation is the search of new surgical additive, bioactives that regulate inflammation and speed up cicatrization. Choukroun et al., developed a concentrate of second generation platelets denominated platelet rich fibrin. This platelet concentrate early revealed, its great potential over other platelet concentrates, which contributed to its broad applicability in many fields of medicine.

The PRF is an autologous concentrate, with jelly-like consistency which favors the clot's stability as well as the graft's material stability. It's preparation technique is simple and it doesn't require any biochemical modification of the blood thus eliminating any risk of disease transmission. The fibrin matrix is or constituted for with a great ammount of platelets and leukocytes in its interior, which, in turn, will accelerate angiogenesis, fibroblast and osteoblast multiplication, regulating inflammation and stimulating the immunological process of chemotaxis. PRF can be utilized as a filling material that stabilizes graft materials or as a protective membrane.

These properties promote its use on implantology, injured tissue treatment, post-extraction sockets, sinus lift, periodontology, skin rejuvenation, and regenerative endodontics.

In conclusion, the use of PRF as a biomaterial comes with various advantages/upsides and clinical applications because of minimal invasive and low risk nature, with relatively low associated cost and satisfying clinical results

Keywords: L-PRF; PRF; autologous cicatrization; cicatrization; Bone regeneration; Applications PRF.

Lista de abreviaturas:

- ADP-Adenosina difosfato
- A-PRF-PRF avançado
- ATP-Adenosina trifosfato
- BMP2-Proteínas morfogénicas do osso-2
- BMPs-Proteínas morfogénicas do osso
- FDBA-Aloenxerto de osso liofilizado
- GAgP- Periodontite agressiva generalizada
- GBR-Regeneração óssea guiada
- GFs-Fatores de crescimento e citoquinas
- GTR- Regeneração tecidual guiada
- HA-Hidroxiapatita
- IGF-Fator de crescimento semelhante a insulina
- IGFs-1-Fator de crescimento semelhante a insulina- 1
- IGFs-2-Fator de crescimento semelhante a insulina- 2
- IL-1b-Interleucina-1b
- IL-6-Interleucina-6
- I-PRF-PRF injetável
- LP-PRP-Plasma rico em plaquetas e pobre em leucócitos
- L-PRF- Fibrina rica em plaquetas e leucócitos
- L-PRP-Plasma rico em plaquetas e leucócitos
- MMPs-Metaloproteinases da matriz
- MSC-Células estaminais mesenquimais
- MTA-Agregado trióxido mineral
- NBR-Regeneração do osso natural
- PC-Concentrados plaquetários
- PDGF-AB-Fator de crescimento derivado das plaquetas-AB
- PDGFs-Fatores de crescimento derivados das plaquetas
- P-PRP-Plasma rico em plaquetas puro
- PRF-Fibrina rica em plaquetas
- PRFM-Matriz de PRF

PRP-Plasma rico em plaquetas

ROS-Espécies reativas de oxigénio ou radicais livres

RPM-Rotações por minuto

TGF β -1-Fator de crescimento transformante β -1

TGF- β 2-Fator de crescimento transformante β 2

TGF- β -R2-Fator de crescimento transformante, recetor β II

TNF- α -Fator de necrose tumoral α

T-PRF-Titânio preparado com PRF

UV-Luz ultravioleta

VEGF-Fator de crescimento endotelial vascular

Introdução

Esta monografia de revisão bibliográfica, tem como objetivo perceber a influência da fibrina rica em plaquetas e em leucócitos (L-PRF) na cicatrização.

Há mais de 40 anos, que as colas de fibrina são utilizadas como meios auxiliares cirúrgicos^{(1-3),(4)} como reportado por *Matras* em 1970. Este observou uma melhoria no processo de cicatrização da pele, no entanto deparou-se com algumas dificuldades, nomeadamente na quantidade e estabilidade da fibrina adequada ao procedimento cirúrgico. Desta forma, surgiu a necessidade de aprimorar determinados conceitos e técnicas com o intuito de extrair de uma amostra de sangue todos os elementos que possam ser úteis na cicatrização.⁽¹⁾ Ao longo do tempo, com sucessivas investigações, foram surgindo novos conceitos e uma versatilidade de aplicações clínicas. Desde o aparecimento dos concentrados de plaquetas (PC), ao plasma rico em plaquetas (PRP) e a fibrina rica em plaquetas (PRF) foram publicados inúmeros artigos nesta área.^(1, 5, 6)

A obtenção inicial de resultados foi muito controversa, o que levou a uma busca incessante de um biomaterial perfeito, o que conduziu ao aparecimento do atual L-PRF.^(1, 5, 6)

Choukroun et al desenvolveram outra forma de concentrado de plaquetas, em França, denominado de PRF, baseado na polimerização de gel forte de fibrina.^(1, 5-8) PRF é um concentrado plaquetário de segunda geração, autólogo, com uma técnica de preparação mais simples e não requer modificação bioquímica do sangue.⁽¹⁾ Desde cedo ficou conhecido o potencial dos concentrados plaquetários na cicatrização e daí a sua aplicabilidade nos procedimentos cirúrgicos em diversas áreas da medicina, com maior importância na cirurgia oral e maxilo-facial e na medicina desportiva.⁽¹⁾

O processo de cicatrização de feridas inicia-se com a formação de um coágulo depois de ocorrer uma lesão tecidual,^(1, 9) contudo a explicação deste processo ainda não está completa.⁽⁸⁾ A formação do coágulo consiste na agregação de trombócitos, dependente da ativação dos fatores específicos da coagulação, ao longo da cascata da coagulação e culmina com a formação de um coágulo de fibrina, pela reação da trombina sobre o fibrinogénio.⁽¹⁰⁾ A rede de fibrina restabelece a hemóstase, forma uma barreira contra invasão de microrganismos e organiza temporariamente a matriz para induzir a migração celular.⁽¹¹⁾ A cicatrização envolve um conjunto de eventos intra e extracelulares regulados por proteínas de sinalização.^(8, 12) Estes eventos na reparação de feridas podem

ser divididos nas seguintes etapas: fase inflamatória, fase proliferativa e fase de remodelação.^(9, 11) A fase inflamatória inicia-se com a lesão e apresenta uma duração de 24 a 48h.⁽⁹⁾ Nesta fase ocorre uma interação dinâmica entre as células endoteliais, citocinas angiogênicas e matriz extracelular, onde são libertados múltiplos fatores de crescimento com o objetivo de acelerar a cicatrização.⁽⁹⁾ Ao nível do terceiro dia inicia-se a fase de proliferação na qual há formação de uma matriz provisória para promover a migração celular,⁽⁹⁾ com simultânea produção de colagénio e formação de novos vasos.⁽⁹⁾ Por último decorre a fase de remodelação, onde o colagénio se dispõe de forma organizada, conferindo maior resistência ao local da lesão.⁽⁹⁾ Estas etapas acontecem mutuamente, sobrepondo-se ao longo do tempo.^(9, 11)

É de destacar o papel das plaquetas no processo de cicatrização de feridas, bem como os fatores de crescimento e citocinas que também desempenham um papel crucial.⁽¹¹⁾ O potencial regenerativo das plaquetas foi introduzido nos anos 70, quando foi descoberto que o seu conteúdo celular continha fatores de crescimento responsáveis pelo aumento da produção de colagénio, mitose celular, crescimento de vasos sanguíneos, recrutamento de outras células que migram para o local da lesão, indução de diferenciação celular, entre outros.⁽⁸⁾ A desgranulação das plaquetas permite a libertação de uma grande quantidade de mediadores solúveis, sendo uma etapa crucial para o início da cicatrização das feridas e estimular a coagulação e a angiogénese.⁽¹³⁾ A angiogénese requer a ação de uma variedade de fatores de crescimento que atuam numa relação fisiológica apropriada para assegurar o restauro funcional dos vasos sanguíneos. As plaquetas libertam os principais reguladores da angiogénese: Fatores de Crescimento Vascular Endotelial (VEGFs), Fator de Crescimento Básico de Fibroblastos (FGF-2) e Fatores de Crescimento Derivados das Plaquetas (PDGFs), entre outros.⁽¹³⁾ As plaquetas regulam a hemóstase através da obliteração vascular e formação de um trombo de fibrina,⁽¹³⁾ tendo também um papel de defesa no local da ferida, distribuindo péptidos de sinalização que atraem macrófagos.⁽¹⁴⁾ Estas são células anucleadas que derivam da fragmentação do seu precursor megacariócito,^(1, 8, 13, 15) circulando no sangue entre 8 a 10 dias.^(8, 15) As plaquetas apresentam poucos organelos, sendo nomeadamente constituídas por lisossomas, grânulos α e grânulos densos, no entanto o maior compartimento de armazenamento das proteínas são os grânulos α .⁽¹³⁾ Os grânulos α são grandes macromoléculas que constituem 15% do volume total das plaquetas, contendo proteínas

específicas e não-específicas das plaquetas, tais como o fibrinogênio, a fibronectina, a trombospondina e fatores de crescimento. Os grânulos densos têm alto teor de cálcio, fosforo inorgânico, ADP, ATP e serotonina.⁽⁸⁾ No trombo, as plaquetas são responsáveis pela ativação e liberação de biomoléculas importantes dos grânulos α , incluindo proteínas específicas das plaquetas, fatores de crescimento, fatores de coagulação, moléculas de adesão, citocinas, fatores angiogênicos, proteoglicanos e citocinas/quimoquinas.⁽¹³⁾ A liberação de citocinas, quimoquinas e fatores de crescimento induzem proliferação e ativação de células envolvidas na cicatrização da ferida, tais como fibroblastos, neutrófilos, monócitos e células estaminais mesenquimais (MSC).⁽¹³⁾ As citocinas contem um papel importante, na imunologia, especificamente no mecanismo de inflamação.⁽⁸⁾ Os monócitos desempenham um papel importante na vascularização do óssea, crescimento e produção de VEGF.⁽¹⁾

OBJETIVO

Esta dissertação tem como objetivo analisar a atualidade sobre a influência da fibrina rica em plaquetas e em leucócitos (L-PRF) na cicatrização.

Tentar perceber os benefícios clínicos do seu uso e as suas aplicabilidades em Medicina Dentária.

Material e Métodos

Esta pesquisa bibliográfica para a realização deste Relatório final de estágio, foi efetuada utilizando os seguintes motores de busca: Pubmed, ScienceDirect e ResearchGate (através do site do instituto universitário de ciências de saúde do Norte), em que foram utilizadas as seguintes palavras-chaves PRF, L-PRF, cicatrização, regeneração óssea, aplicações PRF, Choukroun

Esta revisão narrativa, baseou-se em, na seleção de artigos publicados nos últimos 12 anos (2006-2017), disponíveis na íntegra no formato de case report, review article, critical review, systematic review, Clinical study, case letter e um livro.

Evolução:

Um dos grandes desafios da investigação clínica focou-se na busca de aditivos cirúrgicos, bioativos que regulem a inflamação e acelerem a cicatrização. Os adesivos de fibrina foram desenvolvidos há mais de 40 anos,⁽¹⁻³⁾ mas só foram devidamente documentados nos últimos 30 anos, contudo, o seu uso permaneceu controverso devido à complexidade dos protocolos e também devido ao risco de infeção cruzada.⁽²⁾

Devido ao risco de transmissão de hepatite, desde 1978, que muitos dos adesivos de fibrina são proibidos nos EUA e por esse motivo surgiu a necessidade de aumentar as tentativas de desenvolver os adesivos autólogos.⁽⁵⁾ A necessidade de melhorar a cicatrização e de controlar o sangramento difuso, fez com que se desenvolvesse as colas de fibrina, que são ainda hoje utilizadas.⁽²⁾

O desenvolvimento do concentrado de plaquetas fez com que os protocolos se tornassem mais simplificados, surgindo assim o plasma rico em plaquetas (PRP). O PRP é, utilizado para a prevenção e tratamento de hemorragias devido a trombocitopenia grave de origem central, como aplasia medular, leucemia aguda.⁽⁵⁾

O concentrado de plaquetas (PC) percorreu um longo caminho desde o seu primeiro aparecimento em 1954 até ao PRF preparado com titânio (T-PRF), e mais recentemente, PRF avançado (A-PRF) e PRF injetável (I-PRF). *Kingstey* foi o primeiro a usar o termo PRP em 1954 para descrever um concentrado de trombócitos durante as experiências relacionadas com a coagulação. *Knigton et al* foram os primeiros a testar os concentrados plaquetares em úlceras da pele. (8) Os resultados demonstraram que o PC promoveu uma melhoria na cicatrização em 1986. (1) *Whitman et al*, em 1997, foram os primeiros a utilizar o plasma rico em plaquetas (PRP) em cirurgia oral, descobrindo grandes vantagens, sendo uma delas o aumento das células osteo-progenitoras no osso do paciente e também no enxerto ósseo. Porém, também existiam desvantagens, como por exemplo, o uso de trombina bovina, a qual podia gerar anticorpos contra os fatores V, XI e trombina, que podem causar coagulopatias, podendo por em risco a vida do paciente. (8) O produto final tinha uma consistência de gel de fibrina e assim identificaram-no como “gel de plaquetas” . (1) *Sunitha et al.*, descrevia que um coágulo de PRP apresentava 95% de plaquetas.

No ano 2001, Choukroun marcou a história, pois desenvolveu outra forma de PC em França, designado de PRF, este era diferente de todos os outros PRP, tem sido

designado de concentrado de plaquetas de segunda geração,^(1, 5, 6) e utilizado especificamente em cirurgia oral e maxilofacial.⁽⁸⁾ A sua designação de PRF deveu-se ao facto de conter uma matriz de fibrina após a centrifugação.⁽¹⁶⁾

Dohan Ehrenfest fez a primeira classificação sobre os concentrados de plaquetas e classificou-os em 4 famílias principais, os critérios de seleção basearam-se em 2 parâmetros: o conteúdo celular e a arquitetura da fibrina. Primeira família, plasma rico em plaquetas puro (P-PRP) ou plasma rico em plaquetas e pobre em leucócitos (LP-PRP); Segunda família, plasma rico em plaquetas e leucócitos (L-PRP); Terceira família, PRF puro ou PRF pobre em leucócitos; e por último fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF).⁽¹⁾

Sohn, em 2010, introduziu o conceito *sticky bone* que são colas de fibrina misturadas com enxerto ósseo.⁽¹⁾

Choukroun, em 2014 introduziu o A-PRF, considerado por ter mais monócitos, *Tunali et al* no mesmo ano introduziu outro produto T-PRF.⁽¹⁾

Mourão, em 2015 apresentou detalhes das técnicas do i-PRF.⁽¹⁾

Nos últimos anos, o concentrado de PRF tem sido amplamente utilizado como suplemento nos procedimentos de regeneração de tecidos.⁽¹⁷⁾ Uma vez que, o PRF representa um passo revolucionário, para o conceito de terapias com gel plaquetário.^(7, 18)

O L-PRF (fibrina rica em leucócitos e plaquetas) é um novo concentrado plaquetário autólogo de 2ª geração,^(4, 5, 7, 15, 19-21) que forma uma matriz tridimensional de fibrina, estruturalmente muito forte, com propriedades mecânicas que a diferencia de todos os outros concentrados plaquetários. É formada por leucócitos, proteínas, citocinas, fatores de crescimento. Preparado a partir do sangue do próprio paciente sem adição de qualquer anticoagulante ou de outras modificações bioquímicas.^(5, 7, 15, 19, 20, 22)

O objetivo da centrifugação é separar o sangue nos seus constituintes e posteriormente descartar os elementos não utilizáveis, reunindo assim os elementos que podem ser utilizados em aplicações terapêuticas.⁽³⁾

O coágulo de PRF obtido concentra 97% das plaquetas e mais de 50% dos leucócitos, numa distribuição tridimensional específica, sendo estas células fundamentais para a regulação da hemóstase.^(9, 15)

Os leucócitos desempenham um papel importante na libertação dos fatores, na regulação imunológica, nas atividades anti-infecciosas e na remodelação da matriz durante

a cicatrização da ferida.⁽¹⁹⁾ Atualmente, as citocinas plaquetárias e leucocitárias tem um papel importante neste biomaterial,⁽²¹⁾ promovendo a estimulação da migração celular e da proliferação. A polimerização natural do PRF resulta num aumento de incorporação de citocinas circulantes na rede de fibrina, que por sua vez induz um aumento do seu tempo de vida, sendo libertadas e utilizadas apenas na fase inicial da remodelação da matriz cicatricial o que provoca um efeito a longo prazo.⁽¹⁹⁾

As principais citocinas presentes nas plaquetas são: TGF β -1 que é um regulador inflamatório capaz de induzir fibrose;^(1, 4) PDGFs, reguladores da migração, proliferação e sobrevivência das linhagens celulares mesenquimatosas; IGFs-I e II, que são reguladores da proliferação e diferenciação da maioria das células.^(1, 4)

O PRF é capaz de regular a inflamação e estimular o processo imune de quimiotaxia,⁽¹⁷⁾ favorece o desenvolvimento da microvascularização e é capaz de orientar a migração das células epiteliais para a sua superfície.⁽⁸⁾ Estudos demonstraram que PRF pode ser utilizado sozinho ou combinado com enxertos ósseos, promovendo a hemostasia, a neoformação óssea e maturação.⁽¹⁷⁾ O PRF também pode ser utilizado como uma membrana reabsorvível para a regeneração óssea guiada (GBR), evitando a migração de células não desejáveis para o defeito ósseo e ainda proporciona espaço permitindo a migração de células osteogénicas e angiogénicas.⁽⁸⁾

Dohan et al afirmaram que o PRF possui propriedades imunológicas e antibacterianas.⁽⁸⁾ O PRF contém todas as citocinas imunes, como tal apresenta a capacidade de controlar a resposta inflamatória no local.⁽¹⁵⁾ As três principais citocinas pró-inflamatórias são IL-1b, IL-6 e TNF- α .⁽¹⁴⁾

Não nos podemos esquecer do papel da fibrina,⁽¹²⁾ a fibrina é uma molécula transitória capaz de fornecer uma matriz que induz a migração celular de fibroblastos e células endoteliais, que estão envolvidos no processo de angiogénese e na proliferação mais eficiente e, conseqüentemente, conduz a uma cicatrização mais rápida,^(8, 12) principalmente nos locais que sofreram lesão ou inflamação.⁽⁸⁾

A formação de uma rede de fibrina é resultado da transformação do fibrinogénio solúvel em fibrina solúvel pela ação da trombina e do fator XIIIa. Este processo é dividido em 3 etapas:⁽⁸⁾

- Proteólise do fibrinogénio pela trombina;
- Polimerização dos monómeros de fibrina;

- Estabilização da fibrina pelo fator XIIIa.

A sua estrutura é variável devido ao estado fisiológico de cada paciente, por exemplo, da concentração de íons de cálcio e de fibrinogénio e a qualidade destes. Além disso, a estrutura pode mudar em pacientes com certas patologias sistémicas, tais como diabetes e síndrome nefrótico.⁽⁸⁾ O fibrinogénio está presente no plasma e nas plaquetas principalmente nos grânulos α e desempenham um papel determinante na agregação das plaquetas durante a hemostasia.⁽⁵⁾

O PRF tem um papel fulcral na libertação de grandes quantidades de três fatores de crescimento principais: fator de crescimento transformante β -1 (TGF beta-1), o fator de crescimento derivado das plaquetas AB (PDGF-AB) que é o primeiro fator de crescimento presente numa ferida e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). O PDGF desempenha funções cruciais na mitogénese, aumentando assim a população de células cicatrizantes; na angiogénese, provocando mitoses endoteliais em capilares funcionais e na ativação de macrófagos que funcionam como fonte secundária de fatores de crescimento para uma reparação e regeneração óssea contínua.⁽⁴⁾ Este fator de crescimento também inicia a cicatrização do tecido conjuntivo.⁽⁴⁾

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é uma molécula de extrema importância na regulação de processos associados a angiogénese.^(12, 14)

Estudos recentes comprovaram que há uma libertação lenta de fatores de crescimento entre 1 semana até 28 dias.^(1, 12)

O PRF possui uma matriz estruturalmente muito forte de fibrina, não necessita do uso de anticoagulantes nem de modificação bioquímica pela trombina de bovino.^(1, 7, 8, 20, 21) A polimerização é um processo completamente natural sem riscos de sofrer reação imunológica, por parte do paciente.^(1, 8, 20, 21) É obtido a partir de uma amostra de sangue autólogo com manipulação sanguínea mínima,⁽⁸⁾ como tal é uma técnica minimamente invasiva; por outro lado, os autoenxertos requerem procedimentos cirúrgicos no local dador do paciente, o que promove uma diminuição do desconforto durante o período inicial de cicatrização das feridas.⁽⁸⁾ O seu processo de obtenção é simples e económico, pois é constituído por uma única etapa de centrifugação.^(1, 7, 8, 20, 21) Esta técnica permite a produção simultânea de grande quantidade de coágulos L-PRF, tornando-o adequado para cirurgias mais extensas. No PRF, as plaquetas e os leucócitos são colhidos com alta eficácia, de forma a assegurar a preservação completa.⁽⁴⁾

O L-PRF promove uma libertação lenta fatores de crescimento assegurada pela presença de leucócitos na rede de fibrina que podem manter a sua atividade por um longo período tempo e estimular efetivamente a regeneração tecidual, opostamente ao PRP.^(7, 8, 20, 21) Pode ser utilizado sozinho ou em combinação com enxertos ósseos, aumentando a taxa de cicatrização do osso enxertado.⁽⁸⁾ A fibrina presente no PRP tem mais efeito, mas com uma durabilidade muito inferior à matriz de fibrina fisiológica de PRF, que possui melhores efeitos.⁽²¹⁾ Vários estudos de PRF apresentam resultados clínicos finais, mais eficientes e com menos controvérsias, quando comparados ao PRP.⁽⁸⁾ Ao contrário do PRP, o PRF não se dissolve rapidamente após a aplicação.⁽⁴⁾

Simonpieri et al, afirmou que o uso deste concentrado plaquetário em conjunto com o enxerto ósseo apresenta determinadas vantagens: o coágulo de fibrina desempenha um papel mecânico de extrema importância, uma vez que a membrana protege os biomateriais enxertados, quando os seus fragmentos são incorporados no corpo do enxerto ósseo e ainda serve como conetor biológico entre partículas ósseas.^(1, 7) A presença de leucócitos e citoquinas na rede de fibrina contribuem para a autorregulação da inflamação e dos fenómenos infecciosos dentro do material enxertado. As citoquinas plaquetárias são gradualmente libertadas, promovendo assim a cicatrização e por ultimo, a matriz de fibrina facilita a migração celular, particularmente para as células endoteliais necessárias para a neo-angiogénese, vascularização e sobrevivência do enxerto.⁽⁷⁾

Relativamente às suas desvantagens, é de realçar que a quantidade final de PRF obtida é baixa, pois o sangue é autólogo. O sucesso, na obtenção do PRF, depende principalmente do tempo que decorre entre a colheita de sangue e a sua transferência para a centrífugadora. Acresce-se ainda o facto de alguns pacientes poderem rejeitar o tratamento, uma vez que é necessária colheita de sangue.⁽⁸⁾

Técnica de PRF:

Choukroun et al, introduziram o protocolo de PRF em 2001,⁽²³⁾ contudo, ao longo do tempo, o material envolvido e os métodos foram adaptados com grande cuidado, para obter o melhor coágulo possível e os melhores resultados.⁽²⁴⁾ O protocolo básico de produção de PRF requer cerca de 10 ml de sangue colhido do paciente em tubos de plástico revestidos por vidro ou tubos de vidro.^(23, 24) Após a colheita, o sangue é rapidamente submetido a centrifugação (12min, 2700 rpm).^(23, 24) O tempo normal para a coagulação estar completa ronda os 8 minutos, portanto todos os protocolos para

produzir os concentrados de PRF têm uma duração semelhante.⁽²³⁾ No final obtém-se, um grande coágulo L-PRF na parte média de cada tubo,⁽²⁴⁾ que contem a maioria das plaquetas e metade dos leucócitos presentes na colheita inicial. Este coágulo pode ser usado diretamente ou em conjunto com material ósseo ou comprimido numa membrana, ou num cilindro de fibrina usando a caixa cirúrgica adequada.⁽²⁰⁾

Com o desenvolvimento deste método por todo o mundo, surgiram muitas variações do método original, utilizando centrífugas diferentes.⁽²⁴⁾ As diferenças entre o L-PRF original e os vários materiais similares são facilmente descobertas pelo tamanho e peso dos coágulos e das membranas. Qualquer modificação do material e do protocolo pode levar a uma relação biológica diferente e conseqüentemente influenciar o resultado clínico.⁽²⁴⁾ O mesmo protocolo foi modificado, devido ao impacto dos glóbulos brancos na vascularização e na formação óssea para obter A-PRF e i-PRF modificando a velocidade de centrifugação, tempo e tubos, devido à força g excessivamente alta e aos ciclos de rotações elevadas, então os protocolos foram modificados para evitar a perda de células dentro da matriz do PRF.⁽¹⁶⁾ Sendo que, para a obtenção de A-PRF a velocidade é mais lenta (1500 rpm) e durante mais tempo (14 minutos), são utilizados tubos de vácuo estéril à base de vidro simples estéril (tubos A-PRF10).⁽²³⁾ Os autores relatam que este protocolo leva a um melhor aprisionamento de linfócitos B e T e a uma distribuição mais uniforme das plaquetas, e neutrófilos. Além disso, é ainda descrito que o número de plaquetas é muito superior quando comparado com o A-PRF. Assim, seria clinicamente benéfico, uma vez que iria aumentar a quantidade de fatores de crescimento e citocinas libertadas. Contudo, alguns estudos realizados obtiveram resultados contraditórios.⁽²³⁾

Pinto et al. demonstraram que o protocolo do A-PRF forma um coágulo mais leve, mais curto e mais estreito com uma polimerização mais leve e mais corpos esmagados. Quando compararam a quantidade de fatores de crescimento libertados no A-PRF, descobriram que os níveis eram menos de metade em relação ao L-PRF. No entanto, noutro estudo efetuado observou-se que o A-PRF libertou quantidades significativamente maiores de fatores de crescimento comparativamente ao PRF tradicional. Neste sentido, são necessários mais estudos para verificar os benefícios e limitações do L-PRF vs A-PRF.⁽²³⁾ *Fujjoka-Kobayashi*, sugeriu em 2016 outra modificação do A-PRF, onde reduziram o tempo de centrifugação para 8 min a 1300 rpm, e designaram A-PRF+,⁽²³⁾ com tubos de vidro especiais que são desenhados para induzir uma coagulação mais rápida.⁽¹⁶⁾ Após a

centrifugação os tubos são retirados e colocados nos seus suportes deixando-os a destapados durante 5 minutos para induzir a coagulação da fibrina.⁽¹⁶⁾ Obtendo assim um aumento da libertação de fatores de crescimento, uma melhoria tanto na síntese da matriz de colagénio, como no recrutamento de células progenitoras.⁽¹⁶⁾ Os autores defendem que menos tempo resulta numa diminuição das forças que as células do sangue estariam expostas e assim ia haver um aumento no número de células contidas na matriz. Estes resultados sugerem que a redução da velocidade leva a um PRF com melhor libertação de fatores de crescimento.⁽²³⁾ Sendo que para a obtenção do I-PRF a velocidade é muito baixa 700 rpm durante 3 minutos.⁽¹⁶⁾ Pode ser utilizado em diversos procedimentos, sendo um deles a mistura com enxertos ósseos, melhorando assim a sua estabilidade e facilitando a sua manipulação.⁽¹⁶⁾



Figura 1: O i-PRF é uma formulação líquida, localizado na camada superior dos tubos de centrifugação.



Figura 2: Combinação do i-PRF com enxerto ósseo.

7.1- Protocolo para a preparação de PRF



Figura 3; a; b; c; d : Material utilizado para produção e manipulação de PRF.

1. As amostras de sangue são colhidas para tubos de 10 ml de plástico revestido com vidro ou tubos em vidro.⁽⁸⁾

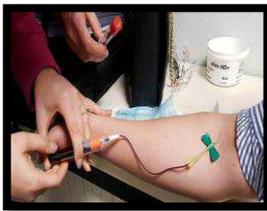


Figura 4: Sistema *butterfly* e tubos de coleta de 10 ml

2. Imediatamente após a colheita é centrifugado a 3.000 rpm durante 8 minutos.⁽⁸⁾

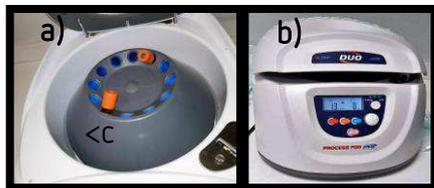


Figura 5- Centrifuga

Na centrífuga, ocorrem dois processos em simultâneo, a coagulação do sangue e a separação dos elementos sanguíneos devido a força da centrifugação. Existem várias forças que agem sobre o sangue, a força centrífuga atua em direção ao fundo do tubo, enquanto que a força de fricção e a força flutuante neutralizam se entre si.⁽²³⁾

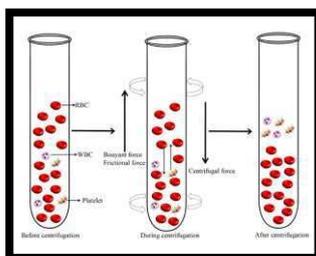


Figura 6: Antes, durante e após a centrifugação.

Como os glóbulos vermelhos têm uma massa relativamente maior, depositam-se no fundo do tubo, os glóbulos brancos, as plaquetas e o plasma juntamente com os

fatores de coagulação possuem uma massa menor, e por isso posicionam-se na parte superior do tubo.⁽²³⁾

Enquanto esta separação ocorre, ocorre simultaneamente a coagulação do próprio sangue,⁽²³⁾ devido à ausência de anticoagulante, dá-se a ativação da maioria das plaquetas da amostra colhida para iniciar a cascata de coagulação,⁽⁴⁾ e o sangue começa imediatamente a coagular em contacto com o vidro, a sílica presente no tubo de vidro é essencial para ativar o processo de polimerização e por essa razão é que a colheita tem que ser realizada nos tubos de vidro ou em tubos de plástico revestidos a vidro.^(4, 7) As partículas de sílica não apresentam risco de toxicidade em comparação com a trombina bovina, utilizada no PRP.^(4, 7)

Na etapa final da cascata da coagulação, ocorre a conversão da protrombina em trombina e a transformação do fibrinogénio numa rede de fibrina. Isto acontece na primeira parte da centrifugação, aproximadamente antes de 2-3 minutos, depois de acontecer a separação, os restantes 6-8 minutos do ciclo da centrifugação são para manter a separação e a coagulação prosseguir.⁽²³⁾

O PRF resulta de uma polimerização natural e progressiva que ocorre durante a centrifugação, ao contrário do PRP.⁽⁷⁾

3. Obtemos 3 camadas nos tubos:

- PPP- camada superior do tubo, que é removida (plasma acelular)⁽⁴⁾
- Coágulo de PRF- *buffy coat* - na parte intermedia do tubo
- Eritrócitos- na camada inferior do tubo

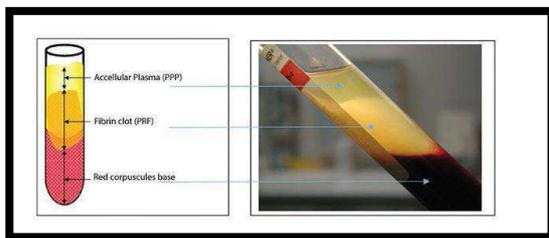


Figura 7: Coágulo de fibrina após centrifugação.

4. Deixamos repousar durante 5 min.

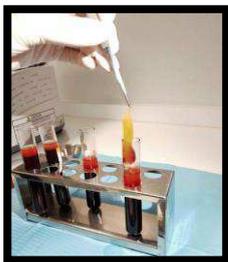


Figura 8: Coágulo de fibrina.

5. Depois do coágulo ser removido do tubo, vamos descartar os glóbulos vermelhos fixados ao coágulo.^(4, 7)



Figura 9: A superfície do coágulo com glóbulos vermelhos é cuidadosamente raspada e descartada.

O PRF macroscopicamente é composto principalmente por um corpo de fibrina amarela e uma extremidade de glóbulos vermelhos com uma parte em contacto com o *buffy-coat* rico em plaquetas.⁽²³⁾

Microscopicamente, é constituído por uma estrutura tridimensional composta por fios finos, flexíveis, paralelos uns aos outros maduros e densamente polimerizados em fibrina. A parte vermelha, é predominantemente constituída por glóbulos vermelhos encontram-se fixados na rede de fibrina imatura. No *buffy-coat* observam-se grupos de grandes e densas plaquetas, o que indica que estão num estado de agregação ou de coagulação.⁽²³⁾

6. Posteriormente, é colocado o coágulo na caixa estéril para ser realizada a compressão.^(7, 8)

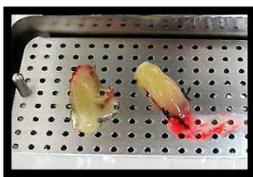


Figura 10: Compressão do coágulo na caixa na PRF box.

O coágulo é então colocado na rede/grelha da caixa PRF e coberto com uma tampa, produzindo assim uma membrana de fibrina autóloga em aproximadamente 3 minutos. O PRF *box* produz membranas de espessura constante que permanecem hidratadas durante várias horas e recupera o exsudado de soro resultante a partir dos coágulos de fibrina, que é rico em proteínas: vitronectinas e fibronectina. O exsudado colhido no fundo da caixa pode ser utilizado para hidratar materiais de enxerto, enxaguar/ lavar o local cirúrgico e armazenar enxertos autólogo.^(4, 7, 8)

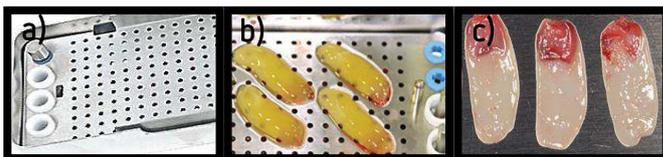


Figura 11: a) PRF Box. b) Coágulos de PRF c) Membranas de PRF

O coágulo de L-PRF também pode ser colocado dentro de um cilindro da caixa PRF e por compressão lenta com o pistão, origina as “plugs” ou pequenos discos grossos de PRF com 1 cm de diâmetro. Estes são úteis na proteção do local de extração,⁽⁴⁾ ou para a implantação nas cavidades.⁽²³⁾

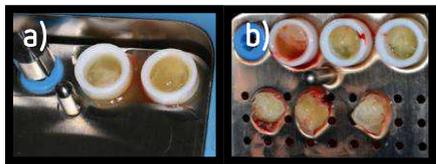


Figura 12: a) Os pistões comprimem o coágulo de PRF b) Plugs.

Aplicações do PRF

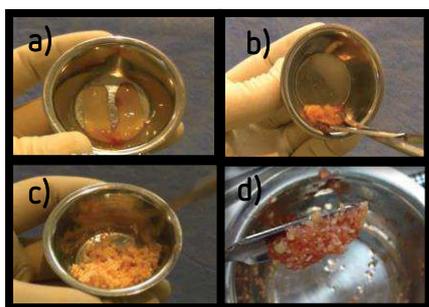
Desde a última década, o PRF tem ganho muita visibilidade. Este biomaterial autólogo tem apresentado inúmeras aplicações quer no campo da medicina dentária, quer noutras áreas da medicina, tais como cirurgia reconstrutiva, maxilofacial e otorrinolaringologia.^(4, 25, 26)

Na área da medicina dentária, o PRF possui aplicações generalizadas, podendo ser utilizado em combinação com materiais de enxerto para acelerar a cicatrização.⁽⁴⁾ No entanto, o PRF também tem sido aplicado como material único no levantamento do seio maxilar e na preservação de cavidades com elevada taxa de sucesso.

O PRF pode ser utilizado como adjuvante em todas aplicações de enxerto incluindo na regeneração de tecidos guiada no tratamento de defeitos intra-ósseos e tratamentos de lesões de furca grau II, ao nível da regeneração óssea guiada em casos de preservação ou aumento de cavidades, em lesões periodonticas-endodonticas combinadas, no aumento dos tecidos mole e duro em torno dos implantes, aplicado como uma mistura com enxertos ósseos *sticky bone* para aumentar o volume e bioatividade.⁽²³⁾ O conceito de GBR (regeneração óssea guiada) e a utilização de membrana como barreiras foram introduzidas no campo da Periodontologia e Implantologia, há quase 30 anos atrás.⁽²⁷⁾ O PRF também pode ser utilizado como membrana barreira em procedimentos GTR (regeneração tecidual guiada), oferecendo inúmeras vantagens em relação as membranas de colagénio tradicional.⁽²⁷⁾ O PRF é mais facilmente utilizado em combinação com membranas de colagénio. Numa cirurgia programada de duas etapas, o PRF deve ser utilizado em combinação com a membrana de colagénio, onde essa membrana deverá ser aplicada diretamente adjacente ao material de enxerto ósseo, de forma a facilitar a reentrada e a membrana de PRF aplicada por cima e em contacto com os tecidos moles

possui um efeito mais pronunciado. Desta forma, a membrana de colagénio fica adicionalmente protegida da exposição e consequentemente do risco de infeção.⁽²⁷⁾

Atualmente, existem 2 métodos para combinar o PRF com procedimentos GBR.⁽²⁷⁾ O primeiro atua como uma barreira.⁽²⁷⁾ As membranas autólogas naturais tem um tempo de reabsorção 10 a 14 dias e servem para fornecer propriedades adicionais de cicatrização de feridas.⁽²⁷⁾ O segundo método é fornecer partículas de enxerto ósseo com PRF, cortando membranas PRF em pequenos fragmentos e, posteriormente, mistura-los com material de enxerto ósseo.⁽²⁷⁾ Tornando mais facilmente o seu manuseamento do enxerto ósseo, e



também fornece adicionalmente as proteínas e fatores de crescimento responsáveis pela facilitação da angiogénese dos biomateriais ósseos.⁽²⁷⁾

Figura 13: a) Duas membranas PRF b) Corte das membranas com uma tesoura cirúrgica c) Combinação dos fragmentos das membranas de PRF com biomaterial particulado d) *Sticky bone*

Naturalmente, um enxerto de osso autógeno é ainda considerado como *gold standard*, devido às suas propriedades osteocondutoras, osteoindutoras e osteogénicas. No entanto, a sua disponibilidade é limitada e a complexidade do procedimento cirúrgico leva a um aumento da morbidade.⁽²⁷⁾

Os aloenxertos possuem boas propriedades osteocondutoras e determinadas classes podem ser osteoindutoras, devido à libertação de proteínas morfogénicas do osso (BMPs) em enxertos desmineralizados. A combinação de PRF com as células estaminais parece possuir elevado potencial na regeneração óssea. Assim sendo, existem duas estratégias base, onde o enxerto ósseo deve ser combinado com células osteogénicas/células estaminais mesenquimais, ou fatores de crescimento bioativos. Esta primeira abordagem tem por objetivo utilizar células estaminais mesenquimais para procedimentos regenerativos.⁽²⁷⁾

No entanto, a abordagem mais utilizada tem sido a combinação de matérias de enxerto ósseo com o uso de agentes biológicos /fatores de crescimento capazes de acelerar a formação de novo osso, incluindo BMPs, derivados da matriz de esmalte, ou fatores de crescimento derivados das plaquetas. Deste grupo, a BMP2 demonstrou ter a maior capacidade de indução na formação de novo osso.⁽²⁷⁾

O L-PRF também tem sido aplicado noutras situações como reconstruções de defeitos de grandes dimensões após uma cirurgia oncológica, na cobertura radicular, na cicatrização de feridas palatinas após colheita de enxerto gengival livre e na revascularização da polpa de um dente necrosado.⁽⁸⁾

Noutras áreas da medicina, o PRF tem sido igualmente utilizado com sucesso no tratamento de úlceras de difícil cicatrização, incluindo úlceras de pé diabético, úlceras venosas nas pernas e úlceras crónicas nas pernas, na colecistectomia, laparoscópica, na reparação da fístula cutânea da uretra, na reparação crónica da rotação do punho e na cicatrização de perfurações agudas traumáticas do ouvido.^(25, 26)

Ao nível da otorrinolaringologia, normalmente as lesões da membrana timpânica devido ao traumatismo regridem espontaneamente em 53-94% dos casos. Estudos mostram que o tempo necessário para reversão de perfurações da membrana do tímpano ronda os 25.9 dias podendo no entanto chegar aos 3 meses. Embora, as taxas de fecho de uma perfuração do tímpano não sejam muito variáveis, procedimentos de microcirurgia imediata com o objetivo de acelerar o processo de cicatrização são os eleitos. O autor afirmou que a técnica de reparação com membrana de PRF não mostrou superioridade relativamente ao *paper-patch* e métodos de reparação com gel esponjoso, no tratamento de perfurações traumáticas da membrana do tímpano.⁽²⁸⁾

O PRF contém fatores de crescimento atuando assim, como um antibiótico autógeno, devido ao elevado número de leucócitos nele contido, reduzindo o risco de infeção. Do ponto de vista comercial o PRF destaca-se de outros compostos ricos em fatores de crescimento uma vez que é mais económico; Assim sendo, a membrana de PRF é um material autógeno, económico, fácil de preparar e parece fornecer uma cicatrização rápida e eficaz no tratamento de perfurações traumáticas da membrana timpânica. Em comparação com o método *paper-patch*, o PRF proporcionou uma cicatrização mais rápida com mais sucesso nos resultados audiológicos, e sem necessidade de um segundo procedimento como a remoção do *paper-patch* do canal auditivo externo, mostrando vantagens significativas. O uso de PRF também parece proporcionar uma cicatrização mais rápida relativamente ao uso de gotas de antibiótico. Devido a estas vantagens, as membranas de PRF provavelmente serão mais usadas no futuro para o tratamento de perfurações da membrana do tímpano, no entanto há necessidade de estudos adicionais com um número superior de pacientes.⁽²⁸⁾

Ao nível da cirurgia plástica, o i-PRF é frequentemente utilizado no preenchimento de cavidades, ou misturados com enxerto de adipócitos durante uma lipoestrutura^(4, 8, 25, 26) na correção de defeitos do tecido mole facial, na correção das rugas profundas nasolabiais, nas rugas superficiais e na remoção das cicatrizes por acne.^(25, 26) Como a forma do PRF é um gel, não era propício a ser injetável, como tal surgiu a necessidade de desenvolver uma variedade líquida, o PRF líquido. Para a sua preparação, a colheita de sangue é efetuada para tubos de plástico sem anticoagulante e sem revestimento, seguidos de centrifugação a 700rpm durante 3 minutos,⁽²³⁾ e deve ser utilizado dentro de poucos minutos, devido ao fato de não possuir anticoagulantes, portanto, é capaz de coagular num curto período de tempo.⁽⁹⁾

Os tubos de plásticos utilizados nesta preparação apresentam uma superfície hidrofóbica e não ativam eficazmente o processo de coagulação. Desta forma, todos os componentes sanguíneos essenciais atingem o topo do tubo sob a força centrífuga nos primeiros 2 a 4 minutos. Sendo posteriormente aspirado e obtido a forma injetável parcialmente ativa.⁽²³⁾

Atualmente, o i-PRF é combinado com enxertos ósseos, que ao completar o processo de coagulação apresenta uma consistência gel com as partículas incorporadas no enxerto, facto este que induz a conversão da osteocondutividade do enxerto em osteo-promoção, pois a presença de plaquetas e fatores de crescimento podem traduzir-se numa formação óssea mais rápida e mais eficiente.⁽²³⁾

Recentemente, os fatores de crescimento tópicos/injetáveis e as citoquinas estão a ser utilizados numa modalidade terapêutica, com o intuito de promover o seu potencial na ativação do rejuvenescimento da pele.⁽²⁹⁾ Os GFs (fatores de crescimento e citoquinas), podem ser utilizados topicamente em formulações cosméticas ou injetáveis.⁽²⁹⁾

Implantologia:

O desenvolvimento sucessivo na área da medicina contribui para o aumento da esperança média de vida. Este facto conduz a um aumento de pacientes parcialmente ou até mesmo totalmente edêntulos. Assim sendo, a necessidade de uma reabilitação fixa, estética e funcional faz dos implantes dentários uma alternativa confiável. A colocação de implantes dentários tornou-se um procedimento comum, devido à alta taxa de sobrevivência e à previsibilidade do procedimento.⁽³⁰⁾ Atualmente, estes são utilizados

para suportar próteses fixas ou removíveis. A estabilidade primária do implante durante a cicatrização precoce é assegurada pela osteointegração bem-sucedida. Para tal efeito, os implantes não são sujeitos a carga durante um período de 3 a 4 meses, quando a sua inserção ocorre ao nível da mandíbula, quando ocorre ao nível da maxila o período de espera é de 6 a 8 meses.⁽³¹⁾

Tendo em consideração o supracitado, várias estratégias têm sido utilizadas para acelerar o tempo de osteointegração sem comprometer os resultados mecânicos e a integração dos tecidos. A topografia da superfície do implante desempenha um papel fundamental nas etapas iniciais de contacto implante –osso (BIC). A formação óssea em torno do implante (região peri-implante) depende da capacidade de remodelação do osso. Uma estratégia para reduzir o tempo de osteointegração é a modulação da resposta de cicatrização após a colocação do implante, que pode ser promovida recorrendo a moléculas biologicamente ativas durante a colocação do implante, para induzir osteocondutividade, aumentar a diferenciação osteoblástica e melhorar a cicatrização peri-implante. Os fatores de crescimento, proteínas específicas do osso e as proteínas morfogénicas do osso induzem uma melhor osteointegração através da replicação e diferenciação das células osteoprogenitoras e maturação do tecido interfacial.⁽²⁰⁾

Desta forma, é de salientar que a osteointegração dos implantes é fundamental para o sucesso e a estabilidade a longo prazo.⁽²⁰⁾

Estudos realizados a longo prazo, demonstram que as complicações peri-implantes são comuns e que a sobrevivência do implante não significa necessariamente sucesso. Estudos mostram que 5% a 11% de todos os implantes dentários falham e devem ser removidos.⁽³⁰⁾

Simonpieri et al. referiu o conceito de “regeneração do osso natural” (NBR), que inclui a regeneração do volume ósseo e do tecido gengival a partir das membranas PRF e obtiveram resultados clínicos satisfatórios relacionados com a remodelação do osso alveolar e com a restauração do volume gengival e osso peri-implante, obtendo propriedades mecânicas e estéticas favoráveis.⁽⁸⁾

As preparações baseadas em plaquetas do próprio sangue do paciente fornecem uma alternativa económica aos materiais bioativos disponíveis no mercado. Dado que, as plaquetas ativadas secretam uma ampla gama de proteínas e fatores de crescimento, incluindo as Proteínas Morfogenéticas (BMPs), o Fator de Crescimento derivado de

plaquetas (PDGF), o Fator de Crescimento semelhante à Insulina (IGF), o Fator de Crescimento Vascular do Endotélio (VEGF), Fator de Crescimento Transformador β 1 (TGF- β 1) e Fator de Crescimento Transformador β 2 (TGF- β 2), que desempenham um papel crucial na cicatrização óssea.⁽²⁰⁾

Adicionalmente, os fatores de crescimento exercem funções ao nível da síntese e degradação de proteínas da matriz extracelular, promovendo o aumento da osteogênese e acelerando o processo de cicatrização da ferida peri-implante conduzindo consequente a osteointegração.⁽²⁰⁾

Num estudo realizado, utilizando apenas o PRF como biomaterial, no qual foram efetuadas radiografias panorâmicas imediatamente após a cirurgia, os resultados apresentados demonstraram que os implantes foram colocados na cavidade do seio maxilar sem tecido denso em torno deles. Após 6 meses de seguimento, verificaram que os implantes estavam rodeados de tecido denso como osso. Com base neste estudo concluiu-se que a elevação do seio com simultânea colocação de implantes utilizando o PRF, como único material de preenchimento é uma solução segura e confiável que promove a regeneração óssea natural.⁽³²⁾

Öncü e seus colaboradores desenvolveram um estudo, que apresentava como objetivo comparar a estabilidade de implantes dentários realizados apenas numa etapa cirúrgica com e sem aplicação de PRF. Para a realização deste estudo foram selecionados 20 pacientes que apresentavam osso alveolar adequado. Após uma semana da colocação dos implantes foi medida a frequência de ressonância, tendo obtido valores de quociente de estabilidade implantar superiores nos implantes com a aplicação do PRF, comparativamente aos implantes colocados sem PRF, resultados similares obtiveram se após 4 semanas. Neste estudo, a aplicação do PRF aumentou a estabilidade dos implantes durante o período inicial de cicatrização evidenciado pelos valores superiores de quociente de estabilidade dos implantes. Assim, aplicação simples deste material parece fornecer uma rápida osteointegração.⁽³¹⁾

Cirurgia de levantamento de seio maxilar ou *sinus lift*.

O seio maxilar é uma cavidade pneumatizada, localizada na maxila e limitada por uma membrana muito fina designada de membrana Schneider. O levantamento do seio, também designado de *sinus lift* é um procedimento cirúrgico simples, previsível e frequentemente usado, com intuito de obter uma altura de osso alveolar necessário para

a inserção de implantes dentários, numa posição protética adequada.⁽³³⁻³⁵⁾ A realização desta técnica apresenta como objetivo a reabilitação de áreas edêntulas da maxila com reabsorções ósseas.⁽³⁵⁾

O levantamento do seio maxilar apresenta duas abordagens distintas, a técnica de janela lateral e a técnica *Crestal*. A técnica de janela lateral foi desenvolvida por *Cadwell-Luc* e posteriormente modificada por *Tatun*. Esta técnica consiste na realização de uma janela óssea com instrumentos rotatórios na parede medial do seio maxilar, seguida de reposicionamento da membrana de Schneider numa posição superior e preenchimento da cavidade formada com material de enxerto. O preenchimento pode ser realizado por vários tipos de materiais distintos, tais como: autoenxerto, xenoenxerto e materiais aloplásticos, com o intuito de manter o espaço, de modo a prevenir o crescimento dos tecidos moles e conseqüentemente a sua invasão, permitir a estabilidade mecânica e como guia na regeneração óssea, contribuindo assim para a osteogênese e cicatrização.⁽³⁵⁾

Nos últimos anos, o L-PRF tem sido utilizado no levantamento do seio maxilar, de forma isolada ou combinada com outros materiais de enxerto.^(8, 36) O *Bio-oss*, é um mineral ósseo bovino desproteínizado, considerado um substituto ósseo bem documentado e utilizado amplamente na área da medicina dentária. Relativamente a este material, sabe-se que pode ser usado sozinho ou em combinação para a elevação do seio maxilar. Este tem demonstrado ser um material biocompatível, osteocondutor e um substituto ósseo de reabsorção lenta.⁽³⁷⁾ A aplicação de *Bio-oss* pode ser tão eficaz como o uso de osso autólogo nos maxilares atroficos com uma percentagem de 80-100% de *Bio-oss*.⁽³⁵⁾

Os enxertos aloplástico como a hidroxiapatite ou β -TCP apresentam uma origem sintética, com propriedades osteocondutivas e promovem bons resultados clínicos a médio e longo prazo.⁽³⁵⁾ O uso de β -TCP no levantamento do seio comparativamente ao *Bio-oss* tem apresentado um menor tempo de cicatrização e uma maior taxa de reabsorção.⁽³⁵⁾

Zhang et al, realizou um estudo, onde o PRF foi aplicado em combinação com *Bio-Oss* na elevação do seio maxilar, com o objetivo de avaliar o efeito do PRF na regeneração óssea. Contudo, os resultados obtidos a partir deste estudo não foram os esperados. Pois a combinação de PRF com *Bio-Oss* não teve efeito significativamente sinérgico na formação de novo osso, nem no volume do enxerto. Estes resultados podem ser devido às diferentes propriedades bioativas destes dois materiais de enxerto.⁽³⁷⁾ O PRF misturado

com *Bio-Oss* pode estimular a migração das células precursoras para o local, mas em menor quantidade do que o PRF misturado com FDDB, pois a ausência de células precursoras pode ser uma razão da carência do efeito do PRF combinado com *Bio-Oss* na formação óssea.⁽³⁷⁾

Tal como o anteriormente referido, o estudo realizado por *Choukroun et al.*, com o intuito de avaliar o potencial de utilização de PRF conjuntamente com aloenxerto de osso liofilizado (FDDB), na promoção da regeneração óssea, aquando do procedimento de elevação do seio maxilar, demonstrou uma diminuição do tempo de cicatrização precedente à colocação do implante. Histologicamente, verificou-se uma redução do tempo de cicatrização de 8 para 4 meses, pois a utilização do PRF em conjunto com o enxerto ósseo promoveu a revascularização do enxerto, apoiando desta forma a angiogénese.⁽⁸⁾ Contudo, são aconselhados estudos em larga escala para validar os resultados obtidos.^(1, 8, 21)

Mazor et al., *Simonpieri et al.*, e *Tajima et al.*, avaliaram a eficácia do L-PRF como único material de enxerto no procedimento de elevação do seio maxilar com colocação imediata de implantes. Tendo concluído que, o L-PRF como único material de preenchimento poderia promover a regeneração óssea culminando na formação de um tecido ósseo denso.⁽³⁶⁾ Desta forma, a utilização de PRF como o único material de enxerto na elevação do seio maxilar tem apresentado resultados promissores.⁽⁸⁾ Uma vez que não requer o uso de xenoenxertos ou outros materiais de enxerto, elimina-se, conseqüentemente, a preocupação associada ao risco de transmissão de doenças.⁽³⁶⁾

O estudo efetuado por *Toffler et al.*, também evidenciou resultados semelhantes aos do estudo anteriormente mencionado.⁽³⁶⁾

Simonpieri et al., descreveram um estudo de reabilitações maxilares extensas, utilizando um protocolo de enxerto que combinava o uso de aloenxerto, metronidazol e membranas de PRF. Esta associação parece ser uma abordagem a considerar para enxerto ósseo vestibular nas cristas alveolares. Após 3 meses da cirurgia observou-se um enxerto extremamente duro e homogêneo. Desta forma, permitiu a colocação de implantes cobertos com membranas de PRF com intuito de promover a cicatrização dos tecidos moles e o fecho da incisão. De fato, com este protocolo, uma elevada quantidade de material de enxerto foi reabsorvido pela maxila. Quando os implantes foram colocados, o enxerto de osso apresentou uma forte densidade e houve sangramento durante a

perfuração, facto que demonstrou uma boa integração do enxerto, em parte devido ao uso do PRF e metronidazol. Membranas PRF permitiram obter uma gengiva espessa, e a sua ação no periósteo foi significativa, devido aos fatores de crescimento e a própria fibrina. O reforço inicial do periósteo certamente explica os excelentes resultados a longo prazo, considerando os tecidos peri-implantes, mostrando uma perda óssea peri-implante muito pequena até 5 anos após a cirurgia.⁽³⁸⁾

Um dos principais desafios nos procedimentos de elevação do seio maxilar é evitar a perfuração da membrana Schneider. *Simonpieri et al.*, reportou que o L-PRF pode ser utilizado para recobrir a perfuração da membrana de Schneider, pois possui uma boa aderência intrínseca. Motivo pelo qual a membrana de PRF pode ser usada de modo preventivo para reduzir o risco de perfuração.⁽³⁶⁾ Outro autor, *Toffler et al.*, também aconselhou a utilização da membrana de PRF para promover o fecho de uma perfuração na membrana de Schneider, durante a osteotomia de janela lateral.⁽⁸⁾ *Gassling et al.*, mencionou varias vantagens no uso de membranas de proteção da janela lateral, tais como promover a formação óssea vital, evitar o deslocamento do material de enxerto e proteção da invasão pelos tecidos moles. O seu estudo verificou que a formação de osso vital foi similar entre as membranas de colagénio e as membranas de PRF.⁽³⁹⁾

Aplicação em tecidos lesados:

Atualmente, os coágulos e as membranas de PRF são utilizadas intra-oralmente em cirurgia oral e maxilofacial para corrigir defeitos de tecido duro e recessões gengivais com o objetivo de aumentar a taxa de cicatrização. Utilizou-se a membrana de PRF para cobrir uma ferida excisional da mucosa oral e avaliou se a cicatrização clinicamente, torna-se complexo conseguir a hemostasia sem um agente de cobertura, principalmente depois do paciente ser enviado para casa e cuspir ou tossir acidentalmente.⁽⁶⁾

A principal função de um agente de cobertura é proteger a ferida e facilitar a cicatrização, promovendo um ambiente favorável para que a mesma ocorra.⁽⁶⁾

Foi efetuada uma comparação, da membrana de PRF com uma membrana de colagénio disponível no mercado para a cobertura de lesões semelhantes e concluiu-se que a membrana de PRF é mais fácil de manipular, apresenta maior resistência, melhor cicatrização e melhor epitelização da ferida no exame histo-patológico no pós-

operatório.⁽⁶⁾ O único inconveniente prendeu-se com o volume/massa que a membrana possui, tornando difícil a reconstrução de feridas mais profundas.⁽⁶⁾



Figura 14: a) Lesão hiperqueratótica no vestibulo labial inferior. b) Recobrimento da ferida com membranas de PRF, seguidamente estabilizadas por sutura. c) Reavaliação após 60 dias.

Aplicação em alvéolos após extração:

O controlo das cavidades após a extração é uma área que suscitou interesse nos últimos anos, devido ao facto das extrações dentárias induzirem naturalmente à perda óssea horizontal e vertical da crista alveolar residual.^(18, 40, 41) Após as extrações dentárias, a reabsorção máxima ocorre durante o primeiro ano e é mais acentuada nas regiões anteriores do que nas posteriores, nos anos seguintes, a perda óssea é mínima e constante da quantidade de osso. Desta forma, é frequentemente necessária a realização de procedimentos cirúrgicos adicionais.⁽⁴²⁾

Como tal, têm sido realizadas várias técnicas com o intuito de melhorar o processo de regeneração das cavidades pós-extração.^(18, 41) Podendo-se tomar como exemplos: a realização de enxertos ósseos autólogos ou aplicação de substitutos ósseos para o preenchimento de cavidades, a aplicação de membranas de proteção reabsorvíveis ou não reabsorvíveis de forma a promover a regeneração óssea guiada, o uso de moléculas promotoras de osso como a matriz derivada de esmalte, a aplicação de fatores de crescimento e diferenciação recombinantes e a utilização de concentrados de plaquetas autólogas.⁽⁴³⁾ As técnicas referidas anteriormente podem ser realizadas de forma isolada ou combinadas pelos clínicos, na busca do método ideal para a preservação das cavidades.⁽⁴³⁾ Vários estudos demonstraram confiança e apoiam a utilização de aloenxertos ou xenoenxertos, para evitar a criação de um local cirúrgico adicional para a colheita óssea. Existem vários materiais de enxerto que o clínico pode utilizar, contudo alguns materiais de enxerto ósseo requerem um tempo de cicatrização superior relativamente a outros.⁽⁴¹⁾

Vários estudos, sugeriram que os concentrados plaquetários, em particular o PRF poderia estimular a regeneração de tecido ósseo e de tecido mole, por outro lado também pode reduzir a inflamação, a dor e outros efeitos adversos.⁽⁴³⁾ Como o PRF é uma matriz de

fibrina rica em fatores de crescimento autólogos promotora da cicatrização, surgiu a hipótese de utilizar o PRF para melhorar e acelerar a cicatrização de feridas pós-extração com o objetivo de obter um aumento de preenchimento ósseo e uma redução da reabsorção óssea.⁽⁴¹⁾ A membrana de PRF por sua vez, também desempenha um papel de proteção do local cirúrgico.⁽⁸⁾ Ao combinar a membrana de PRF com enxerto ósseo, esta pode atuar como um “conector biológico”, que atrai células estaminais, favorecendo a migração de células osteoprogenitoras para o centro do enxerto proporcionando a neo-angiogênese.⁽⁸⁾

O estudo efetuado por *Alzahrani et al.*, demonstrou que o uso de PRF acelera a cicatrização de feridas da cavidade pós-extração dentária, uma vez que se verificou um aumento de preenchimento ósseo e uma redução da reabsorção da largura do osso alveolar, através de métodos clínicos e radiográficos. Estes resultados obtidos foram concordantes com o estudo realizado por *Hauser e Gaydarov*. Tendo em conta os resultados obtidos, constata-se que a incorporação do PRF aumenta a eficiência da proliferação celular.⁽⁴¹⁾

Simon et al., realizou um estudo, no qual confirmou uma vantagem significativa na preservação das dimensões da crista alveolar pós-extração com o uso de PRF.⁽⁴¹⁾

Suttapreyasri et al., também reportou um benefício clínico com o uso do PRF, pois a sua utilização induziu a uma redução das alterações dimensionais do local de extração no pré-molar comparativamente ao controlo.⁽⁴⁰⁾

Segundo, *Hoaglin et al.*, o preenchimento das cavidades de extração do terceiro molar com PRF conduziu a uma diminuição muito acentuada das infeções por osteomielite comparativamente à cicatrização natural.⁽⁴⁰⁾

Choukroun et al. demonstrou num estudo de tratamento de quistos e posterior preenchimento da cavidade com PRF, uma redução no período de cicatrização de 6 a 12 meses necessários para a cicatrização fisiológica para 2 meses. *Singh et al.*, também mencionou uma vantagem relativamente a dor com o uso de PRF após cirurgia bilateral de terceiro molar.⁽¹⁴⁾ *Varghese et al.*, efetuou um estudo comparativo para avaliar o impacto do PRF nas cavidades de extração dos 3 molares mandibulares, tendo constatado uma melhoria na regeneração óssea e cicatrização dos tecidos moles nos casos tratados com PRF.⁽⁴⁴⁾

Choukroun e Diss, em 2006 afirmaram que a utilização de membranas de L-PRF promovia a formação de novos vasos sanguíneos e a epitelização, ocorrendo mais rapidamente a cobertura das feridas.⁽⁴¹⁾

Por outro lado, um estudo desenvolvido por *Baslarli et al.*, não evidenciou diferenças significativas na cicatrização das cavidades de extração dos terceiros molares tratadas com PRF comparativamente ao controlo, após 30 a 60 dias de pós-operatório.⁽⁴³⁾ Outro estudo efetuado *Girish Rao et al.*, mencionou não existir um aumento significativo do volume ósseo nas cavidades de extração do terceiro molar preenchidas com PRF.⁽⁴⁰⁾

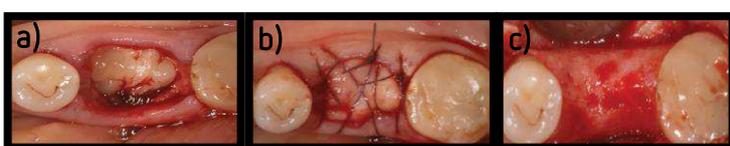


Figura15: a) Preenchimento da cavidade e extração apenas com plugs de PRF b) Sutura da cavidade de extração. c) Reavaliação após 3 meses.

Periodontologia:

A regeneração periodontal é um processo complexo e multifatorial envolvendo vários processos biológicos, adesão celular, migração, proliferação e diferenciação.^(15, 19) O objetivo do tratamento periodontal é eliminar o processo inflamatório e prevenir a progressão da doença periodontal e ainda, regenerar os tecidos periodontais perdidos.⁽¹⁹⁾ O tempo adequado destas fases é decisivo para a restauração do sistema vascular.⁽¹³⁾ As plaquetas têm um papel fundamental na regeneração periodontal, pois contêm fatores de crescimento e citocinas, que são essenciais para a regeneração do osso e maturação do tecido mole.^(15, 19)

A periodontite é uma doença inflamatória crónica bacteriana que tem como consequência a destruição da estrutura de suporte dos dentes, (gengiva, ligamento periodontal, cemento e destruição do osso alveolar), devido a acumulações microbianas nas superfícies dentárias.⁽¹⁵⁾ A regeneração periodontal envolve a restauração completa de tecidos de suporte funcional, incluindo osso alveolar, cemento e ligamento periodontal.⁽¹⁵⁾ Qualquer clínico tem interesse em encontrar um aditivo cirúrgico que possa iniciar o processo de cicatrização, de modo a alcançar um processo regenerativo mais previsível.⁽¹⁵⁾ A fibrina rica em plaquetas (PRF) é um aditivo cirúrgico importante, pois é um concentrado de plaquetas de segunda geração de fácil preparação e previsível para a

regeneração periodontal. A fibrina rica em plaquetas suscitou interesse e foi alvo de estudos clínicos e histológicos, devido ao facto de ser um material autólogo e ao seu potencial regenerativo no microambiente periodontal.⁽¹⁵⁾

Os defeitos periodontais intraósseos (IBDs) representam uma sequela anatómica de uma propagação apical da placa bacteriana, no decurso da doença periodontal, que quando não tratada, progride levando à destruição avançada de tecidos moles e duros, havendo necessidade de intervenção cirúrgica, com o objetivo de regenerar os tecidos periodontais perdidos.⁽⁴⁵⁾

A aplicação de PRF autólogo no tratamento de IBDs, em pacientes com periodontite crônica, mostrou benefícios clínicos significativos e uma melhoria no preenchimento do defeito ósseo periodontal, comparativamente ao uso da técnica *open flap debridement* isolada.⁽⁴⁵⁾

No processo de regeneração periodontal, a necessidade de excluir as células do tecido epitelial e conjuntivo da gengiva levaram ao desenvolvimento de membranas de proteção para regeneração tecidual guiada (GTR).⁽⁴⁵⁾ Existem várias modalidades de tratamento para Periodontite agressiva generalizada (GAgP) com vários níveis de sucesso.⁽⁴⁶⁾

Num estudo efetuado por *Panda et al.*, que apresentava como objetivo avaliar o efeito adicional do PRF autólogo com uma membrana de proteção versus o uso isolado de uma membrana de proteção para o tratamento de IBDs, foi realizado em 66 pacientes com periodontite crônica. Cada paciente foi submetido ao procedimento cirúrgico e foram reavaliados após 9 meses, na qual foi verificado a profundidade da bolsa, índice de placa e sangramento, nível de adesão clínica e por último o nível marginal da gengiva. Os resultados obtidos neste estudo evidenciaram um efeito benéfico da utilização do PRF combinado com membranas GTR. Desta forma, o PRF fornecia a distribuição de fatores de crescimento juntamente com GTR, servindo também como membrana de barreira fornecendo uma mistura regenerativa simples, alternativa, natural e de baixo custo. *Panda et al.*, concluiu com este estudo que a combinação PRF com GTR apresentava uma melhoria significativa nos parâmetros clínicos e radiológicos do que os locais tratados apenas com GTR.⁽⁴⁵⁾

Kumar et al. estudaram o efeito da fibrina rica em plaquetas (PRF) na dor pós-operatória, edema, trismo e cicatrização periodontal. Após o estudo concluiu que os casos

que utilizaram PRF exibiam menos dor, inchaço e trismo, em comparação com o grupo de controlo e também foi demonstrado um aumento cicatrização periodontal.⁽¹⁴⁾ *Desarda et al.*, descreveu dois casos clínicos com diagnóstico confirmado de GAgP. O tratamento de ambos os casos, foi realizado em duas etapas, primeiramente foi realizada uma raspagem radicular nos dentes com bolsa em conjunto com terapia química sistêmica. Na reavaliação as bolsas persistiram, sendo necessário uma intervenção cirúrgica com PRF. Este procedimento cirúrgico consistiu na realização inicial de técnica de *modified flap*, seguida da preparação e aplicação do PRF e, por último, suturas.⁽⁴⁶⁾

Após 4 meses de pós-operatório verificou-se uma redução da profundidade da bolsa, ausência de sinais de inflamação gengival e preenchimento de defeitos ósseos através de radiografias peri-apicais. Desta forma pode-se concluir que o PRF proporcionou um bom resultado clínico e radiográfico mesmo em pacientes com GAgP.⁽⁴⁶⁾

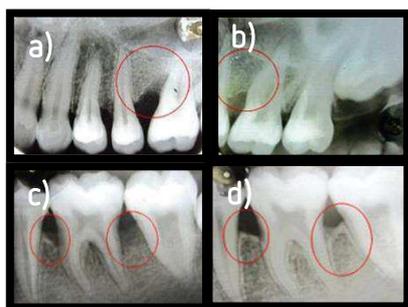


Figura 16 a) Caso 1; Reabsorção óssea angular entre o 25 e 26

Figura 16 b) Caso 1; Radiografia pós-operatória

Figura 16 c) Caso 2; Reabsorção óssea angular nos dentes 35,36,37

Figura 16 d) Caso 2; Radiografia pós-operatória (4 meses)

Endodontia Regenerativa:

Os procedimentos da endodontia regenerativa são definidos como procedimentos de base biológica, desenvolvidos para substituir estruturas danificadas, incluindo dentina e estruturas radiculares, bem como células do complexo pulpo-dentinário.⁽⁴⁷⁾

Em qualquer procedimento de regeneração dos tecidos, o crescimento e diferenciação celular estão relacionados com uma *scaffold*. Além disso, a diferenciação de células estaminais é controlada por moléculas da matriz extracelular. O PRF pode ser considerado como uma *scaffold* adequado para a endodontia regenerativa, dado que possui propriedades de promover a diferenciação dos tecidos, induzir a migração celular e posteriormente sofrer biodegradação.⁽⁴⁷⁾

Shivashankar et al. descreveu um caso, no qual foi utilizado a combinação entre o material de enxerto (PRF e hidroxiapatita (HA)) e uma membrana barreira no tratamento de uma lesão periapical extensa. Outro estudo clínico reportado pelos mesmos autores,

demonstrou resultados de sucesso no tratamento da revascularização da polpa necrótica, em dentes com o ápex aberto usando PRF. Foi obtido um aumento contínuo da espessura das paredes da dentina, alongamento radicular, regressão da lesão periapical e por último, encerramento do ápex. ⁽⁴⁷⁾

Num estudo similar ao anteriormente referido, efetuado por *Rudagi et al.*, também obtiveram uma boa cicatrização e apexificação, combinando o uso de MTA como barreira periapical e a membrana de PRF como matriz interna. ⁽⁴⁷⁾

Outro estudo realizado por, *Jayalakshmi et al.* apresentou evidências clinicamente significativas no tratamento de quistos periapicais e em tratamentos de defeitos periapicais, através da utilização conjunta do PRF com enxerto ósseo de fosfato β -tricálcico. ⁽⁴⁷⁾

Keswani et al. reportou o PRF como uma *scaffold* ideal na revascularização de dentes permanentes imaturos com polpa necrosada, pois dispõem de fatores de crescimento, que por sua vez vão melhorar a proliferação e diferenciação celular e atuar com matriz favorável a incorporação de tecidos. ⁽⁴⁷⁾

Em suma, o PRF apresenta inúmeras aplicações em endodontia regenerativa. É utilizado em extensas lesões periapicais após enucleação, como matriz de barreira apical para o encerramento do ápex, na revascularização de dentes imaturos com polpa necrosada, na reparação de perfurações da polpa, pulpotomia em dentes decíduos e como base para a regeneração da polpa dentária. ⁽⁴⁷⁾

Rejuvenescimento da pele:

A pele possui propriedades mecânicas, protetoras e restauradoras que sofrem um declínio com a idade, pois a exposição diária a fatores extrínsecos, como a luz ultravioleta (UV) e fumo de cigarro provocam um aumento do stress oxidativo, que conseqüentemente resulta em danos teciduais, devido a depleção de antioxidantes juntamente com o aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS). Desta forma, o envelhecimento da pele quer por fatores extrínsecos, quer intrínsecos irá induzir a degradação do colagénio e da rede de elastina na derme, que se manifesta clinicamente como xerose, perda elasticidade, atrofia, discromia e rugas. Visto isto, continua a ser um desafio o

desenvolvimento de um tratamento não- invasivo e seguro para reverter ou retardar estas alterações.⁽²⁹⁾

Recentemente, os fatores de crescimento e citocinas (GFs), tópicos e injetáveis têm surgido como uma modalidade terapêutica intrigante, que pode ser utilizada para fins estéticos e médicos, uma vez que os GFs controlam o crescimento celular, proliferação e a diferenciação através das vias de sinalização inter e intracelulares.⁽²⁹⁾ A associação dos GFs a proteínas de células estaminais secretadas por fibroblastos dérmicos humanos sob stress hipóxico podem promover a aceleração da cicatrização da pele após a repavimentação a laser.⁽²⁹⁾

Desta forma, quando ocorre uma lesão na pele, os GFs acumulam-se no local da lesão e interagem sinergicamente para iniciar e coordenar a cicatrização das feridas. Os GFs podem reverter os efeitos das colagenases, aumentando os níveis de colagénio e diminuindo a inflamação dos tecidos. Estudos realizados clinicamente, demonstraram que a aplicação injetável de GFs autólogos também poderia aumentar a síntese de colagénio dérmico e conseqüentemente, esse facto está associado à redução dos sinais de envelhecimento da pele, como por exemplo linhas finas e rugas.⁽²⁹⁾

GFs, tais como TGF- β e PDGF são libertados imediatamente pelas plaquetas no PRP e a sua quantificação após vários dias, mostrou uma redução significativa, por essa razão foi desenvolvida uma matriz de PRF, considerada uma variante do PRP. Esta variante apresentava como objetivo fornecer uma rede de fibrina que permitisse a fixação dos GFs após a injeção inicial, para produzir uma regeneração dos tecidos mais eficiente.⁽²⁹⁾

De acordo com o estudo efetuado por *Katz*, os pacientes demonstraram melhorias clínicas ao nível de volume, profundidade e textura após 3 a 6 meses da aplicação do PRFM. Outro estudo prospetivo realizado por *Sclafani* também evidenciou um feito positivo da aplicação de PRFM injetável na derme profunda ou na subderme, tendo-se verificado melhorias significativas nas dobras naso-labiais profundas dentro de 14 dias.⁽²⁹⁾

Conclusão

O PRF desenvolvido por Choukroun é um concentrado plaquetário de segunda geração, que requer apenas sangue do próprio paciente, eliminando assim o risco de infecção cruzada. Apresenta uma matriz de fibrina que incorpora leucócitos, plaquetas, fatores de crescimento e outras proteínas associadas com o processo de cicatrização, permitindo desta forma uma libertação lenta e sustentada de fatores de crescimento, podendo chegar a 28 dias, promovendo assim uma cicatrização mais eficaz. O seu protocolo de preparação é simples e económico, podendo ser utilizado isolado ou em combinação com enxertos ósseos.

Possui uma ampla versatilidade de aplicações nas áreas da medicina e da medicina dentária, com bons resultados comprovados em diversos estudos já publicados, apresentando também segurança na sua aplicação. Todavia, há estudos que não apresentaram melhorias significativas com o uso de PRF.

Em suma, é necessário conhecer mais sobre a sua biologia e eficiência a longo prazo, visto que é um assunto relativamente recente e com grande potencial para novas descobertas e aplicações.

Bibliografia

1. Agrawal AA. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World journal of clinical cases*. 2017 May 16;5(5):159-71. PubMed PMID: 28560233. Pubmed Central PMCID: 5434315.
2. Ehrenfest DD, Sammartino G, Shibli JA, Wang H-L, Zou D-R, Bernard J-P. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, or Platelet-Rich Fibrin-PRF): the international classification of the POSEIDO. *Poseido J*. 2013;1:17-28.
3. Ehrenfest DMD, Andia I, Zumstein MA, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, ligaments and tendons journal*. 2014;4(1):3.
4. Kumar RV, Shubhashini N. Platelet rich fibrin: a new paradigm in periodontal regeneration. *Cell and tissue banking*. 2013;14(3):453-63.
5. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, 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 endodontics*. 2006;101(3):e37-e44.
6. Mohanty S, Pathak H, Dabas J. Platelet rich fibrin: A new covering material for oral mucosal defects. *Journal of oral biology and craniofacial research*. 2014;4(2):144-6.
7. Michael T, Nicholas T, Dan H, Marco DC, David DE. JIACD Continuing Education Introducing Choukroun's Platelet Rich Fibrin (PRF) to the Reconstructive Surgery Milieu. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*. 2009.
8. Borie E, Oliví DG, Orsi IA, Garlet K, Weber B, Beltrán V, et al. Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(5):7922.
9. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ. Biological Components of Platelet Rich Fibrin: Growth Factor Release and Cellular Activity. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications: Biological Background and Clinical Indications, One*. 2017:15-31.
10. Rodak BF, Fritsma GA, Doig K. *Hematology: clinical principles and applications*: Elsevier Health Sciences; 2007.
11. Gonzalez ACdO, Costa TF, Andrade Zda, Medrado ARAP. Wound healing-A literature review. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2016;91(5):614-20.
12. Wu CL, Lee SS, Tsai CH, Lu KH, Zhao JH, Chang YC. Platelet-rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen-related protein expression of human osteoblasts. *Australian dental journal*. 2012;57(2):207-12.
13. Martínez CE, Smith PC, Palma Alvarado VA. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update. *Frontiers in physiology*. 2015;6:290.
14. Ozgul O, Senses F, Er N, Tekin U, Tuz HH, Alkan A, et al. Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: Randomized multicenter split-mouth clinical trial. *Head & face medicine*. 2015;11(1):37.
15. Arunachalam M, Pulikkotil SJ, Sonia N. Platelet Rich Fibrin in Periodontal Regeneration. *The open dentistry journal*. 2016;10:174.

16. Miron RJ, Bishara M, Choukroun J. Basics of Platelet-Rich Fibrin Therapy. *Dentistry today*. 2017;36(4):74-6.
17. Marrelli M, Tatullo M. Influence of PRF in the healing of bone and gingival tissues. *Clinical and histological evaluations*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(14):1958-62.
18. Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2013;24(4):1088-94.
19. Preeja C, Arun S. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. *The Saudi Journal for Dental Research*. 2014;5(2):117-22.
20. Öncü E, Bayram B, Kantarcı A, Gülsever S, Alaaddinoğlu E-E. Positive effect of platelet rich fibrin on osseointegration. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2016;21(5):e601.
21. Naik B, Karunakar P, Jayadev M, Marshal VR. Role of Platelet rich fibrin in wound healing: A critical review. *Journal of conservative dentistry: JCD*. 2013;16(4):284.
22. Giannini S, Cielo A, Bonanome L, Rastelli C, Derla C, Corpaci F, et al. Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(6):927-30.
23. Shah R, Thomas R, Mehta D. An Update on the Protocols and Biologic Actions of Platelet Rich Fibrin in Dentistry. *The European journal of prosthodontics and restorative dentistry*. 2017;25(2):64-72.
24. Ehrenfest DD, Kang B-S, Del Corso M, Nally M, Quirynen M, Wang H-L, et al. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors and fibrin architecture of a Leukocyte-and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) clot and membrane. Part 1: evaluation of the vibration shocks of 4 models of table centrifuges for L-PRF. *POSEIDO*. 2014;2(2):129-39.
25. Choukroun J, Miron RJ. Platelet Rich Fibrin: A Second-Generation Platelet Concentrate. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications: Biological Background and Clinical Indications, One*. 2006:1-14.
26. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clinical oral investigations*. 2017;21(8):2619-27.
27. Miron RJ, Pikos MA, Zhang Y, Fretwurst T. Guided Bone Regeneration with Platelet Rich Fibrin. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications*. 2017.
28. Gür ÖE, Ensari N, Boztepe OF. The advantages of platelet-rich fibrin membrane in the treatment of traumatic tympanic membrane perforations. *Acta oto-laryngologica*. 2017;137(1):44-6.
29. Fabi S, Sundaram H. The potential of topical and injectable growth factors and cytokines for skin rejuvenation. *Facial Plastic Surgery*. 2014;30(02):157-71.
30. Shah R, Shah H, Shetty O, Mistry G. A novel approach to treat peri implantitis with the help of PRF. *The Pan African Medical Journal*. 2017;27.
31. Öncü E, Alaaddinoglu EE. The effect of platelet-rich fibrin on implant stability. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2015;30(3).
32. Tajima N, Ohba S, Sawase T, Asahina I. Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2013;28(1).
33. Tanaka H, Toyoshima T, Atsuta I, Ayukawa Y, Sasaki M, Matsushita Y, et al. Additional effects of platelet-rich fibrin on bone regeneration in sinus augmentation with

- deproteinized bovine bone mineral: preliminary results. *Implant dentistry*. 2015;24(6):669-74.
34. Kanayama T, Horii K, Senga Y, Shibuya Y. Crestal approach to sinus floor elevation for atrophic maxilla using platelet-rich fibrin as the only grafting material: A 1-year prospective study. *Implant dentistry*. 2016;25(1):32-8.
35. Correia F, Almeida RF, Costa AL, Carvalho J, Felino A. Levantamento do seio maxilar pela técnica da janela lateral: tipos enxertos. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 2012;53(3):190-6.
36. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, et al. Regenerative potential of leucocyte-and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. *Journal of clinical periodontology*. 2017;44(2):225-34.
37. Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. *Journal of Cranio-maxillo-facial Surgery*. 2012;40(4):321-8.
38. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Ehrenfest DMD. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part I: a new grafting protocol. *Implant dentistry*. 2009;18(2):102-11.
39. Gasling V, Purcz N, Braesen J-H, Will M, Gierloff M, Behrens E, et al. Comparison of two different absorbable membranes for the coverage of lateral osteotomy sites in maxillary sinus augmentation: a preliminary study. *Journal of Cranio-maxillo-facial Surgery*. 2013;41(1):76-82.
40. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clinical oral investigations*. 2017;21(6):1913-27.
41. Alzahrani AA, Murriky A, Shafik S. Influence of platelet rich fibrin on post-extraction socket healing: A clinical and radiographic study. *The Saudi dental journal*. 2017;29(4):149-55.
42. Tatullo M, Marrelli M, Cassetta M, Pacifici A, Stefanelli LV, Scacco S, et al. Platelet Rich Fibrin (PRF) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones: clinical and histological evaluations. *International journal of medical sciences*. 2012;9(10):872.
43. Baslarli O, Tumer C, Ugur O, Vatankulu B. Evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2015;20(1):e111.
44. Varghese MP, Manuel S, LK SK. Potential for osseous regeneration of platelet-rich fibrin—A comparative study in mandibular third molar impaction sockets. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;75(7):1322-9.
45. Panda S, Sankari M, Satpathy A, Jayakumar D, Mozzati M, Mortellaro C, et al. Adjunctive effect of autologous platelet-rich fibrin to barrier membrane in the treatment of periodontal intrabony defects. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2016;27(3):691-6.
46. Desarda HM, Gurav AN, Gaikwad SP, Inamdar SP. Platelet rich fibrin: A new hope for regeneration in aggressive periodontitis patients: Report of two cases. *Indian Journal of Dental Research*. 2013;24(5):627.
47. Hotwani K, Sharma K. Platelet rich fibrin—a novel acumen into regenerative endodontic therapy. *Restorative dentistry & endodontics*. 2014;39(1):1-6.

**CAPÍTULO II | RELATÓRIO DAS ATIVIDADES DE ESTÁGIO
SUPERVISIONADAS**

1. ESTÁGIO EM CLÍNICA GERAL DENTÁRIA

O Estágio em Clínica Geral Dentária (ECGD) foi realizado na Clínica Filinto Baptista, no Instituto Universitário de Ciências da Saúde, em Gandra, no concelho de Paredes, num período de 5 horas semanais, às quintas-feiras das 19h00-24h00, entre 11 de setembro de 2017 a 15 de junho de 2018, perfazendo um total de 280 horas de trabalho.

Este estágio foi supervisionado pela Professora Doutora Filomena Salazar e pela Professora Doutora Cristina Coelho, onde foram aplicados os conhecimentos adquiridos no decorrer dos 5 anos de curso, proporcionando as aptidões médico-dentárias necessárias para o exercício da profissão.

Na seguinte tabela, encontra-se o registo dos atos clínicos realizadas ao longo do ECGD:

ATO CLÍNICO	OPERADORA	ASSISTENTE	TOTAL
DENTISTERIA	4	6	10
EXODONTIAS	5	3	8
PERIODONTOLOGIA	4	3	7
ENDODONTIA	2	2	4
OUTROS	1	0	1

2. ESTÁGIO EM CLÍNICA HOSPITALAR

O Estágio em Clínica Hospitalar (ECH) foi realizado no Hospital Nossa Senhora da Conceição, sediado em Valongo, no concelho de Valongo, num período de 3,5 horas semanais, às quartas-feiras das 14h00-17h30, entre 11 de setembro de 2017 a 15 de junho de 2018, perfazendo um total de 196 horas de trabalho.

Este estágio foi supervisionado pelo Mestre Luís Monteiro. A experiência de um atendimento clínico diverso, que só um ambiente hospitalar consegue proporcionar, tornou-se uma mais valia para a formação dos alunos. Pacientes polimedicados,

portadores de doenças sistémicas, com limitações cognitivas e/ou motoras, com patologias orais, portadores de doenças oncológicas, foram algumas das complexas realidades clínicas encontradas no dia a dia de trabalho, no ECH.

Na seguinte tabela, encontra-se o registo dos atos clínicos realizadas ao longo do ECH:

ATO CLÍNICO	OPERADORA	ASSISTENTE	TOTAL
DENTISTERIA	43	37	80
EXODONTIAS	19	23	42
PERIODONTOLOGIA	12	15	27
ENDODONTIA	0	2	2
OUTROS	3	10	13

3. ESTÁGIO SAÚDE ORAL E COMUNITÁRIA

A unidade curricular de Estágio de Saúde Oral e Comunitária (ESOC) contou com uma carga horária semanal de 3.5 horas, compreendidas entre as 09h00-12h30 de terça-feira, com um total de 196 horas de duração, com a supervisão do Professor Doutor Paulo Rompante.

Numa primeira fase do estágio, foi realizado um plano de atividades, que visava a motivação para a higiene oral, a definição do conceito de saúde oral e o esclarecimento de dúvidas acerca das doenças e problemas inerentes à cavidade oral. Estes objetivos seriam alcançados através de sessões de esclarecimento junto dos grupos abrangidos pelo Programa Nacional de Promoção de Saúde Oral (PNPSO).

Numa segunda fase do Estágio em Saúde Oral e Comunitária começou-se a implementar o PNPSO junto das crianças inseridas no ensino pré-escolar e primeiro ciclo do ensino básico, da Escola Básica de Cabeda, integrada no Agrupamento de Escolas de Alfena, no concelho de Valongo.

Para além das atividades inseridas no PNPSO, realizou-se um levantamento de dados epidemiológicos recorrendo a inquéritos fornecidos pela OMS num total de 178 crianças, com idades compreendidas entre os 3 e 12 anos.

Na tabela encontram-se as atividades realizadas ao longo deste estágio:

MÊS	DIA	LOCALIZAÇÃO	ATIVIDADE
JANEIRO	30	EB1 CABEDA	-Aprovação do cronograma -Verificar condições para realizar a escovagem dentária
FEVEREIRO	6	EB1 CABEDA	REALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES -Apresentação do cartaz sobre o método de escovagem.
	13	PAUSA LETIVA	CARNAVAL
	20	EB1 CABEDA	REALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES -Apresentação do cartaz sobre mudanças na dentição.
	27		-Implementação e acompanhamento da escovagem dentária em ambiente escolar. -Levantamento de dados epidemiológicos. (26 alunos)
MARÇO	6	EB1 CABEDA	REALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES -Apresentação do cartaz sobre mudanças na dentição.

	13		REALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES -Apresentação do cartaz sobre o método de escovagem.

MARÇO	20	EB1 CABEDA	<ul style="list-style-type: none"> -Implementação e acompanhamento da escovagem dentária em ambiente escolar. -Levantamento de dados epidemiológicos. <p style="text-align: right;">(20 alunos)</p>
	26	IUCS	FÉRIAS DA PÁSCOA
ABRIL	6	IUCS	FÉRIAS DA PÁSCOA
	10	EB1 CABEDA	<p style="text-align: center;">REALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES</p> <ul style="list-style-type: none"> -Ensinar a forma correta de utilizar o fio dentário.
	17		<ul style="list-style-type: none"> -Apresentação do cartaz sobre mudanças na dentição.
	24		<ul style="list-style-type: none"> -Implementação e acompanhamento da escovagem dentária em ambiente escolar. - Ensinar a forma correta de utilizar o fio dentário. (20 alunos)
MAIO	1	PAUSA LETIVA	FERIADO
	6		QUEIMA DAS FITAS
	15	EB1 CABEDA	<p style="text-align: center;">REALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES</p> <ul style="list-style-type: none"> -Motivação a Higiene oral -Acompanhamento da escovagem dentaria em ambiente escolar
	22	EB1 CABEDA	<ul style="list-style-type: none"> -Motivação a Higiene oral -Motivação a higiene oral -Acompanhamento da escovagem dentaria em ambiente escolar
	29		<ul style="list-style-type: none"> -Motivação a Higiene oral -Acompanhamento da escovagem dentária em ambiente escolar.

