

Aplicações clínicas da fibrina rica em plaquetas em cirurgia oral

Robin Jacques Lucien René Picot

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 14 de setembro de 2021

Robin Jacques Lucien René Picot

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Aplicações clínicas da fibrina rica em plaquetas em cirurgia oral

Trabalho realizado sob a Orientação de Professor Doutor Marco André Martins

Declaração de Integridade

Eu, Robin Picot, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo 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.



 **EVENTOS
CIENTÍFICOS
IUCS** **JORNADAS
CIENTÍFICAS
AEIUCS** **XXIX
JORNADAS CIENTÍFICAS
DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS**

DIPLOMA

O Presidente das XXIX Jornadas Científicas de Ciências Dentárias certifica que:
Robin P, 1 Morel-Dorion T., Rodrigues J, Fontes J.
apresentaram um trabalho científico sob a forma de poster intitulado, “Elevação do seio maxilar e platelet rich-fibrin (PRF): o estado da arte.” no âmbito das XXIX Jornadas subordinadas ao tema “Abordagens multidisciplinares da Medicina Dentária”, que decorreram nos dias 14 e 15 de maio de 2021.



PROF. DOUTOR JOAQUIM MOREIRA
PRESIDENTE DAS XXIX JORNADAS CIENTÍFICAS DE CIÊNCIAS DENTÁRIAS

 **CESPU**  **CESPU**
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  **AEIUCS**
ASSOCIAÇÃO EDUCATIVA
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  **NMD AEIUCS**
NÚCLEO MEDICINA DENTÁRIA IUCS

Agradecimentos

À instituição, CESPU, o que me permitiu completar o meu curso e me forneceu todas as estruturas para aprender nas melhores condições.

Ao Portugal, que me recebeu de braços abertos e me permitiu descobrir pessoas maravilhosas e atenciosas.

A todos os professores, que me ensinaram tantas coisas, fizeram-me descobrir um dos trabalhos mais extraordinários do mundo e que me revelaram uma verdadeira paixão pela profissão de médico dentista.

Ao Professor Marco André Martins, que me permitiu escrever a minha tese e que está presente para me apoiar nesta fase da minha vida.

À mes parents et ma sœur, qui ont tout fait pour mon bonheur et pour ma réussite, je ne leur serai jamais assez reconnaissant de tout ce qu'ils ont fait pour moi et m'ont permis d'être la personne que je suis aujourd'hui.

À minha namorada, Marine, qui m'a épaulé ces dernières années au quotidien et qui m'a toujours tiré vers le haut pour ma vie personnelle et professionnelle.

Ao meu binómio, Tanguy, avec qui j'ai passé tant de bon moment et qui m'a appuyé et supportés durant ces cinq dernières années.

A mes amis et ma famille, qui ont toujours été à l'écoute et qui m'ont toujours soutenu dans mes projets.

Resumo

O PRF é um material cada vez mais utilizado em cirurgia oral, especialmente para enxerto alveolar pós-extracção, aumento ósseo em implantologia, periodontologia, cirurgia do seio maxilar, entre outros. Desde 1998, o conceito de concentrado de plaquetas e factores de crescimento tem evoluído graças a Choukroun.

O PRF (Platelet Rich-Fibrin) é um biomaterial preparado a partir da colheita de sangue do próprio paciente, sendo centrifugado sem adição de anticoagulantes constituído à base de fibrina. As propriedades combinadas de fibrina, plaquetas, leucócitos, factores de crescimento e citocinas, tornam o PRF um biomaterial com elevado potencial de regeneração óssea e de tecidos moles. Estudos também demonstram efeitos favoráveis na cicatrização de tecidos moles e duros, com a utilização do PRF.

Assim, nesta revisão, vamos estudar a eficácia clínica da PRF para diferentes técnicas de cirurgia oral.

Os resultados mostram disparidades entre as diferentes técnicas utilizadas, mas parece que o PRF tem uma eficácia real para a cicatrização dos tecidos moles e fomenta a regeneração óssea. Os resultados positivos obtidos devem ser qualificados de acordo com a técnica e o tipo de PRF utilizado, no entanto, a PRF provou ser uma técnica eficaz, pois não só é um processo simples e fácil de gerir, como é completamente autólogo.

Palavras Chave : PRF ; cirurgia oral; exodontia; elevação do seio maxilar; implantologia; periodontologia; cirurgia periapical.

Abstract

PRF is a material increasingly used in oral surgery, especially for post-extraction alveolar grafting, bone augmentation in implantology, periodontology, maxillary sinus surgery, among others. Since 1998, the concept of platelet concentrate and growth factors has evolved thanks to Choukroun.

PRF (Platelet Rich-Fibrin) is a biomaterial prepared from the collection of the patient's own blood, which is centrifuged without the addition of anticoagulants and is made of fibrin. The combined properties of fibrin, platelets, leucocytes, growth factors and cytokines make PRF a biomaterial with high potential for bone and soft tissue regeneration. Studies also show favourable effects on soft and hard tissue healing with the use of PRP.

Thus, in this review we will study the clinical efficacy of PRF for different oral surgery techniques.

The results show disparities between the different techniques used, but it seems that PRF has a real efficacy for soft tissue healing and bone regeneration. The positive results obtained must be qualified according to the technique and the type of PRF used, however, PRF has proven to be an effective technique as it is not only a simple and easy to manage process, but it is completely autologous

Keywords: PRF ; oral surgery; teeth extraction; sinus lift; implantology; periodontology; periapical surgery.

Índice geral

Titulo : Aplicações clinicas da fibrina rica em plaquetas em cirurgia oral

I)	Introdução.....	1
II)	Objetivos.....	2
III)	Material e métodos.....	2
IV)	Desenvolvimento e resultados.....	5
	A) O que é o PRF ?.....	5
	1. Definições.....	5
	2. Protocolo.....	6
	B) O PRF em cirurgia oral.....	7
	1. Exodontia.....	7
	i. Generalidade.....	7
	ii. Exodontia terceiro molar.....	9
	2. Elevação de seio maxilar e implantologia.....	10
	i. Elevação do seio maxilar.....	10
	ii. Implantologia	12
	3. Periodontologia	12
	4. Cirurgia periapical.....	14
	5. Lesões orais.....	15
V)	Disucssão.....	15
VI)	Conclusão.....	16
VII)	Refêrencias bibliográficas.....	17
VIII)	Anexos.....	21

Índice de figuras e tabelas

Figura 1. Processo de seleção dos artigos para essa revisão

Figura 2. (A) Cicatrização do tecido mole. com a aplicação de fibrina rica em plaquetas. (B) Cicatrização dos tecidos moles sem fibrina rica em plaquetas no 3º, 7º e 14º dia, respectivamente

Figura 3. (a) Reflexão da aba mucoperiosteal na área impactada do terceiro molar direito da mandíbula. (b) Sítio cirúrgico após extracção e desbridamento do encaixe. (c) Tomada de extracção do terceiro molar mandibular preenchida com dois coágulos L-PRF.

Figura 4. Radiografia pré-operatória do seio maxilar direito

Figura 5. Radiografia pós-operatória do seio maxilar direito

Figura 6. Grupo PRF (a) Baseline (b) Incisão (c) Sutura (d) Pós-operatório 12 meses. (Imagem utilizada com permissão do Professor Cakar,G.)

Tabela 1. Exodontia 3º molar

Tabela 2. Periodontologia

Tabela 3. Implantologia e elevação do seio maxilar

Tabela 4. Exodontia

Tabela 5. Lesões orais e cirurgia periapical

Liste de abreviaturas, siglas e acrónimos

A-PRF – advanced PRF

CAF – flap coronário avançado

CAL - perda de aderência

CBCT – Cone beam computed tomography

CRC - cobertura radicular completa

CTG – transplante combinado de tecido conjuntivo

EGF - Fator de crescimento epidérmico

GT - espessura gengival

IGF - Fator de crescimento semelhante à insulina

i-PRF – PRF injetável

KT - tecido queratinizado

LC – largura da crista

MDOB – osso bovino mineral desproteínizado

MG - margem gengival

MN – Microneedling

M-MIST – técnica cirúrgica minimamente invasiva modificada

PC – Concentrado de plaquetas

PCA - posição da crista alvéola

PDGF – Fator de crescimento derivado de plaquetas

PRF – Fibrina Rica em Plaquetas

PRGF - Fator de crescimento rico em plaquetas

PRP - Plasma Rica em Plaquetas

PS - profundidade de sondagem

QSI – quociente de estabilidade dos implantes

RC - cobertura radicular média

RH - altura de recessão



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

rpm – volta por minuto

RW - largura de recessão

SFE – elevação do seio maxilar

TGF - Fator de crescimento transformador

VAS – escala visual da dor

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

%CO - crescimento ósseo linear e preenchimento ósseo

I) Introdução

Num mundo onde tudo está a tornar-se cada vez mais rápido e onde as capacidades humanas são levadas ao seu máximo, a investigação sobre o corpo humano nunca foi tão desenvolvida como é hoje. Um dos grandes desafios das últimas décadas é a rapidez na cicatrização e reparação de lesões.

Já nos anos 50, Kingsley utilizava o termo Plasma Platelet-Rich (PRP) para descrever um concentrado de trombócitos utilizado para doentes com trombocitopenia. Os hematologistas começaram a utilizar amplamente o termo nos anos 70.¹ A aplicação de fibrina (de um concentrado de fibrinogénio e factor XIII) sobre a regeneração das fibras nervosas humanas foi demonstrada por Matras em 1972. A fibrina é naturalmente capaz de suportar o processo de hemostasia. Após a cirurgia, obtém-se uma aderência próxima entre o biomaterial de fibrina aplicado e a superfície da ferida. Assim, o controlo de hemorragias é alcançado e o processo de cura é otimizado.²

Em 1998, a primeira geração nasceu do primeiro relatório clínico em medicina dentária de Marx, cujo o principal objectivo era confirmar a concentração de plaquetas e os seus factores de crescimento nas preparações de PRP, como indicado pela avaliação teórica. Simultaneamente, o protocolo de preparação de um ensaio clínico em dupla ocultação, para amostras de pequena escala foi otimizado. Para amostras de grande escala, foram desenvolvidos, introduzidos e utilizados no ambiente clínico vários dispositivos automáticos de preparação de PRP (máquinas e kits).³ Marx mostrou que os enxertos ósseos cresceram mais (74% vs. 55% no grupo de controlo) quando infundidos com uma solução plaquetária *superconcentrada*.¹

Simultaneamente, Choukroun, desenvolveu outra forma de concentrado de plaquetas (PC) em França que foi designada por Platelet-Rich Fibrin (PRF), com base na forte polimerização em gel de fibrina encontrada nesta preparação. Foi descrito como um concentrado de plaquetas de "segunda geração" porque era claramente diferente de outros PRPs. Este foi um passo importante na evolução da terminologia.⁴

Enquanto o PRP requer a adição de anticoagulante e duas centrifugações, o PRF é um concentrado fisiológico obtido sem qualquer adição ou manipulação e requer uma única centrifugação. Esta fibrina contém todas as células imunitárias circulantes e todas as moléculas de plasma altamente antigénicas. As membranas PRF são, portanto, completamente específicas do dador e não poderiam ser um tecido de enxerto alogénico.⁵

As citocinas conhecidas e factores de crescimento em PRF incluem a interleucina 1b (IL-1b), IL-4, factor de necrose tumoral α , factores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF) α e β , factor de crescimento transformador beta (TGF- β 1), factor de crescimento semelhante à insulina 1 e factor de crescimento endotelial vascular (VEGF). O TGF- β 1, PDGF-AB, e VEGF são libertados da PRF nas maiores quantidades, o que promove a migração, proliferação e diferenciação celular.^{1,5}

Devido à presença destes factores, o PRF parece ser uma ajuda importante para a cicatrização e a regeneração óssea. Os primeiros estudos, em particular os realizados por Choukroun no campo da implantologia, mostraram resultados promissores em termos de regeneração óssea rápida.⁶ Os vários estudos levam-nos a crer que o PRF também seria eficaz em termos de dor e cicatrização dos tecidos moles em casos de exodontia, enxerto ósseo, enxerto gengival, elevação dos seios, etc.^{1,5,6}

I) Objetivos

O objetivo desta revisão é compreender o papel da PRF em diferentes técnicas de cirurgia oral, compreender o estado da arte do PRF para cada técnica e as suas perspectivas futuras.

II) Materiais e métodos

Este tipo de revisão é utilizado como forma de obter, a partir de evidências, informações que contribuam com tomadas de decisão nas ciências da saúde. Tem de ser conduzida de acordo com uma rigorosa metodologia e possível de ser reproduzida por outros pesquisadores.

A revisão sistemática integrativa tem origem na integração de opiniões, conceitos ou ideias provenientes das pesquisas utilizadas no método, ponto este que evidencia o potencial para se construir a ciência. Por ser um método criterioso e de natureza ampla viabiliza a capacidade de sistematização do conhecimento científico e de forma que o pesquisador se aproxime da problemática que deseja apreciar, traçando um panorama sobre sua produção científica para conhecer a evolução do tema ao longo do tempo e, com isso, visualizar possíveis oportunidades de pesquisa.

A pesquisa foi realizada na PUBMED. Os artigos utilizados para a análise de dados e resultados foram seleccionados apenas a partir de ensaios clínicos, ensaios controlados

randomizados ou *cases reports*. Outros artigos relevantes, tais como revisões sistemáticas ou meta-análises, foram utilizados para ajudar na definições de alguns princípios e na análise dos dados na discussão. Pesquisa PUBMED: (((oral surgery) OR (teeth extraction)) OR (sinus lift)) OR (implant)) OR (periodontal disease)) OR (periapical surgery)) OR (oral lesions))) AND (PRF).

Critérios de inclusão:

- Idioma inglês;
- Data de publicação (entre 2015 e 2021) e que promovessem relação entre o uso de PRF e qualquer técnica de cirurgia oral;
- Foram analisados títulos e resumos de ensaio clínico, ensaio controlado randomizado e *cases reports*.

Critérios de exclusão:

- Foram excluídas revisões sistemáticas e meta-análises;
- Artigos sem resumo;
- Artigos sem ser em inglês;
- Artigos onde a análise do PRF não é o objetivo principal;
- Técnicas não cirúrgicas.

A ferramenta Mendeley foi utilizado para classificar os artigos. Dessa forma, os artigos selecionados no final, foram avaliados individualmente e integralmente para chegar à compilação final de artigos utilizados neste estudo.

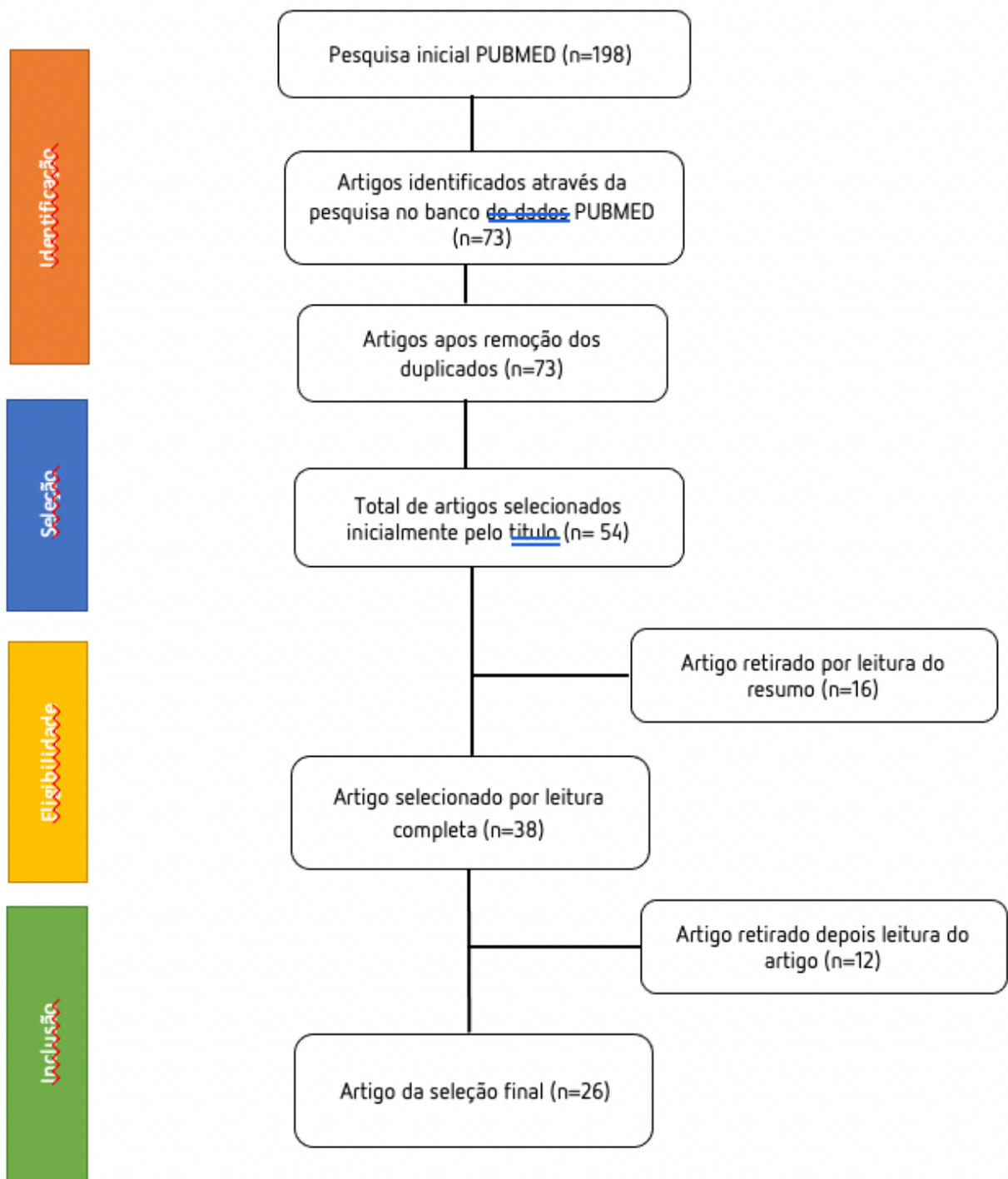


Figura 1. Processo de seleção dos artigos para essa revisão

II) Desenvolvimento/Resultados

A) O que é PRF?

1. Definições

As plaquetas são entregues por megacariócitos na medula óssea. O seu tamanho é de cerca de 2-3 micrómetros de diâmetro. A principal função das plaquetas é a prevenção de hemorragias excessivas e a reparação das paredes dos vasos sanguíneos após lesões. As plaquetas são ativadas como resultado do seu contacto com o colagénio revelado após terem danificado o endotélio vascular. As plaquetas são responsáveis pela primeira fase da coagulação do sangue, que inclui a aderência, activação e agregação das plaquetas.²

O PRF é uma concentração autóloga de factores de crescimento derivados inteiramente do próprio sangue do paciente, centrifugado a concentrações *super-naturais*.⁷

Os factores de crescimento mais importantes incluem PDGF, TGF-beta, VEGF, factor de crescimento epidérmico (EGF), factor de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1). Têm geralmente efeitos multifuncionais e o resultado da sua acção depende da sua proporção e distribuição de receptores de factores de crescimento na superfície celular. Os concentrados de plaquetas melhoram as condições para a regeneração dos tecidos, aumentando o nível local dos factores de crescimento e as suas propriedades terapêuticas.²

Por volta da mesma altura, Anitua et al. formularam um segundo concentrado de plaquetas que utilizava anticoagulantes, chamado factor de crescimento rico em plaquetas (PRGF). Apesar disso, vários factores têm demonstrado limitar a utilização do PRP e do PRGF.⁶ A sua preparação requer a utilização adicional de trombina bovina ou CaCl₂, para além dos factores de coagulação. Além disso, a preparação deve ser centrifugada em duas etapas separadas para aumentar a concentração de plaquetas sem incorporar leucócitos (por vezes requerendo 1 hora). Foi também relatado que a natureza líquida do PRP também complica o seu manuseamento e reduz a sua potencial aplicação, uma vez que deve ser utilizado em combinação com outros biomateriais. Finalmente, o potencial de regeneração óssea clínica do PRP é limitado por uma libertação muito curta do perfil do factor de crescimento. Todas estas limitações conduziram ao aparecimento de um concentrado de plaquetas de segunda geração chamado PRF feito a partir de fontes 100% autólogas.⁶

Para obtenção de PRF, o sangue é colocado em tubos plásticos revestidos de gel de sílica sem adição de anticoagulantes ou outras substâncias, tais como trombina bovina, cloreto de cálcio ou outros ativadores, utilizando um método simples.²

2. Protocolo

Actualmente, o protocolo de Choukroun é o mais utilizado na prática clínica. Uma centrífuga de ângulo fixo foi especialmente concebida para este fim com parâmetros pré-registados para os diferentes tipos de PRF.⁸ Deve-se notar que estes parâmetros são 1300 rotações por minuto (rpm) para A-PRF e 8min as 700rpm para i-PRF.

O equipamento necessário para a preparação de membranas PRF é constituído por uma caixa PRF. A caixa PRF permite a produção de membranas que são sempre hidratadas e de espessura constante, mas também permite a recuperação do exsudado rico em proteínas. Também é possível produzir "plugs" PRF. As tesouras PRF facilitam a separação do coágulo de fibrina dos glóbulos vermelhos e o corte das membranas em pequenos fragmentos.¹⁰⁻¹³ A pinça PRF é utilizada para remover e manipular as membranas. O PRF Mini Tray é utilizado para preparar membranas, separar o coágulo de fibrina dos glóbulos vermelhos, dobrar as membranas e fazer punções. O recipiente PRF é utilizado para misturar as membranas cortadas com biomateriais. Também pode ser utilizado para corte. A espátula PRF pode ser utilizada no seio para recuperar a membrana PRF (sempre) dobrada duas vezes e deslizá-la facilmente para dentro do seio no local desejado. Inserir a extremidade pontiaguda da espátula na janela do seio e deslizar a membrana PRF sobre a membrana Schneider. O mesmo procedimento é utilizado para uma membrana de colagénio. Esta mesma espátula permite que as membranas PRF sejam facilmente posicionadas em qualquer lugar, usando o lado plano como um servidor de bolos. Deslizar a membrana PRF sobre a espátula e colocá-la sobre a área cirúrgica desejada. O pequeno compactador é utilizado para compactar e embalar os materiais de enchimento ósseo nos locais receptores (tomadas, seios nasais, implantes de goshawk). A colher grande é utilizada para compactar e embalar os materiais de enchimento ósseo nos locais receptores (alvéolos, seios nasais, implantes de ogivas). A colher dupla é utilizada para recolher e manipular os materiais de enchimento ósseo nos locais receptores (alvéolos, seios nasais, implantes ogivais).⁹⁻¹³

Antes de manusear o PRF é necessário tirar sangue do paciente para centrifugar o sangue. É recolhido em tubos de 10ml para A-PRF e tubos de 9ml para i-PRF. A amostra de sangue pode ser colhida por qualquer profissional de saúde qualificado. A amostra de sangue deve ser colhida o mais rapidamente possível. Isto é essencial para a qualidade do coágulo do PRF.¹⁵

Sem um anticoagulante no tubo, o sangue começa a coagular após 1 ou 2 minutos. Durante este tempo, o sangue coagula gradualmente e torna-se difícil separar os elementos.¹³

Após a centrifugação, a membrana A-PRF deve ser preparada na caixa PRF para obter membranas de espessura constante e ainda hidratadas. A caixa permite mantê-los intactos durante 2 ou 3 horas (sem desidratação), recuperar o exsudado (no BoX) (rico em proteínas), produzir "plugs" de PRF, para o enchimento da extracção da célula (nos cilindros brancos, com o pistão). Existem de facto buracos especiais na caixa para fazer tampões para as extracções.⁹

A i-PRF não requer qualquer preparação, mas tem de ser tomada com uma seringa. A i-PRF pode então ser injectada no tecido mole e no enxerto ósseo, no seio, (após enchimento), para coagular os biomateriais antes da aplicação.^{8,10}

B) O PRF em cirurgia oral

1. Exodontia

i. Generalidade (Tabela 4)

A preservação do osso alveolar e a cicatrização adequada dos tecidos moles após a exodontia tem sido sempre um desafio na cirurgia oral e os estudos sobre diferentes materiais estão a tornar-se cada vez mais numerosos. O PRF está portanto logicamente entre os materiais que consideramos utilizar durante as exodontia, tanto pelo seu carácter estimulante da regeneração óssea, como pelos seus fatores de coagulação que auxiliam a cicatrização dos tecidos moles.

A vasta gama de estudos sobre a aplicação de PRF após a exodontia permite-nos ver a utilidade deste procedimento e compará-lo com outras técnicas.

Segundo *Temmerman, A. et al.*¹¹ (2016) que, no seu estudo sobre regeneração vertical, horizontal, dolorosa e pós-operatória dos ossos, comparou o preenchimento alveolar usando L-PRF num grupo e num grupo de controlo usando a cicatrização natural com coagulação do sangue. Uma diferença significativa poderia ser demonstrada ao estudar a dimensão vertical no lado vestibular, onde a altura alveolar média era de -1,5mm para o grupo de controlo, era de 0,5mm para o grupo L-PRF ($p=0,0002$). As diferenças médias na largura da crista (LC) entre a linha de base e após três meses de cura foram medidas a três níveis abaixo da crista (LC-1 mm, LC-3 mm e LC- 5 mm) nas superfícies vestibular e lingual. No lado lingual apenas foi encontrada uma diferença significativa em LC-1mm ($p= 0,009$). No lado vestibular foi observada uma diferença significativa em LC-1mm ($p=0,005$) e LC-3mm ($p=0,03$). Sem ter em conta as deiscências, a diferença significativa está presente em todos os três locais medidos. A dor pós-operatória é significativamente menor entre os primeiros 3,4 a 5

dias, utilizando a escala de dor visual (VAS). O preenchimento ósseo da tomada após 3 meses foi de 94,7% para o grupo PRF enquanto que no grupo de controlo foi de 63,3% ($p=0,004$).

O estudo de *Srinivas, B. et al.*¹⁶ (2018) confirma os resultados anteriores relativos à densidade óssea comparando o efeito do PRF com um grupo de controlo. A cicatrização da ferida foi avaliada usando o índice Landry, Turnbull e Howley, e foi dada uma pontuação numa escala de 1 a 5, com 1 indicando uma cura muito fraca e 5 indicando uma cura excelente. Após uma semana, foi observada uma diferença significativa entre o grupo PRF e o grupo de controlo utilizando o índice de cura (HI): 24 pacientes sobre 30 atingiram uma pontuação de 4 no grupo PRF, enquanto 22 pacientes atingiram uma pontuação de 3 no grupo de controlo.

O estudo de *Serafini, G et al.*¹⁷ (2020) confirma os resultados de estudos anteriores e aborda a questão da colocação planeada de implantes. O osso trabecular foi formado no local do enxerto. A cicatrização fisiológica do local pós-extração foi respeitada. O tecido ósseo com osteócitos era de 41,8%, enquanto a parte restante era composta por tecido conjuntivo.

Outras investigações estudaram a eficácia de diferentes tipos de PRF, tais como o estudo de *Caymaz, M., & Uyanik, L.*¹⁰ (2019) que comparou A-PRF com L-PRF. Os resultados mostraram uma diferença significativa entre os dois materiais para dor pós-operatória e a quantidade de analgésicos tomados após a cirurgia aos 2 e 3 dias de pós-operatório. De facto, para o grupo A-PRF aos dois e três dias, a quantidade média de analgésicos tomados foi respetivamente 1,41 e 0,85 comprimidos, enquanto no grupo L-PRF foi de 2,44 e 1,48. Em relação a outros dados como o trismo, inflamação e duração da operação, não foi observada qualquer diferença significativa.

O estudo de *De Angelis, P et al.*¹² (2019) investiga o efeito do PRF adicionado ao osso do xenoenxerto (Bio-Oss Collagen; Geistlich *Pharma AG*). Neste estudo são formados três grupos, um grupo L-PRF isolado, um outro xenoenxerto isolado e um L-PRF + xenoenxerto. O grupo do xenoenxerto ósseo tinha taxas de dor mais elevadas na escala VAS. A cicatrização nos grupos L-PRF e L-PRF + xenoenxerto, tem uma tendência de maior cicatrização em ambos os grupos em comparação com o grupo do xenoenxerto ósseo. O grupo L-PRF teve uma reabsorção de largura horizontal significativamente maior. O grupo L-PRF + xenoenxerto ósseo teve menos reabsorção de largura do que o grupo do xenoenxerto ósseo. O grupo L-PRF teve significativamente mais reabsorção vertical nos lados vestibular e lingual/palatal; o grupo L-PRF + xenoenxerto ósseo teve menos reabsorção vertical nos lados vestibular e lingual/palatal. Foi observada uma diferença significativa na espessura dos tecidos moles apenas no grupo L-PRF, tendo os pacientes deste grupo maior espessura.

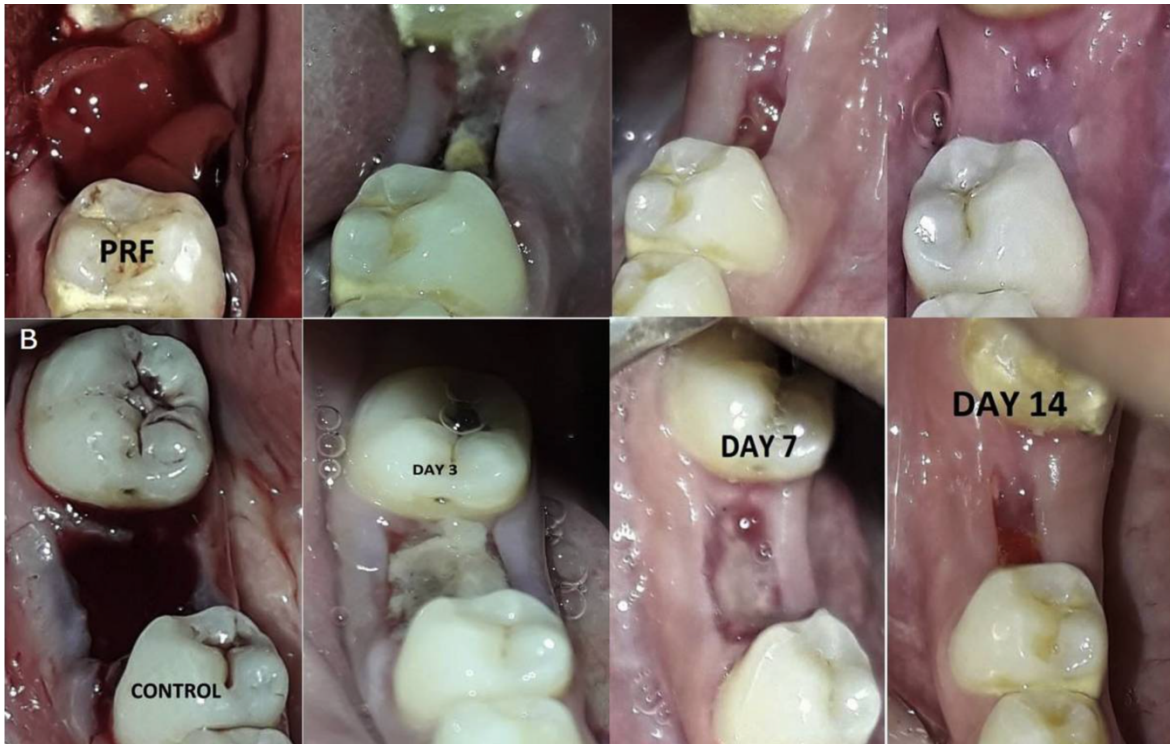


Figura 2. (A) Cura do tecido mole. com a aplicação de fibrina rica em plaquetas. (B) Cura dos tecidos moles sem fibrina rica em plaquetas no 3º, 7º e 14º dia, respectivamente. (Imagem utilizada com permissão do Professor Sharma, A.)

ii. Terceiro molar (Tabela 1)

Foram realizados numerosos estudos sobre extrações de terceiros molares, nomeadamente para poder realizar estudos comparativos sobre o mesmo indivíduo. De facto, a extração bilateral de terceiros molares permite aplicar dois tratamentos no mesmo paciente e, portanto, não ter factores extrínsecos envolvidos. No caso dos estudos seleccionados, o PRF é aplicado de um lado enquanto o outro lado é referido como o grupo de controlo, sem aplicação de qualquer material.

No estudo *de Daugela, P et al.*¹³ (2018) o grupo de controlo encontrou 4 casos de osteíte alveolar (AO) 13,3% enquanto que o grupo L-PRF não encontrou nenhum. Relativamente ao índice de cicatrização, foi observada uma diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,001$) dando uma pontuação mais favorável e velocidade ao grupo L-PRF. A primeira semana pós-operatória também mostrou resultados significativamente melhores para a redução da dor no grupo L-PRF utilizando o VAS ($p=0,001$). Os resultados também mostraram uma redução da inflamação no grupo L-PRF no primeiro ($p=0,035$) e terceiro ($p=0,023$) dias de pós-operatório.

O estudo de *Varghese, M. P et al.*¹⁸ (2017) complementa os resultados do estudo anterior ao investigar radiologicamente a densidade óssea após 1, 4 e 16 semanas. O valor médio da percentagem de preenchimento ósseo foi significativamente mais elevado para os pacientes da categoria PRF ($p=0,001$). O índice de cicatrização observado no grupo PRF foi significativamente melhor do que no grupo de controlo.

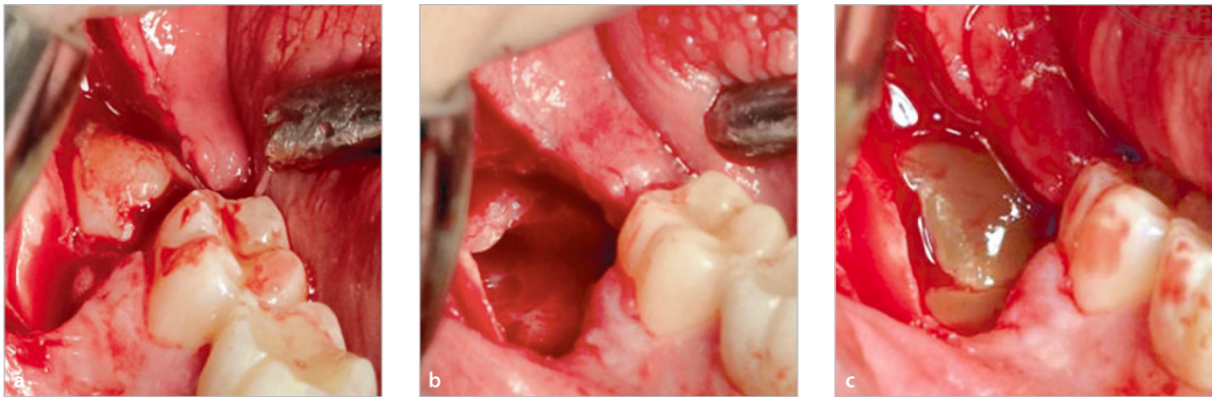


Figura 3. (a) Reflexão da aba mucoperiosteal na área impactada do terceiro molar direito da mandíbula. (b) Sítio cirúrgico após extracção e desbridamento do encaixe. (c) Tomada de extracção do terceiro molar mandibular preenchida com dois coágulos L-PRF. (Imagem utilizada com permissão do Professor Daugela, P.)

Foram encontrados resultados semelhantes no estudo de *Sharma, A et al.*¹⁹ (2020) no que diz respeito à cicatrização dos tecidos moles, enquanto foram observados resultados melhores mas não significativamente diferentes no que diz respeito à densidade óssea radiográfica.

O estudo de *Torul, D. et al.*⁹ (2020) que investiga o efeito de A-PRF, bem como o estudo de *Gülşen, U., & Şentürk, M. F.*²⁰ (2017) que utiliza PRF não encontrou qualquer diferença significativa em relação à presença de edema, inflamação e trismo ($p>0.05$).

2. Elevação do seio maxilar e implantologia (Tabela 3)

i. Elevação de seio maxilar

Foram realizados diferentes estudos, primeiro utilizando apenas o PRF, depois comparando-o com biomateriais e depois combinando-o com estes biomateriais.

No estudo de *Molemans, B. et al.*²¹ (2019) o aumento vertical médio de osso foi de $3,4 \pm 1,2$ mm e $5,4 \pm 1,5$ mm para a técnica de elevação do seio (SFE) transalveolar e SFE lateral, respetivamente. O

nível do novo assoalho do seio estava em conformidade com o ápice do implante em todos os casos, e a altura do osso peri-implantar da crista era estável.

Isto levanta a questão de saber se o PRF tem maior utilidade do que os biomateriais já em uso. *Kempraj, J. et al.*²² (2020) mostra que a média e o desvio padrão do aumento da altura e densidade óssea no grupo Bio-Oss são significativamente mais elevados do que no grupo PRF. Há um aumento na densidade óssea tanto no grupo PRF (704,82 unidades Hounsfield) como no grupo Bio-Oss (1107,18 unidades Hounsfield), mas é maior no grupo Bio-Oss ($p < 0,001$). Quanto à altura óssea, no grupo PRF o ganho médio foi de 6,545 mm enquanto que no grupo Bio-Oss foi de 12,636 ($p < 0,001$).

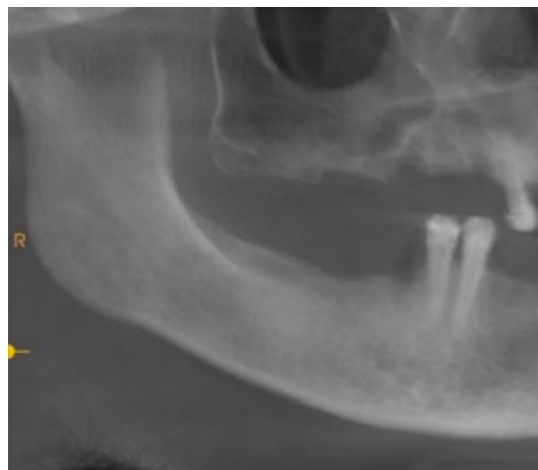


Figura 4. Radiografia pré-operatória do seio maxilar direito (Imagem utilizada com permissão do Professor Kempraj, J.)

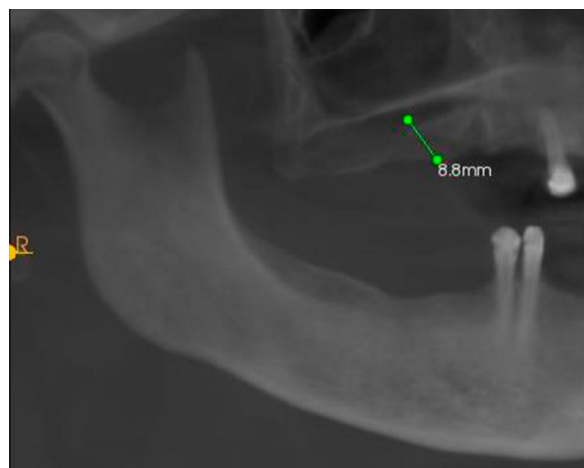


Figura 5. Radiografia pós-operatória do seio maxilar direito (Imagem utilizada com permissão do Professor Kempraj, J.)

O estudo de *Nizam N. et al.*²³ (2017) analisou a combinação do PRF com osso bovino mineral desproteínizado (MDOB) comparando-o com o MDOB isolado para compreender se o PRF apresentava um benefício real. As percentagens de osso formado (teste; $21,38 \pm 8,78\%$ e controlo; $21,25 \pm 5,59\%$), enxerto ósseo residual (teste; $25,95 \pm 9,54\%$ e controlo; $32,79 \pm 5,89\%$), enxerto ósseo em contacto com osso formado (teste; $47,33 \pm 12,33\%$ e controlo; $54,04 \pm 8,36\%$), e tecido mole (teste; $52,67 \pm 12,53\%$ e controlo; $45,96 \pm 8,36\%$) foram semelhantes entre os grupos ($p < 0,05$). Foi observada uma altura óssea radiográfica semelhante na área aparada, e a taxa de sobrevivência do implante foi de 100% para ambos os grupos.

ii. Implantologia

O estudo de *Molemans, B. et al.*²¹ (2019) ao investigar a estabilidade do implante após a elevação do seio mostra-nos que o ganho ósseo vertical médio foi de $3,4 \pm 1,2$ mm e $5,4 \pm 1,5$ mm para SFE transalveolar e SFE lateral, respetivamente. O nível do novo assoalho do seio estava em conformidade com o ápice do implante em todos os casos, e a altura da crista peri-implantar era estável.

O estudo *in vitro* de *Steller D et Al.*²⁴ (2019). vem investigar a adesão osteoblástica aos implantes comparando três materiais: PRF, PRP e ácido zoledrónico. O ácido zoledrónico resultou numa diminuição da adesão dos osteoblastos à face do implante. Este efeito foi invertido com a adição de PRP ou PRF. A microscopia electrónica de varrimento mostrou que tanto o PRP como o PRF aumentaram o número e a proliferação de osteoblastos aderentes.

Finalmente, o estudo de *Öncü E. et al.*²⁵ (2015), que avaliou a osteointegração do implante através do torque e do quociente de estabilidade dos implantes (QSI), mostrou que não havia diferença significativa entre os grupos no que respeita aos valores de torque de inserção ($p=0.632$). Os QSIs médios aumentaram continuamente para os implantes colocados com o PRF, enquanto que para o grupo de controlo houve apenas um aumento entre a primeira e a quarta semana.

3. Periodontologia (Tabela 2)

Foram realizados dois estudos *in vitro*^{26,27}, um investigando a regulação dos genes do fibroblasto gengival e o outro investigando a regeneração óssea através da estimulação dos osteoblastos. O estudo de *Bi, J et al.* (2020) mostrou que a L-PRF regulou significativamente a expressão de 33 genes de fibroblastos. L-PRF regulou a expressão dos genes do fibroblasto de uma forma dependente do tempo e da dose. L-PRF também estimulou o fecho de feridas através da formação

de tubos endoteliais induzidos por fibroblastos. As alterações de expressão genética induzidas pela L-PRF nos fibroblastos foram semelhantes às observadas nas primeiras feridas humanas e porcinas.

No estudo de regeneração óssea *in vitro* de Kim, J. et al (2017) a síntese de DNA por [3H]-atividade isotópica da timidina e a síntese de proteínas pelo ensaio de sulforhoamina B aumentou em função do tempo em todos os grupos, mas aumentou significativamente no grupo PRF. Os autores mediram a actividade da fosfatase alcalina osteoblástica, que foi aumentada com o tempo em todos os grupos, mas significativamente aumentada às 72 horas.

Os estudos clínicos randomizados têm em conta diferentes parâmetros para a avaliação dos resultados: profundidade de sondagem (PS), perda de aderência (CAL), margem gengival (MG), posição da crista alvéola (PCA), crescimento ósseo linear e preenchimento ósseo (%CO), espessura gengival (GT), tecido queratinizado (KT), altura de recessão (RH), largura de recessão (RW), cobertura radicular média (RC) e cobertura radicular completa (CRC).

O estudo de Ahmad, N et al.²⁸ (2019), que compara a técnica cirúrgica minimamente invasiva modificada (M-MIST) com a ajuda de PRF para M-MIST apenas. Há uma melhoria de ambos os grupos em PS e CAL. Nas comparações intergrupais, a melhoria na redução de PS, ganho CAL, e nível de margem gengival foram semelhantes em ambos os grupos após 3 e 6 meses de seguimento. Além disso, uma comparação intergrupos de parâmetros radiográficos também mostrou melhorias semelhantes em PCA e %CO com 6 meses de seguimento.

O estudo de Kuka, S. et al.²⁹ (2017) avalia o tratamento de recessões gengivais com a técnica de flap coronário avançado (CAF) com ou sem PRF. Os RHs nos grupos CAF + PRF e CAF foram $3,15 \pm 0,24$ e $3,36 \pm 0,34$ mm, respetivamente. As comparações intra-grupo revelaram diferenças significativas aos 12 meses para todos os parâmetros ($p < 0,05$). A redução do RH foi de $2,75 \pm 0,33$ e $2,51 \pm 0,33$ mm (OR 88,36 e 74,63%) nos grupos CAF + PRF e CAF, respetivamente. As diferenças intergrupais foram consideradas significativas para o ganho de GT ($p < 0,05$).

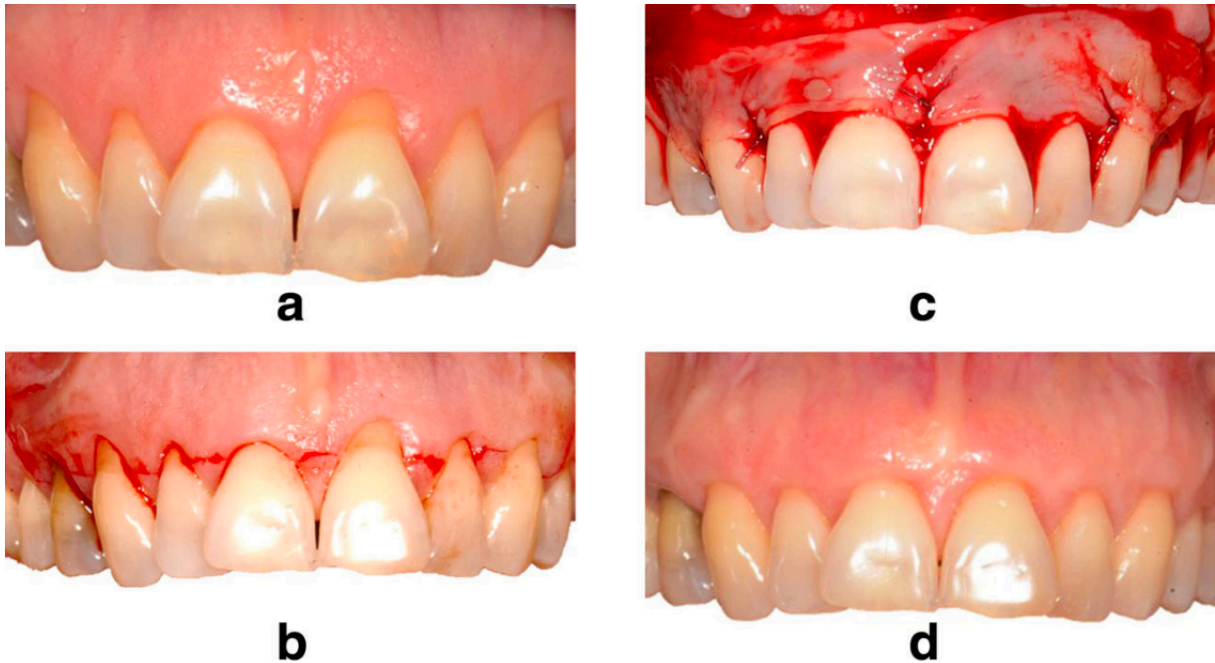


Figura 6. Grupo PRF (a) Baseline (b) Incisão (c) Sutura (d) Pós-operatório 12 meses. (Imagem utilizada com permissão do Professor Cakar,G.)

*Ucak Turer, O. et al.*¹⁵ (2020) compararam o transplante combinado de tecido conjuntivo (CTG) com/sem i-PRF com CAF. Aos 6 meses, a CRC foi alcançada em 88% dos sítios com CAF+CTG+i-PRF e em 80% dos sítios com CAF+CTG. A diferença não foi significativa. Após 6 meses, a redução de RH e o aumento de KT dos sítios testados foram significativamente melhores do que os dos sítios de controlo.

O estudo de *Ozsagir, Z. B et al.*¹⁴(2020) compararam o efeito de i-PRF e i-PRF mais microneedling (MN). Os resultados mostram um aumento estatisticamente significativo do GT no grupo i-PRF de $0,43 \text{ mm} \pm 0,14$ para $0,62 \text{ mm} \pm 0,11$ ($p < 0,001$) e no grupo MN + i-PRF de $0,4 \text{ mm} \pm 0,14$ para $0,66 \text{ mm} \pm 0,12$ ($p < 0,001$) aos 6 meses.

4. Cirurgia periapical (Tabela 5)

Nos artigos^{30,31} comparando a densidade óssea das lesões periapicais com e sem PRF, não foram encontradas diferenças significativas. Foi observada uma diferença para a medição de PS ($1,07 \pm 0,26$ vs. $1,4 \pm 0,63$) e CAL ($2,67 \pm 0,78$ vs. $2,2 \pm 0,68$).

No artigo de *Soto-Peñaloza, D. et al.*³² (2019) avaliando a dor e a qualidade de vida em doentes após cirurgia endodôntica, mostra que a dor era ligeira em ambos os grupos [A-PRF+ 12,7 ± 8,5] vs. [sem A-PRF+ 20,7 ± 16,3]; verificou-se que era menos variável durante os primeiros 4 dias no grupo do ensaio, mostrando valores mais baixos de dor extrema ($p = 0,096$). O uso analgésico foi semelhante em ambos os grupos. Os controlos relataram uma função de sono e fala significativamente pior ($p < 0,05$). Sangramento e mau gosto/respiração foram os sintomas mais discriminatórios.

5. Lesões orais (Tabela 5)

O estudo de *Mahajan, M. et al.*³³ (2018) sobre a utilização de PRF em comparação com as membranas de colagénio após a excisão da lesão da mucosa mostra significativamente menos dor no grupo PRF após a cirurgia. A cicatrização foi acelerada no grupo PRF nos dias 15 e 30 de *follow-up*, mas foi a mesma no dia 60. Foram observadas complicações no grupo do Colagénio. Foram observadas recidivas num paciente do grupo PRF no dia 60 de seguimento.

V) Discussão

PRF, quando usado em comparação com grupos de controlo, parece ser uma boa alternativa para ajudar a cicatrização dos tecidos moles seja qual for a técnica utilizada (exodontia, tratamento periodontal, cirurgia periapical, etc.).

De facto, ao utilizar aquando do tratamento periodontal, parâmetros medidos como PS ou CAL mostraram uma melhoria significativa²⁸. Também assistimos a um aumento significativo na espessura gengival após o tratamento da recessão gengival^{15,29}, o PRF estimula as principais funções dos fibroblastos gengivais que permitem uma melhor cicatrização das feridas²⁶.

As dores pós-operatórias são significativamente reduzidas nos primeiros dias após a cirurgia. No entanto, quanto mais longo for o tempo pós-operatório, menor será a diferença. Podemos portanto deduzir que o PRF reduz a dor pós-operatória apenas nos primeiros dias após a cirurgia. Por outro lado, a PRF parece não ter qualquer efeito na redução do trismo e edema^{9,20}. O estudo de *Xiang, X. et al.*³⁴ confirma estes resultados, pois mostra que a PRF aliviou significativamente a dor e reduziu a incidência de osteíte alveolar após a exodontia. Deve notar-se que a incidência de osteíte alveolar tem sido mal avaliada nos estudos seleccionados; contudo, parece que o PRF desempenha um papel importante na preservação dos alvéolos^{12,34}.

Em relação à regeneração óssea, os resultados do PRF são significativamente úteis na grande maioria dos estudos, embora haja uma minoria de estudos que mostram resultados não significativos. Esta diferença entre estudos pode dever-se à metodologia de avaliação: enquanto alguns estudos utilizam a Cone Beam Computed Tomography (CBCT)²² para avaliar a evolução das lesões ósseas, outros estudos utilizam apenas radiografias peri-apicais¹⁸ ou ortopantomografia¹⁹.

Alguns estudos tentaram investigar o efeito da PRF em combinação com outros métodos de cicatrização e enchimento ósseo, embora os resultados sejam significativamente melhores, ainda não mostram diferenças significativas entre o uso da técnica com ou sem PRF^{12,23,31}.

Os resultados obtidos em relação às elevações sinusais e estabilidade do implante também devem ser qualificados, uma vez que o PRF não parece ajudar no preenchimento ósseo, mas parece ser útil na cicatrização dos tecidos moles. Embora os resultados não sejam significativamente diferentes para a implantologia, os resultados parecem ser ligeiramente melhores e parece que o PRF tem um efeito sobre a velocidade do tratamento³⁵.

VI) Conclusão

Nos últimos anos, o PRF provou ser uma técnica eficaz, pois não se trata apenas de um processo simples e fácil de gerir, como é completamente autólogo. Neste sentido, ultrapassa a barreira que o uso de PRP impôs relativamente à transmissão de doenças através do sangue, mas implica que a quantidade final disponível é pequena. Na cirurgia oral, esta técnica tem várias aplicações como o enxerto alveolar pós-extracção, aumento do tecido ósseo em implantologia, periodontologia, cirurgia do seio maxilar, entre outras. As principais vantagens da utilização de fibrina rica em plaquetas são a cicatrização e a regeneração do osso em combinação com a sua reabsorção completa após a cirurgia. É atualmente uma técnica minimamente invasiva com baixos riscos e muito bons resultados clínicos. No entanto, são necessários mais estudos, com resultados histológicos mais padronizados que confirmem estes resultados clínicos satisfatórios. Apesar das suas múltiplas vantagens, o PRF tem algumas desvantagens, nomeadamente o sucesso do protocolo depende directamente do tratamento a ser realizado e está directamente relacionado com o momento da colheita e transferência de sangue para a centrifugadora. Parece que o futuro do PRF está centrado na procura de uma potencialização dos seus efeitos em combinação com outros materiais, tais como materiais de enxerto ósseo ou laser, mas poucos estudos foram conduzidos

com rigor. Estamos perante uma técnica que tem evoluído e é cada vez mais utilizada por mais clínicos, em todo o mundo, nas mais diversas aplicações.

VII) Referencias bibliográficas:

1. Fan Y, Perez K, Dym H. Clinical Uses of Platelet-Rich Fibrin in Oral and Maxillofacial Surgery. *Dent Clin North Am.* 2020;64(2):291-303. doi:10.1016/j.cden.2019.12.012
2. Mihaylova Z, Mitev V, Stanimirov P, Isaeva A, Gateva N, Ishkitiev N. Use of platelet concentrates in oral and maxillofacial surgery: an overview. *Acta Odontol Scand.* 2017;75(1):1-11. doi:10.1080/00016357.2016.1236985
3. Kawase T, Mubarak S, Mourão CF. The platelet concentrates therapy: From the biased past to the anticipated future. *Bioengineering.* 2020;7(3):1-20. doi:10.3390/bioengineering7030082
4. Agrawal AA. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World J Clin Cases.* 2017;5(5):159. doi:10.12998/wjcc.v5.i5.159
5. Feigin K, Shope B. Use of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Dentistry and Oral Surgery: Introduction and Review of the Literature. *J Vet Dent.* 2019;36(2):109-123. doi:10.1177/0898756419876057
6. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2017;21(6):1913-1927. doi:10.1007/s00784-017-2133-z
7. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig.* 2016;20(9):2353-2360. doi:10.1007/s00784-016-1719-1
8. Miron RJ, Chai J, Fujioka-Kobayashi M, Sculean A, Zhang Y. Evaluation of 24 protocols for the production of platelet-rich fibrin. *BMC Oral Health.* 2020;20(1). doi:10.1186/s12903-020-01299-w

9. Torul D, Omezli MM, Kahveci K. Evaluation of the effects of concentrated growth factors or advanced platelet rich-fibrin on postoperative pain, edema, and trismus following lower third molar removal: A randomized controlled clinical trial. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2020;121(6):646-651. doi:10.1016/j.jormas.2020.02.004
10. Caymaz M, Uyanik L. Comparison of the effect of advanced platelet-rich fibrin and leukocyte- and platelet-rich fibrin on outcomes after removal of impacted mandibular third molar: A randomized split-mouth study. *Niger J Clin Pract.* 2019;22(4):546-552. doi:10.4103/njcp.njcp_473_18
11. Temmerman A, Vandessel J, Castro A, et al. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2016;43(11):990-999. doi:10.1111/jcpe.12612
12. De Angelis P, De Angelis S, Passarelli PC, Liguori MG, Manicone PF, D'Addona A. Hard and Soft Tissue Evaluation of Different Socket Preservation Procedures Using Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin: A Retrospective Clinical and Volumetric Analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77(9):1807-1815. doi:10.1016/j.joms.2019.05.004
13. Daugela P, Grimuta V, Sakavicius D, Jonaitis J, Juodzbaly G. Influence of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) on the outcomes of impacted mandibular third molar removal surgery: A split-mouth randomized clinical trial. *Quintessence Int (Berl).* 2018;49(5):377-388. doi:10.3290/j.qi.a40113
14. Ozsagir ZB, Saglam E, Sen Yilmaz B, Choukroun J, Tunali M. Injectable platelet-rich fibrin and microneedling for gingival augmentation in thin periodontal phenotype: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2020;47(4):489-499. doi:10.1111/jcpe.13247
15. Ucak Turer O, Ozcan M, Alkaya B, Surmeli S, Seydaoglu G, Haytac MC. Clinical evaluation of injectable platelet-rich fibrin with connective tissue graft for the treatment of deep gingival recession defects: A controlled randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2020;47(1):72-80. doi:10.1111/jcpe.13193
16. Srinivas B, Das P, Rana MM, Qureshi AQ, Vaidya KC, Raziuddin SJA. Wound healing and bone regeneration in postextraction sockets with and without platelet-rich fibrin. *Ann Maxillofac Surg.* 2018;8(1):28-34. doi:10.4103/ams.ams_153_17
17. Serafini G, Lollobrigida M, Fortunato L, et al. Postextractive Alveolar Ridge Preservation Using L-PRF: Clinical and Histological Evaluation. *Case Rep Dent.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/5073519

18. Varghese MP, Manuel S, Kumar L. K. S. Potential for Osseous Regeneration of Platelet-Rich Fibrin—A Comparative Study in Mandibular Third Molar Impaction Sockets. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(7):1322-1329. doi:10.1016/j.joms.2017.01.035
19. Sharma A, Ingole S, Deshpande M, et al. Influence of platelet-rich fibrin on wound healing and bone regeneration after tooth extraction: A clinical and radiographic study. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2020;10(4):385-390. doi:10.1016/j.jobcr.2020.06.012
20. Gülşen U, Şentürk MF. Effect of platelet rich fibrin on edema and pain following third molar surgery: A split mouth control study. *BMC Oral Health.* 2017;17(1). doi:10.1186/s12903-017-0371-8
21. Molemans B, Cortellini S, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, Quirynen M. Simultaneous Sinus Floor Elevation and Implant Placement Using Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin as a Sole Graft Material. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2019;34(5):1195-1201. doi:10.11607/jomi.7371
22. Kempraj J, Sundaram SS, Doss GPT, Nakeeran KP, Raja VBKK. Maxillary Sinus Augmentation Using Xenograft and Choukroun's Platelet-Rich Fibrin as Grafting Material: A Radiological Study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2020;19(2):263-268. doi:10.1007/s12663-019-01197-x
23. Nizam N, Eren G, Akcalı A, Donos N. Maxillary sinus augmentation with leukocyte and platelet-rich fibrin and deproteinized bovine bone mineral: A split-mouth histological and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29(1):67-75. doi:10.1111/clr.13044
24. Steller D, Herbst N, Pries R, Juhl D, Klinger M, Hakim SG. Impacts of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma on primary osteoblast adhesion onto titanium implants in a bisphosphonate in vitro model. *J Oral Pathol Med.* 2019;48(10):943-950. doi:10.1111/jop.12944
25. Öncü E, Alaaddinoğlu E. The Effect of Platelet-Rich Fibrin on Implant Stability. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2015;30(3):578-582. doi:10.11607/jomi.3897
26. Bi J, Intriago MFB, Koivisto L, Jiang G, Häkkinen L, Larjava H. Leucocyte- and platelet-rich fibrin regulates expression of genes related to early wound healing in human gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol.* 2020;47(7):851-862. doi:10.1111/jcpe.13293
27. Kim J, Ha Y, Kang NH. Effects of Growth Factors from Platelet-Rich Fibrin on the Bone Regeneration. *J Craniofac Surg.* 2017;28(4):860-865. doi:10.1097/SCS.0000000000003396
28. Ahmad N, Tewari S, Narula SC, Sharma RK, Tanwar N. Platelet-rich fibrin along with a modified minimally invasive surgical technique for the treatment of intrabony defects: A

- randomized clinical trial. *J Periodontal Implant Sci.* 2019;49(6):355-365.
doi:10.5051/jpis.2019.49.6.355
29. Kuka S, Ipci SD, Cakar G, Yılmaz S. Clinical evaluation of coronally advanced flap with or without platelet-rich fibrin for the treatment of multiple gingival recessions. *Clin Oral Investig.* 2018;22(3):1551-1558. doi:10.1007/s00784-017-2225-9
 30. Dhiman M, Kumar S, Duhan J, Sangwan P, Tewari S. Effect of Platelet-rich Fibrin on Healing of Apicomarginal Defects: A Randomized Controlled Trial. *J Endod.* 2015;41(7):985-991. doi:10.1016/j.joen.2015.04.004
 31. Karan NB, Arıcıoğlu B. Assessment of bone healing after mineral trioxide aggregate and platelet-rich fibrin application in periapical lesions using cone-beam computed tomographic imaging. *Clin Oral Investig.* 2020;24(2):1065-1072. doi:10.1007/s00784-019-03003-x
 32. Soto-Peñaloza D, Peñarrocha-Diago M, Cervera-Ballester J, Peñarrocha-Diago M, Tarazona-Alvarez B, Peñarrocha-Oltra D. Pain and quality of life after endodontic surgery with or without advanced platelet-rich fibrin membrane application: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2020;24(5):1727-1738. doi:10.1007/s00784-019-03033-5
 33. Mahajan M, Gupta MK, Bande C, Meshram V. Comparative Evaluation of Healing Pattern After Surgical Excision of Oral Mucosal Lesions by Using Platelet-Rich Fibrin (PRF) Membrane and Collagen Membrane as Grafting Materials—A Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(7):1469.e1-1469.e9. doi:10.1016/j.joms.2018.02.031
 34. Xiang X, Shi P, Zhang P, Shen J, Kang J. Impact of platelet-rich fibrin on mandibular third molar surgery recovery: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):1-10. doi:10.1186/s12903-019-0824-3
 35. Ortega-Mejia H, Estrugo-Devesa A, Saka-Herrán C, Ayuso-Montero R, López-López J, Velasco-Ortega E. Platelet-rich plasma in maxillary sinus augmentation: Systematic review. *Materials (Basel).* 2020;13(3). doi:10.3390/ma13030622

Anexos

Autor	Aplicação clínica analisada	Objetivo	Numero de caso (H/M)	Material e métodos	PRF preparação	Parâmetros analisados	Resultados	Conclusões
Daugela, P <i>et al.</i> (2018).	Exodontia 3° molar	L-PRF vs regular blood clot	34 (14/20): 4 excluídos durante a investigação	Split-mouth randomized clinical trial	L-PRF: 9ml, 12min, 2800rpm	Tecidos moles, osteíte alveolar, dor, inchaço facial	L-PRF melhorou o índice de cicatrização (HI) e numa VAS mais baixa (P = .001) na primeira semana pós operatória. Redução significativa do inchaço facial no primeiro (P = .035) e terceiro (P = .023) dias pós-operatórios nos sítios L-PRF cessando no sétimo dia (P = .224). Nenhum dos locais de L-PRF e quatro locais de controlo foram afectados por osteíte alveolar (P = .001)	L-PRF melhorou a cicatrização dos tecidos moles e reduziu a dor pós-operatória, o inchaço e a incidência de osteíte alveolar
Torul, D. <i>et al.</i> (2020).	Exodontia 3° molar	A-PRF, concentrate growth factor, control group	75 (23/52): 25 por cada grupo	Randomized Controlled Clinical Trial	A-PRF: 10ml, 14min, 1300rpm	Edema, dor, trismus	No Edema, VAS scores e trismus: nenhuma diferença significativa foi observada	A-PRF e factores de crescimento concentrado parecem não ter efeitos positivos na dor, edema, e trismo após cirurgia de terceiro molar.
Sharma, A <i>et al.</i> (2020).	Exodontia 3° molar	PRF vs control group	30	Clinical and radiological study	/	Tecido mole, regeneração ossea	Tecidos moles: p -valor de 0,025 no 3° dia 0,039 no 7° dia e 0,00 no 14° dia. O aumento da radiopacidade no final da 16ª semana para o grupo PRF foi maior em comparação com o grupo de controlo, mas não diferiu significativamente	PRF pode ser recomendado como um material valioso para encorajar a cicatrização dos tecidos moles e a regeneração óssea
Varghese, M. P <i>et al.</i> (2017).	Exodontia 3° molar	PRF vs control group	30	Comparative study	PRF: 5-10ml, 10min, 3000rpm	Tecido mole, regeneração ossea	Formação óssea significativamente maior nas tomadas tratadas com PRF. Verificou-se que a cicatrização dos tecidos moles era melhor no local de ensaio (PRF) e era estatisticamente significativa (P<0,05)	Melhor regeneração óssea e cura dos tecidos moles em resposta à PRF
Gülşen, U., & Şentürk, M. F. (2017).	Exodontia 3° molar	PRF vs control group	30 (21/9)	Split mouth controlled study	PRF : 10ml, 10min, 3000rpm	Edema, dor	Não houve diferença estatisticamente significativa entre o estudo e os grupos de controlo ($p > 0,05$)	A utilização ou não de PRF para reduzir a dor e edema pós-operatórios em cirurgia de terceiro

molar foi igualmente bem sucedida.

Tabela 1. Exodontia 3° molar

Autor	Aplicação clínica analisada	Objetivo	Numero de casos (H/M)	Material e metodos	PRF preparação	Parâmetros analisados	Resultados	Conclusões
Ozsagir, Z. B <i>et al</i> (2020).	Periodontologia	i-PRF vs microneedling + PRF	33 (5/28)	Randomized Controlled Clinical Trial	i-PRF: 10ml, 3min, 700rpm	Aumentação gengival em fenótipo gengival fino	Aumento estatisticamente significativo na espessura gengival (GT) dentro dos grupos i-PRF [de 0,43 mm ± 0,14 a 0,62 mm ± 0,11 (p < .001)] e MN + i-PRF [de 0,4 mm ± 0,14 a 0,66 mm ± 0,12 (p < .001)] no sexto mês	Aplicação de i-PRF e MN pode ser um primeiro passo de um método não cirúrgico para aumentar a espessura gengival
Bi, J <i>et al</i> (2020).	Periodontologia	L-PRF from six donors on the expression of 84 key wound healing genes in normal human gingival fibroblasts was tested by RT-qPCR	6 donors (3/3)	Pré-clinical trial: in vitro study.	/	Fibroblast genes,	L-PRF regulou significativamente a expressão de 33 genes fibroblasto. A expressão do gene fibroblasto regulado L-PRF tanto em função do tempo como da dose. A L-PRF também estimulou o fechamento da ferida por fibroblasto induz a formação de tubos endoteliais. As alterações de expressão genética induzidas por L-PRF no fibroblasto foram semelhantes às observadas nas primeiras feridas humanas e de porco.	L-PRF regula as principais funções do fibroblasto gengival importante na cicatrização de feridas
Ahmad, N <i>et al</i> (2019)	Periodontologia	Modified minimally invasive surgical technique (M-MIST) + PRF vs M-MIST	36	Randomized Controlled trials	PRF: 10ml, 10min, 3000rpm	Profundidade de sondagem (PS), perda de aderência (CAL), margem gengival (MG), posição da crista alvéola (PCA), crescimento ósseo linear e preenchimento ósseo (%CO).	As comparações intragrupo aos 3 e 6 meses mostraram melhorias significativas em PS e CAL em ambos os grupos. Nas comparações intergrupais, a melhoria na redução de PS, ganho em CAL, e o nível da margem gengival foi semelhante em ambos os grupos aos 3 e 6 meses de seguimento. Além disso, uma comparação intergrupos dos parâmetros radiográficos também demonstrou melhorias semelhantes em PCA e %CO aos 6 meses de seguimento.	Com ou sem PRF produziu uma cicatrização comparável do tecido periodontal em termos de melhorias nos parâmetros periodontais e radiográficos

Kim, J. <i>et al</i> (2017)	Periodontologia	Os factores de crescimento derivados de plaquetas e os factores de crescimento em soro humano normal. Após a colheita de osteoblastos do osso ilíaco, os autores adicionaram 10% de soro fetal bovino, 10% de NHS, e 3% de PRF aos osteoblastos, respectivamente, e incubaram durante 24, 48, 72 horas.	/	In vitro study	PRF: 10min, 3000rpm	Renegeração ossea	Síntese de ADN por atividade de isótopos de [3H]-timidina, tese de síntese de proteínas por ensaio de sulforhoamina B e estas foram aumentadas de acordo com o tempo decorrido em todos os grupos, mas foram significativamente aumentadas em 3% PRF. Os autores mediram a actividade da fosfatase alcalina dos osteoblastos, esta foi aumentada de acordo com o tempo decorrido em todos os grupos, mas significativamente aumentada em 72 horas.	Aplicação de PRF na regeneração óssea seja eficaz para melhorar a formação óssea
Kuka, S. <i>et al</i> (2017)	Periodontologia	Tratamento de recessões gengival com ou sem PRF	24 (11/13)	Randomized Controlled clinical trials	PRF: 10ml, 10min, 3000rpm	Espessura gengival (GT), tecido queratinizado (KT), profundidade de sondagem (PS), perda de aderência clínica (CAL), altura de recessão (RH), largura de recessão (RW), cobertura média das raízes (RC) e cobertura total das raízes (CRC)	RH nos grupos CAF + PRF e CAF foi de $3,15 \pm 0,24$ e $3,36 \pm 0,34$ mm, respectivamente. As comparações intragrupo revelaram diferenças significativas aos 12 meses para todos os parâmetros ($p < 0,05$). A redução de RH foi de $2,75 \pm 0,33$ e $2,51 \pm 0,33$ mm (cobertura média da raiz de 88,36 e 74,63%) nos grupos CAF + PRF e CAF, respectivamente. As diferenças intergrupais foram consideradas significativas para o ganho de GT ($p < 0,05$).	O uso adicional de membrana PRF não proporcionou benefícios adicionais em termos de resultados de cobertura das raízes em comparação com a CAF apenas. O uso de membranas PRF em vinco
Ucak Turer, O. <i>et Al.</i> (2020)	Periodontologia	Enxerto de tecido conjuntivo com e sem PRF	72 (37/35)	Randomized Controlled clinical trials	i-PRF: 10ml, 3min, 700rpm	GT, KT, PD, CAL, RH, RW, RC, CRC	Aos 6 meses, cobertura total das raízes em 88% dos sítios com CAF+CTG+i-PRF e em 80% dos sítios com CAF+CTG. A diferença não significativa. Aos 6 meses, a redução da profundidade da recessão (RD) e o aumento da altura do tecido queratinizado (KTH) dos sítios de ensaio foram significativamente melhores em comparação com os sítios de controlo.	A adição da i-PRF ao tratamento CAF+CTG mostrou um maior desenvolvimento em termos de aumento do KTH e diminuição do RD

Tabela 2. Periodontologia

Autor	Aplicação analisada	Objetivo	Numero de caso (H/M)	Material e métodos	PRF preparação	Parâmetros analisados	Resultados	Conclusões
Kempraj, J. <i>et al</i> (2020).	Sinus lift	xenograft (BIO-OSS) vs platelet-rich fibrin (PRF)	22	Radiological study	PRF: 10ml, 10min, 3000rpm	augmented bone height, bone density in the maxillary sinus	A média e o desvio padrão da altura óssea aumentada e a densidade óssea no grupo Bio-Oss é significativamente mais elevada do que no grupo PRF	O PRF não é mais eficaz do que o material xenograft
Molemans, B. <i>et al</i> (2019).	Sinus lift e implantologia	PRF	26: 22 tecnica transalveolar e 6 tecnica lateral	single cohort prospective study	PRF: 9ml, 12min, 3000rpm	Regeneração óssea	O ganho ósseo vertical médio foi de $3,4 \pm 1,2$ mm e $5,4 \pm 1,5$ mm para SFE transalveolar e SFE lateral, respectivamente. O nível do novo piso sinusal estava em todos os casos em continuação com o ápice do implante, e a altura do osso peri-implantar crestal era estável	O PRF como material de enxerto único durante a colocação simultânea de elevação do seio e implantes provou ser um material de enxerto de subsinus prático, seguro e económico, resultando na formação óssea natural.
Steller, D. <i>et al</i> (2019).	Implantologia	Adesão osteoblastica sobre implant com ac. zolendronico, PRF e PRP	/	In vitro study	PRF: 10ml, 10min, 3000rpm	Adesao dos ostablastos no implante com PRF	O ácido zoledrónico levou a uma diminuição da aderência dos osteoblastos sobre a face do implante. Este efeito foi invertido pela adição de PRP ou PRF. A microscopia electrónica de varrimento mostrou que tanto o PRP como o PRF aumentaram o número e comprimento de filopódios nos osteoblastos aderentes.	PRP e PRF podem melhorar a aposição óssea inicial e a cicatrização primária dos implantes dentários em pacientes com tratamento com bisfosfonatos
Nizam N. <i>et al</i> . (2018)	Sinus lift	L-PRF + mineral desproteinizado osso bovino (MDOB) vs MDOB sozinho	13 (9/4)	A split- mouth histological and histomorphometric study	L-PRF: 12min, 3000rpm	Altura osséa	Altura óssea residual na porção mais profunda do seio maxilar foi de $2,45 \pm 0,79$ no grupo de teste e $2,53 \pm 0,61$ no grupo de controlo, e a diferença foi semelhante ($p > .05$) Nenhuma diferença quantitativa no parâmetros histomorfométrico entre os grupos	L- PRF na MDOB não melhorou a quantidade de osso regenerado ou a quantidade do enxerto integrado no osso recém-formado sob avaliação histológica e histomorfométrica.
Öncü E. <i>et al</i> . (2015)	Implantologia	PRF vs grupo control	20	Randomized Controlled Clinical Trial	PRF: 9ml, 12min, 2700rpm	Ostéointegração: torque, quocientes de	Nenhuma diferença significativa entre os grupos nos valores de torque de inserção ($p=0.632$)	Melhor estabilidade do implante na primeira semana de osseointegração

						estabilidade dos implantes (QSI)	Os QSI médios aumentaram continuamente para os implantes PRF+, enquanto para o grupo de controlo apenas se verificou um aumento entre a primeira e a quarta semana	
--	--	--	--	--	--	----------------------------------	--	--

Tabela 3. Implantologia e elevação do seio maxilar

Autor	Aplicação clínica analisada	Objetivo	Numero de caso (H/M)	Material e métodos	PRF preparação	Parâmetros analisados	Resultados	Conclusões
Serafini, G <i>et al.</i> (2020).	Extração	Membrana L-PRF	1 (1/0)	Case reporte	PRF: 9ml, 12min, 2700rpm	Tecido mole e regeneração ossea	Osso trabecular formado no local enxertado. Cicatrização fisiológica do local pós-extração o tecido ósseo com osteócitos era de 41,8% enquanto a parte restante era composta por tecido conjuntivo.	PRF ajuda na preservação de rebordos alveolares quando a colocação de implantes é programada após a extração dentária
Temmerman, A. <i>et al.</i> (2016).	Extração	L-PRF socket filling vs natural healing	22 (15/7)	Split-mouth randomized clinical trial	L-PRF: 10ml, 12min, 2700rpm	Renegeração ossea	As diferenças significativas controlam locais (51,92%) a 1 mm abaixo do nível da crista. Foram encontradas diferenças significativas ($p < 0,005$) para redução da largura total entre os locais de teste (22,84%) e encontradas para preenchimento da cavidade (osso mineralizado visível) entre os locais de teste (94,7%) e de controlo (63,3%). Diferenças significativas na sensação de dor pós-operatória entre o 3.4 e 5 dias	Para alcançar a preservação da dimensão horizontal e vertical da crista aos três meses após a extração dos dentes é benéfica
Caymaz, M., & Uyanik, L. (2019).	Extração	A-PRF vs L-PRF	27 (12/15)	Randomized split-mouth study	A-PRF: 10ml, 14min, 1500rpm L-PRF: 10ml, 10min, 3000rpm	dor, inchaço, o número de analgésicos tomados, e trismo	O A-PRF reduz significativamente a dor pós-operatória e os pacientes precisam de tomar analgésicos do em comparação com o grupo L-PRF. Não houve diferença significativa entre inchaço, trismo, e a duração da operação	A-PRF reduz significativamente a dor pós-operatória e os pacientes precisam de tomar analgésicos do grupo A-PRF em comparação com o

								grupo L-PRF nos primeiros dias
De Angelis, P <i>et al.</i> (2019)	Extração	L-PRF sozinho, L-PRF misturado com um xenoenxerto ósseo, e xenoenxerto ósseo sozinho	45: L-PRF group (5/10) L-PRF misturado (8/7) Xoenxerto group (6/9)	Retrospective Clinical and Volumetric Analysis	L-PRF: 9ml, 12min, 2700rpm	Reabsorção horizontal, vertical da crista, cicatrização e dor	<p>O grupo do xenoenxerto ósseo, tinha maiores índices de dor no VAS.</p> <p>Cicatrização no L-PRF e L-PRF misturado grupos, com uma tendência encontrada para um maior cicatrização em ambos os grupos em comparação com o grupo do xenoenxerto ósseo.</p> <p>O grupo L-PRF experimentou uma reabsorção de largura horizontal significativamente maior.</p> <p>O grupo L-PRF mais xenograft ósseo sofreu menos reabsorção de largura do que o grupo xenograft ósseo.</p> <p>O grupo L-PRF teve uma reabsorção vertical significativamente maior das placas vestibular e lingual/palatina; o grupo L-PRF mais xenoenxerto ósseo teve menos reabsorção vertical nas placas vestibular e lingual/palatina</p> <p>Foi observada uma diferença significativa na espessura do tecido mole no grupo tratado apenas com a L-PRF, com os pacientes deste grupo a apresentarem uma maior espessura</p>	Utilização de um xenoenxerto ósseo sozinho ou L-PRF combinado com um xenoenxerto ósseo para realizar procedimentos de preservação da crista alveolar limitou significativamente a reabsorção óssea.
Srinivas, B. <i>et al.</i> (2018).	Extração	Control group vs PRF group	30	Split-mouth study	PRF: 10ml, 10min, 3000rpm	Cicatrização dos tecidos moles e densidade óssea, dor	Os pacientes do grupo PRF tinham melhor cicatrização tecidular quando comparados com os do grupo sem PRF. A utilização de PRF também mostrou um aumento comparável na densidade óssea. Observou-se uma cicatrização apreciável de feridas e regeneração óssea no grupo experimental quando comparado com os locais de controlo onde não se utilizou PRF.	O PRF pode ser utilizado como material autólogo barato para preservação de tomadas e reabilitação futura.

Tabela 4. Exodontia

Autor	Aplicação analisada	Objetivo	Numero de caso (H/M)	Material e métodos	PRF preparação	Parâmetros analisados	Resultados	Conclusões
-------	---------------------	----------	----------------------	--------------------	----------------	-----------------------	------------	------------

Mahajan, M. <i>et al</i> (2018)	Lesão oral mucosal	PRF membrana vs collagen membrana	30	Randomized Controlled Clinical Trial	PRF: 10ml, 10min, 3000rpm	Dor, cicatrização e complicações	Significativamente menos dor no grupo PRF no pós-operatório. Cicatrização foi acelerada no grupo PRF no 15º e 30º dia de seguimento, mas foi a mesma no 60º dia. Complicações foram observadas no Collagen Group . Foram observadas recidivas em 1 paciente do Grupo PRF no 60º dia de seguimento	PRF provou ser uma melhor alternativa à membrana de colagénio para a enxertia dos defeitos cirúrgicos da mucosa oral
Uppada, U. K. <i>et al</i> (2017).	Cirurgia periapical	hydroxyapatite, platelet rich fibrin and amnion membrane	2	Cases reports	PRF: 10ml, 10min, 3000rpm	Regeneração óssea e tecidos moles	Melhorou o resultado da cicatrização radiográfica e reduziu o desconforto pós-operatório	Combinação de membrana amniônica com um enxerto ósseo e PRF para apresentar uma modalidade de tratamento regenerativo viável em cirurgia periapical.
Dhiman et al (2015)	Cirurgia periapical	PRF vs control groupe	30 (19/11)	Randomized Controlled Clinical Trial	PRF: 10ml, 10min, 3000 rpm	PS, CAL, MG, CAL e tamanho da lesão	Não foram observadas diferenças significativas entre os 2 grupos para estes parâmetros excepto na PS, que mostraram uma redução estatisticamente significativa no grupo PRF (P < .05).	PRF não pode promover a cicatrização de defeitos apicomarginais de origem endodôntica
Begüm Karan, N. e Aricioğlu, B. (2019)	Cirurgia periapical	Agregado mineral trióxido (MTA) e fibrina rica em plaquetas (PRF): control, MTA, PRF, and MTA+PRF	40 lesões periapical em 33 pacientes	Randomized Controlled Clinical Trial	PRF: 10min, 3000 rpm	Volume e densidade	Foram observadas diferenças significativas nos grupos MTA e MTA+PRF em comparação com o grupo de controlo (p < 0,005). Contudo, não se observou qualquer significado substancial entre os grupos de controlo e os grupos PRF. Não foram observadas diferenças significativas nos cálculos da densidade pós-operatória entre todos os grupos.	PRF para a cavidade cirúrgica pode não melhorar necessariamente os resultados
Soto-Peñaloza, D. <i>et Al</i> . (2019)	Cirurgia periapical	A-PRF vs grupo control	50 lesões apicais	Randomized clinical trial	A-PRF:	Dor, numero de analgésico, sono, fala, sangramento e mau gosto	A percepção da dor foi suave em ambos os grupos [A-PRF+ 12,7 ± 8,5] versus [sem A-PRF+ 20,7 ± 16,3]; provou ser menos variável durante os primeiros 4 dias no grupo de ensaio, mostrando valores de dor extrema	A utilização de A-PRF+ permitia uma percepção da dor menos variável do que nos controlos. Os parâmetros de

							<p>mais baixos ($p = 0,096$). O uso analgésico foi semelhante em ambos os grupos. Os controlos reportaram funções de sono e fala significativamente piores ($p < 0,05$). Sangramento e mau gosto/respiração foram os sintomas mais discriminativos.</p>	<p>qualidade de vida alterados eram mais prevalentes no grupo de controlo e revelaram-se significativos para as funções de fala e sono.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

Tabela 5. Lesões orais e cirurgia periapical

