

PRF na cicatrização tecidual após a extração de terceiros molares

Inês Gabriela Miranda Lemos

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

Gandra, 15 de setembro de 2021



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Inês Gabriela Miranda Lemos

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

**PRF na cicatrização tecidual após a extração
de terceiros molares**

Trabalho realizado sob a Orientação de Marco André Martins

Declaração de Integridade

Eu, acima identificada, 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.

Aos meus pais, irmã, avós e ao Pedro

*“Live as if you were to die tomorrow.
Learn as if you were to live forever.”*

- Mahatma Gandhi -

Agradecimentos

- À minha mãe e à minha avó materna, por sempre me terem dado as oportunidades que nunca tiveram, quer a nível pessoal, quer a nível académico;
- Ao meu avô materno, o meu anjo da guarda, que, onde quer que esteja, está a olhar por mim;
- À minha irmã mais nova, que me ensinou a dar valor às pequenas coisas. Que este trabalho seja uma inspiração para o seu percurso;
- Ao meu pai e avós paternos, por torcerem sempre pelo meu sucesso;
- Ao Pedro, por acreditar sempre em mim e me dar as forças que precisava para nunca desistir. Por me escutar, compreender e encorajar todos os dias; por ser o meu companheiro de todas horas;
- À Catarina e à Mariana, as minhas fiéis amigas, por estarem sempre do meu lado, desde o primeiro dia;
- À Maria, à Ivone e à Adriana, por me integrarem no seu círculo de amizade e por me ajudarem a crescer. Por todos os momentos vividos este ano, sem os quais não era possível terminar esta etapa;
- À Adriana, a minha eterna binómia, por me tolerar, com todos os meus defeitos e teimosias. Por me permitir aprender com ela e me incentivar a ser melhor no que faço;
- Ao meu orientador e à Dra. Maria Cristina, pelo acompanhamento neste trabalho;
- A todos os restantes docentes, em especial ao Professor Paulo Rompante, por todos os ensinamentos profissionais e pessoais; à Professora Filomena Salazar, por ter sido incansável e aos Professores Rui Pinto e Arnaldo Sousa, pela paciência e sabedoria;
- À minha colega Bárbara Saraiva, pela empatia e simpatia, no decorrer de todo o trabalho;
- A mim que, face a tanta ansiedade e por vezes desânimo, sempre acreditei nas minhas capacidades, enquanto indivíduo e futura médica dentista.

Resumo

A extração de 3Ms é um procedimento muito comum na cirurgia oral e maxilofacial e realiza-se quando existem sintomas, infeção, pericoronarite, cárie não restaurável, patologia pulpar/periapical ou razões ortodônticas.

Após a intervenção, é habitual o paciente presenciar dor, edema facial, trismus, mau gosto e hemorragia, podendo ocorrer OA, infeção, lesões nos ramos do nervo trigémio ou fraturas.

Os concentrados plaquetários surgiram para acentuar a regeneração dos tecidos moles e duros, devido à presença de elevadas concentrações de plaquetas, constituente sanguíneo responsável pela hemóstase.

O PRF é um concentrado de 2ª geração, conhecido por ser totalmente autólogo, não necessitando de adição de compostos bioquímicos, como trombina bovina ou anticoagulantes. A trombina circulante transforma o fibrinogénio em fibrina, que é o produto final do sistema de coagulação.

O PRF possui uma composição elevada em fatores de crescimento, o que possibilita a quimiotaxia com diversos componentes celulares, como sejam fibroblastos, monócitos, células endoteliais e células tronco. Isto possibilita a diferenciação, proliferação e migração celulares.

A estrutura tridimensional do PRF permite-lhe sofrer menor lise celular, resultando numa menor desintegração do coágulo. Ao contrário do PRP, liberta os fatores de crescimento de forma mais gradual, melhorando a qualidade do osso e reduzindo os eventos inflamatórios.

O objetivo desta Revisão Sistemática Integrativa foi compreender os mecanismos de atuação do PRF e perceber de que forma este beneficia a cicatrização tecidual e traz vantagens sobre a natural regeneração por meio de um coágulo sanguíneo.

Palavras-chave: "PRF", "platelet-rich fibrin", "third molar extraction", "cicatrization" e "soft tissue healing"

Abstract

Extraction of 3Ms is a very common procedure in oral and maxillofacial surgery and it is performed when there are symptoms, infection, pericoronitis, non-restorable caries, pulpal/periapical pathology or orthodontic reasons.

After the intervention, it is usual for the patient to witness pain, facial edema, trismus, bad taste and hemorrhage, with possible occurrence of AO, infection, lesions in the branches of the trigeminal nerve or bone fractures.

Platelet concentrates emerged to enhance the regeneration of soft and hard tissues, due to the presence of high concentrations of platelets, which is the blood constituent responsible for hemostasis.

PRF is a second generation concentrate, known to be completely autologous, not requiring the addition of biochemical compounds such as bovine thrombin or anticoagulants. Circulating thrombin transforms fibrinogen into fibrin, which is the final product of the coagulation system.

PRF has a high amount of growth factors, which allows chemotaxis with different cellular components, like fibroblasts, monocytes, endothelial cells and stem cells. This enables cell differentiation, proliferation and migration.

The three-dimensional structure makes PRF less susceptible to cell lysis, resulting in less clot disintegration. Unlike PRP, it releases growth factors more slowly, improving bone quality and reducing inflammatory events.

The aim of this Integrative Systematic Review was to understand PRF mechanisms of action and to realize how it benefits tissue healing and brings advantages over natural regeneration through a blood clot.

Key words: "PRF", "platelet-rich fibrin", "third molar extraction", "cicatrização" e "soft tissue healing"



Índice Geral

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	OBJETIVO	3
3.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	5
4.	RESULTADOS	7
5.	DISCUSSÃO	29
5.1.	EXTRAÇÃO DE 3MS.....	29
5.1.1.	Indicações	29
5.1.2.	Classificação dos Sisos	29
5.1.3.	Complicações pós-cirúrgicas.....	33
5.2.	ERA DOS BIOMATERIAIS.....	34
5.2.1.	Enxertos.....	34
5.2.2.	Concentrados plaquetários.....	34
5.3.	PRF	35
5.3.1.	Protocolo do PRF	38
5.3.2.	Modificações no protocolo do PRF	38
5.3.3.	PRF e outros materiais	39
5.3.4.	Outras aplicações do PRF	40
6.	CONCLUSÃO	41
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43



Índice de Figuras

Figura 1 – Representação esquemática da estratégia de pesquisa (fluxograma).....	8
Figura 2 – Classificação de Pell & Gregory (Adaptado de: Hupp JR. Principles of Management of Impacted Teeth. Contemp Oral Maxillofac Surg. 2014;143–67. ⁽⁴²⁾).....	30
Figura 3 – Classificação de Winter (Adaptado de: Ramos R do M. Estudo da Prevalência dos Terceiros Molares Inferiores Inclusos e da Relação entre a Posição e a Indicação para Extração. 2016;11–27. ⁽⁴³⁾).....	31



Índice De Tabelas

Tabela 1 – Dados retirados dos estudos analisados nesta Dissertação.....	10
Tabela 2 – Classificação de Pederson (Fonte: Diniz-Freitas M, Lago-Méndez L, Gude-Sampedro F, Somoza-Martin JM, Gándara-Rey JM, García-García A. Pederson scale fails to predict how difficult it will be to extract lower third molars. Br J Oral Maxillofac Surg. 2007;45(1):23–6. ⁽⁴⁴⁾).....	32
Tabela 3 – Classificação de Juodzbaly e Daugela (Fonte: Spiotto MT, Juodzbaly G, Daugela P. Mandibular Third Molar Impaction: Review of Literature and a Proposal of a Classification. J Oral Maxillofac Res. 2013;4(2):1–12. ⁽⁴⁵⁾).....	32
Tabela 4 – Fatores de crescimento e outras citocinas	36

Lista de Abreviaturas e Siglas

- ACA – Distância do Ângulo da Mandíbula ao Canto Lateral da Boca
- AH – Ácido Hialurônico
- a-PRF – Fibrina Rica em Plaquetas Avançada (“Advanced Platelet-Rich Fibrin”)
- ASA – Associação Americana de Anestesiologia (“American Society of Anesthesiologists”)
- b-FGF – Fator de Crescimento de Fibroblastos Básico (“Basic Fibroblast Growth Factor”)
- CAL – Perda de Aderência Clínica (“Clinical Attachment Loss”)
- CGF – Fatores de Crescimento Concentrados (“Concentrated Growth Factors”)
- CHX – Clorohexidina
- CTGF – Fator de Crescimento do Tecido Conetivo (“Connective Tissue Growth Factor”)
- DF – Dimensão Fractal
- DV - Distovestibular
- DL – Distolingual
- EGF – Fator de Crescimento Epidermal (“Epidermal Growth Factor”)
- GSV – Escala cinzenta de valores (“Grayscale Values”)
- HA – Hidroxiapatita
- IGF – Fator de Crescimento Insulínico (“Insulin-like Growth Factor”)
- IL – Interleucina
- IL-1 β – Interleucina-1 β
- IL-6 – Interleucina-6
- IL-4 – Interleucina-4
- i-PRF – Fibrina Rica em Plaquetas Injetável (“Injectable Platelet-Rich Fibrin”)
- IRN – Razão Normalizada Internacional (“International Normalized Ratio”)
- OA – Osteíte Alveolar
- PDGF – Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (“Platelet Derived Growth Factor”)
- PPP – Plasma Pobre em Plaquetas (“Platelet-Poor Plasma”)
- PRF – Fibrina Rica em Plaquetas (“Platelet-Rich Fibrin”)
- PRP – Plasma Rico em Plaquetas (“Platelet-Rich Plasma”)
- PS – Profundidade de Sondagem
- RG – Recessão Gengival



TCO – Distância do Tragus à Comissura Labial

TGF- β – Fator de Crescimento Transformador- β (“Transforming Growth Factor- β ”)

TPO – Distância do Tragus ao Pogonion

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral- α (“Tumor Necrosis Factor- α ”)

VEGF – Fator de Crescimento Vascular Endotelial (“Vascular Endothelial Growth Factor”)

WHO – Organização Mundial da Saúde (“World Health Organization”)

2/3M(s) – Segundo(s)/Terceiro(s) Molar(es)

1. INTRODUÇÃO

Os terceiros molares (3Ms) são as últimas peças dentárias a erupcionar na arcada¹, podendo irromper naturalmente, ou ficar impactados ou inclusos, o que pode ocorrer em até 73% de uma população de adultos jovens². De todos os dentes possivelmente impactados, 98% são dentes do siso³.

A extração dentária, particularmente a de 3Ms inferiores, é um procedimento comumente realizado por dentistas e cirurgiões orais e maxilofaciais e deve ser executada quando existe sintomatologia, quando há risco ou presença de infecção, quando o dente em questão não está a erupcionar numa posição favorável ou quando o mesmo está a provocar lesões nos dentes adjacentes⁴. Outras indicações incluem pericoronarite, cárie não restaurável, patologias pulpares e periapicais, desenvolvimento de quistos e/ou tumores, fraturas, propósitos ortodônticos e prevenção de defeitos periodontais em distal dos 2Ms^{4,5}.

Tipicamente, a cirurgia de 3Ms envolve algumas etapas obrigatórias, como sejam a realização de um retalho mucoperiósteo, osteotomia, odontosecção, avulsão do dente, desbridamento e limpeza do alvéolo e sutura dos tecidos moles⁶. A dificuldade e a duração da operação podem aumentar se o dente estiver coberto por grandes quantidades de osso, levando à manipulação de largas porções de tecido⁷.

As complicações mais frequentemente associadas à cirurgia compreendem dor, edema da face e tecidos circundantes ao dente, mau gosto, trismus (dificuldade no movimento de abertura da boca) e hemorragia. Mais raramente, pode ocorrer infecção, incluindo osteíte alveolar, danos no nervo trigémio e, porventura, fratura da mandíbula^{4,8}. A taxa de complicações é relativamente pequena, no entanto uma extração dentária é tão comum, que a morbidade sentida nos indivíduos pode ser bastante significativa⁹.

Com o intuito de reduzir os impactos da cirurgia de 3Ms, têm vindo a adotar-se medidas, como a terapêutica antibiótica antes e após o ato cirúrgico, a realização de diferentes géneros de retalhos, a osteotomia com instrumentos rotatórios, a drenagem da ferida, a utilização de laser, a aplicação de gelo e a administração de analgésicos ou corticoides¹⁰.

A par da exposição óssea resultante da extração do 3M, a crista alveolar e a saúde periodontal do dente podem ficar comprometidas, sendo fulcral tomar medidas de preservação das mesmas, nomeadamente a substituição óssea (enxertos ósseos) e biológica (fatores de crescimento e concentrados plaquetários)¹¹.

A Fibrina Rica em Plaquetas (PRF), também conhecida por Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF), é um concentrado plaquetário, descrito pelo Dr. Joseph Choukroun *et al*, em 2001, na França¹². Deriva da centrifugação de sangue periférico humano, sendo estritamente autóloga¹³.

Tem como principais objetivos promover a coagulação¹⁴ e auxiliar na cicatrização tecidual, isto é, provoca a migração, proliferação e diferenciação celulares, assim como permite a neovascularização¹⁴.

Após a centrifugação sanguínea, formam-se três camadas nos tubos de ensaio: eritrócitos no fundo, uma *buffy coat* no meio, que dará origem ao PRF, e Plasma Pobre em Plaquetas (PPP) no topo¹⁵. A sua composição integra inúmeros constituintes sanguíneos, como plaquetas, leucócitos, fatores de crescimento e suas citocinas, linfócitos, monócitos, células tronco e granulócitos neutrofílicos, enredados numa matriz de fibrina^{16,17}.

O PRF trata-se de um concentrado de 2ª geração. Quando comparado com as formulações originais, como é o caso do Plasma Rico em Plaquetas (PRP), não necessita de adição de anticoagulantes, tais como trombina bovina, apresentando uma polimerização natural, gradual e duradoura¹⁸. Demonstra menor solubilidade, menor manuseamento e modificação bioquímica do sangue e uma libertação mais prolongada dos fatores de crescimento¹².

A rede de fibrina formada é mais firme, resistente e organizada que um coágulo sanguíneo normal, não se desintegrando tão facilmente e promovendo suporte ao alvéolo¹⁹.

O PRF pode desempenhar o seu papel isoladamente ou em combinação com enxertos ósseos, de modo a resolver, por exemplo, defeitos ósseos periodontais²⁰.

2. OBJETIVO

Realizou-se uma Revisão Sistemática Integrativa, com o intuito de compreender os mecanismos de atuação do PRF e explorar de que forma este interfere na cicatrização tecidual, após a extração de 3Ms.

Comparou-se esta técnica com outras já existentes, abordando as suas vantagens, para perceber os benefícios que traz sobre as mesmas e sobre a natural regeneração de tecidos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Elaborou-se uma pesquisa nas bases de dados PubMed e EBSCO, em março de 2021.

Foram utilizadas as palavras chave: “PRF”, “platelet-rich fibrin”, “third molar extraction”, “cicatrização” e “soft tissue healing”, que foram agregadas com os operadores booleanos “AND” e “OR”, da seguinte forma: “(PRF OR platelet-rich fibrin) AND (third molar extraction OR cicatrização OR soft tissue healing)”.

Como critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados estudos:

- publicados nos últimos 10 anos (2010-2020);
- redigidos na língua inglesa;
- realizados em humanos e *in vivo*.

Da pesquisa inicial resultaram 166 artigos.

Foi executada uma triagem para remover os artigos duplicados, através do gerenciador de citações Mendeley, obtendo-se 145 estudos.

Foi seguida uma estratégia PICO para produzir uma questão: participantes (P): pacientes adultos/adolescentes com indicação para extração profilática de 3Ms; intervenção (I): colocação de PRF no alvéolo, associado ou não a outros biomateriais; comparação (C): manutenção do alvéolo vazio e cicatrização natural; outcomes/resultados (O): avaliação pós-operatória da regeneração dos tecidos moles/duros, densidade óssea, dor, edema, trismus, número de analgésicos tomados, PS, infecção e presença de OA.

A questão colocada foi a seguinte: “O PRF potencia a regeneração dos tecidos moles/duros e reduz as complicações pós-operatórias da extração de 3Ms, em pacientes adultos/adolescentes, em comparação com a extração simples e cicatrização natural?”.

Procedeu-se à leitura dos títulos e resumos dos artigos que obedeciam aparentemente à temática do trabalho, arrecadando-se 62 artigos.

Destes, 60 foram lidos individualmente e na íntegra.

De uma análise de Revisões Bibliográficas, estudos Observacionais Descritivos, estudos Comparativos, estudos Observacionais Analíticos e Estudos Experimentais, apenas foram integrados unicamente os últimos dois. Posto isto, elegeram-se 30 artigos.

Foram feitas 4 pesquisas adicionais para estudar a Classificação dos 3Ms.

4. RESULTADOS

Através da pesquisa bibliográfica gerada nas duas bases de dados, foi possível identificar 166 artigos científicos.

Os 21 duplicados foram eliminados pelo *software* Mendeley, resultando um total de 145 artigos.

Efetuuou-se uma seleção dos estudos pelo título e resumo.

Excluíram-se todos aqueles que abordavam o PRF em procedimentos não relacionados à Medicina Dentária; que se desviavam da temática da dissertação ou, ainda, que compreendiam 1Ms ou pré-molares.

83 artigos foram rejeitados, sobrando 62.

Desses, 2 não se encontravam disponíveis para livre acesso, pelo que 60 artigos prosseguiram para a fase de leitura completa.

Eliminaram-se 6 estudos que não englobavam unicamente 3Ms e 1 estudo, cujo protocolo do PRF envolvia sangue animal.

Também se rejeitaram os 6 estudos secundários: 1 caso de série, 4 estudos Comparativos e 1 estudo Observacional Descritivo. A este grupo, juntaram-se as 17 Revisões da Literatura. Todos estes se preservaram somente para elaboração de conceitos.

Selecionaram-se 30 estudos primários para a elaboração deste trabalho: 16 Ensaios Clínicos Randomizados, 2 Ensaios Clínicos Randomizados Controlados, 5 estudos Randomizados Controlados, 2 estudos Randomizados, 3 estudos Prospetivos Controlados, 1 estudo Observacional Analítico e 1 estudo Prospetivo.

O esquema da estratégia de pesquisa encontra-se representado na **Figura 1**.

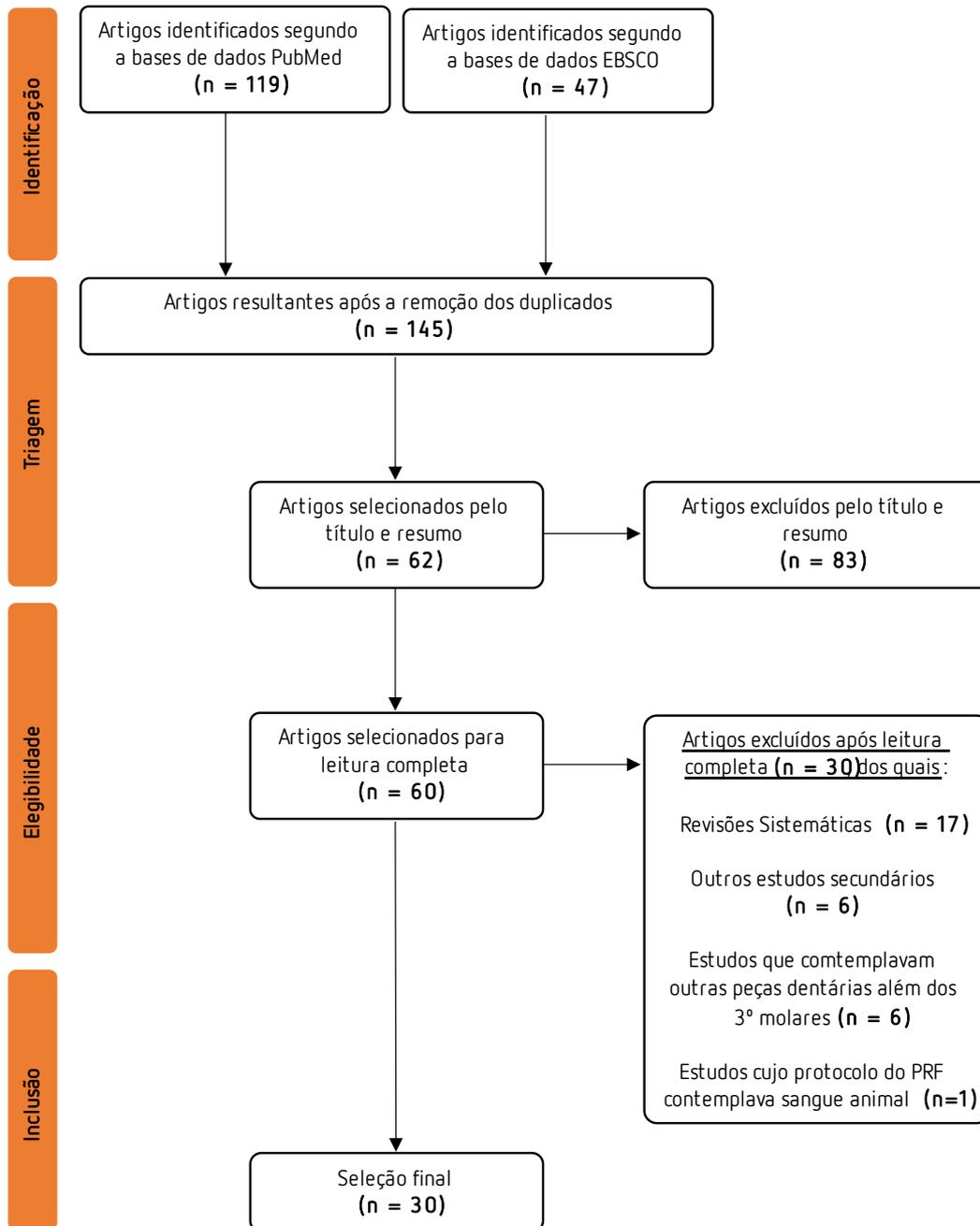


Figura 1 – Representação esquemática da estratégia de pesquisa (fluxograma)

Os resultados destes 30 estudos relataram evidências diferentes.

Alguns autores constataram que a utilização do PRF não promoveu a diminuição da dor e do edema⁸, não reduziu o desconforto do paciente³⁰, nem incentivou a cicatrização dos tecidos moles³⁷, a regeneração periodontal⁵ ou a regeneração dos tecidos duros^{37,40}, após a extração de 3Ms, comparando com os grupos controlo (sem biomaterial no alvéolo).

Em contrapartida, vários autores consentiram nas vantagens do PRF na cicatrização dos tecidos moles^{2,22,24,32,40} e dos tecidos duros^{22,26,32,33,41}, na melhoria da dor^{2,5,26,40}, do edema^{2,23,26,40}, do trismus⁴⁰ e da OA^{2,5,21}. De forma menos significativa, o PRF diminuiu a PS e a CAL³⁸.

Relativamente a modificações do protocolo do PRF, como a Fibrina Rica em Plaquetas Avançada (a-PRF), esta mostrou utilidade na diminuição da dor, quer em comparação ao L-PRF³, quer em comparação com a cicatrização natural^{11,34,39}. Também se destacou na redução do número de analgésicos tomados³, do edema^{11,39}, do trismus³⁹ e do desconforto do doente³⁴. Auxiliou, de igual modo, na regeneração de tecidos moles e duros³⁹. Contudo, revelou-se, noutras situações, ineficaz na dor, edema e trismus³⁶. Também a Fibrina Rica em Plaquetas Injetável (i-PRF) exibiu boas propriedades na cicatrização tecidular¹⁴.

Diversos investigadores procuraram estabelecer uma comparação entre o PRF e outros produtos/técnicas. A junção de PRF com Collaplug® admitiu uma melhor preservação do alvéolo de extração³⁵ e, adicionando Clorhexidina (CHX), a incidência de OA diminuiu³¹. A atuação do PRF só e acompanhado de Ácido Hialurónico (AH) melhoraram a cicatrização dos tecidos moles¹⁹ e reduziram o edema²⁹. Juntamente com a cirurgia piezoelétrica, o PRF permitiu uma diminuição da dor^{16,28}, do número de analgésicos^{16,28} e do trismus¹⁶, favorecendo a cicatrização alveolar¹⁸. Usado de forma isolada, baixou a dor^{16,28}, o trismus¹⁶ e a medicação²⁸. Noutra perspetiva, o PRP e o PRF contribuíram, separadamente, para o alívio da dor, edema e regeneração dos tecidos moles, enquanto que a Hidroxiapatita (HA) se mostrou mais benéfica na reestruturação óssea²⁵. Por fim, o PRF ditou uma melhor saúde periodontal a distal do 2M, em relação ao PRP²⁷.

Os resultados de todos os estudos estão presentes na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Dados retirados dos estudos analisados nesta Dissertação

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
Ruga E, Gallesio C, Boffano P. 2011 ⁽¹⁸⁾	Ensaio Clínico Randomizado	- Avaliar os resultados do PRF e de dispositivos de ultrassom, na remoção de 3Ms impactados.	- 14 pacientes, entre os 17 e 42 anos.	- Concentração sanguínea normal de trombócitos; - 3Ms impactados bilaterais; - Sem doenças imunológicas ou diabetes; - A não realizar quimio/radioterapia; - Sem doença periodontal descontrolada; - Não fumadores de ≥ 20 cigarros; - Não toxicodependentes.	- Grupo experimental: osteotomia com cirurgia piezoelétrica + PRF de um lado (n=14); - Grupo controlo: osteotomia com cirurgia piezoelétrica do outro lado (n=14).	- 3 meses.	- Grau de preenchimento do alvéolo; - Dor; - PS.	- No grupo experimental, o grau de preenchimento alveolar foi suficiente em 4 casos e adequado em 10. No grupo controlo, foi insuficiente em 3, suficiente em 4 e adequado em 7; - A PS baixou nos 2 grupos, sendo menor no grupo experimental; - O grupo experimental mostrou menores valores de dor.	- A junção de PRF com cirurgia piezoelétrica pode ser considerada uma técnica segura para a cicatrização do alvéolo, após a extração de 3Ms.
Eshghpour M, Dastmalchi P, Nekuyi AH, Nejat AH. 2014 ⁽²¹⁾	Ensaio Clínico Randomizado duplo-cego	- Determinar e comparar a frequência de AO, após a cirurgia de 3Ms mandibulares impactados, com e sem PRF.	- 78 pacientes adultos, entre os 18 e 35 anos.	- Ter entre 18 e 35 anos; - Estadio I ou II (ASA); - 3Ms bilaterais mandibulares, com o mesmo nível de dificuldade cirúrgica; - Sem pericoronarite no 3M; - Não ter tomado antibióticos nas 2 semanas anteriores; - Não fumadores; - Não gestantes/lactantes; - A não tomar anticoncepcionais; - Não ter lesão na orto; - Não ter tido complicações na cirurgia; - Não ter recebido >2 anestubos de anestesia.	- Grupo experimental: com PRF de um lado (n=78); - Grupo controlo: sem PRF do outro lado (n=78).	- As 2 cirurgias foram realizadas na mesma consulta.	- Presença/ausência de AO.	- De 156 casos, 23 (14,74%) foram diagnosticados com OA; - A frequência de OA foi significativamente menor no grupo PRF (OR = 0,44; p<005).	- O PRF mostrou potencial na redução da incidência de OA, após cirurgia de 3Ms mandibulares.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
Kumar N, Prasad K, Lalitha RM, <i>et al</i> 2014 ⁽²²⁾	Estudo Clínico Randomizado Controlado	- Avaliar o efeito do PRF na dor, edema, trismus, cicatrização periodontal da face distal do 2M e no regeneração óssea dos alvéolos, após a extração de 3Ms mandibulares.	- 31 pacientes, entre os 19 e 35 anos.	- Pacientes saudáveis, entre os 19 e 35 anos; - Impactação do 3M mandibular mesioangulado ou horizontalizado; - Contagem de plaquetas >150.000/mm ³ ; - Presença do 2M; - Sem doenças sistémicas ou imunidade comprometida; - Não gestantes/lactantes.	- Grupo experimental: 16 pacientes com PRF; - Grupo controlo: 15 pacientes sem PRF.	- Extração única.	- Dor; - Edema; - PS; - Densidade óssea.	- A dor ($p=0,017$), o edema ($p=0,022$) e a distância interincisal ($p=0,040$) foram menores no grupo experimental, no 1º dia; - A PS diminuiu no grupo experimental ($p<0,001$) e no controlo ($p=0,014$); - Os valores de densidade óssea foram maiores no grupo experimental.	- O PRF pode ser considerado uma opção viável na cicatrização alveolar, após a extração cirúrgica de 3Ms mandibulares impactados.
Uyanik LO, Bilginaylar K, Etikan I. 2015 ⁽¹⁶⁾	Ensaio Clínico Randomizado	- Avaliar os efeitos do PRF, PRF+cirurgia piezoelétrica e cirurgia com instrumentos rotatórios, na extração de 3Ms mandibulares impactados.	- 20 pacientes, entre os 19 e 31 anos.	- Idade > 18 anos; - Pacientes com 3Ms bilaterais impactados, simétricos e com indicação para extração; - Sem doenças sistémicas; - A não tomar antibióticos ou opioides; - Sem doença periodontal; - Não fumadores/alcoólicos; - Não gestantes/lactantes; - Sem alergias; - Sem odontosecção.	- Grupo A1: cirurgia tradicional com broca de um lado ($n=10$); - Grupo A2: cirurgia tradicional + PRF do outro lado ($n=10$); - Grupo B3: osteotomia com cirurgia piezoelétrica + PRF de um lado ($n=10$); - Grupo B4: cirurgia tradicional	- 21 dias.	- Dor; - N° de analgésicos tomados; - Trismus; - Edema.	- Houve redução significativa da dor (soma total dos dias) e do trismus (1º dia) no grupo A2 e redução da dor, n° de analgésicos tomados (soma total dos dias) e trismus (1º dia) no grupo B3, em comparação com os grupos A1 e B4 ($p\leq 0,05$); - O edema não diferiu entre grupos ($p>0,05$), com exceção do 2º dia, entre os grupos A1 e B4 e A2 e B4 ($p\leq 0,05$).	- O uso de PRF sozinho e com cirurgia piezoelétrica reduziram significativamente a dor e o trismus, após 24h; - O uso de PRF+cirurgia piezoelétrica reduziu significativamente o n° de analgésicos tomados e os impactos da operação.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
					com broca do outro lado (n=10).				
Ozgul O, Senses F, Er N, <i>et al</i> 2015 ⁽²³⁾	Ensaio Clínico Randomizado <i>Split-mouth</i> multicentro	- Estudar a eficácia do PRF na cicatrização (dor e edema), após a cirurgia de 3Ms.	- 56 pacientes, dos 18 aos 28 anos.	- Presença de 3Ms bilaterais totalmente impactados, igual grau de dificuldade; - Sem doenças pré-existentes; - A não tomar medicação importante; - Sem patologia no 3M; - Sem desordem temporomandibular.	- Grupo experimental: com PRF de um lado (n=56); - Grupo controlo: sem PRF do outro lado (n=56).	- As 2 cirurgias foram realizadas na mesma consulta.	- Edema; - Dor.	- Houve mais edema no grupo controlo, no 3º dia ($p < 0,05$); - Não houve diferenças significativas entre os grupos, no que diz respeito à dor.	- O PRF parece ser eficiente na diminuição do edema horizontal.
Kumar YR, Mohanty S, Verma M, <i>et al</i> 2015 ⁽²⁴⁾	Ensaio Clínico Randomizado	- Avaliar a regeneração óssea e a cicatrização dos tecidos moles, com e sem PRF, em alvéolos de extração.	- 34 pacientes, entre os 18 e 40 anos.	- Presença de 3Ms mandibulares bilaterais impactados; - Testes de laboratório e contagem de plaquetas normal.	- Grupo controlo: sem PRF de um lado (n=34); - Grupo experimental: com PRF do outro lado (n=34).	- As 2 cirurgias foram realizadas na mesma consulta.	- Quantidade de osso formado (DF); - Dor; - Infecção.	- Não houve diferenças significativas entre os 2 grupos ($p = 0,24$); - Os valores da DF foram maiores no grupo experimental; - A dor foi menor no grupo experimental, com exceção da semana 4 ($p = 0,00$); - Só houve 1 caso de infecção.	- O PRF melhora a cicatrização dos tecidos moles e duros; - A regeneração óssea não diferiu significativamente entre os grupos.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
Dutta SR, Passi D, Singh P, <i>et al</i> 2016 ⁽²⁵⁾	Estudo Randomizado, Controlado, Paralelo	- Comparar a eficácia do PRP, PRF e HA na redução da dor e edema, na ausência de alveolite seca e na regeneração óssea e dos tecidos moles, após a extração de 3Ms mandibulares.	- 40 pacientes, entre os 17 e 36 anos.	- Ter entre 17 e 36 anos; - Sem pericoronarite, infecção periapical ou lesões inerentes nos 3Ms impactados; - Sem oclusão traumática ou colisão com os 3Ms superiores; - Não fumadores; - Não alcoólicos; - Sem doenças sistémicas; - A não tomar contraceptivos orais; - Pacientes com Follow-up completo.	- Grupo controlo: 10 pacientes que não receberam nenhum material; - Grupo PRP: 10 pacientes; - Grupo PRF: 10 pacientes; - Grupo HA: 10 pacientes.	- Extração única.	- Dor; - Edema; - Regeneração dos tecidos moles; - Presença / ausência de alvéolo seco; - Regeneração óssea.	- Houve uma redução da dor e do edema, desde o 1º dia, em todos os grupos, embora a máxima redução de dor se tenha verificado no grupo PRF e a de edema no grupo PRP ($p<0,05$); - Houve alveolite seca no 3º dia (2 casos no grupo controlo, 2 no PRP e 1 no PRF); - A regeneração dos tecidos moles foi maior nos grupos PRP e PRF, sem diferenças significativas; - O grupo HA teve maiores valores de regeneração óssea ($p<0,05$).	- Houve melhoria na dor, edema e cicatrização dos tecidos moles nos grupos PRP e PRF; - O grupo HA apresentou melhor regeneração óssea.
Nashar AA, Yakoob H, Alahmad MA, <i>et al</i> 2016 ⁽²⁶⁾	Estudo Prospetivo Controlado	- Avaliar os resultados clínicos e radiográficos do uso de PRF na cicatrização de tecidos moles e duros, depois da extração de 3Ms impactados.	- 20 pacientes, entre os 18 e 24 anos.	- Ter estadio I ou II (ASA); - Presença de 3Ms impactados vertical ou horizontalmente, mesioangulados e bilaterais, com o mesmo nível de dificuldade; - Não fumadores; - Sem pericoronarite ou dor antes da cirurgia; - Sem doenças sistémicas ou sistema imunitário comprometido; - Contagem de plaquetas $> 150.000/mm^3$;	- Grupo experimental: com PRF de um lado ($n=20$); - Grupo controlo: sem PRF do outro lado ($n=20$).	- 2 semanas.	- Dor; - Edema; - Trismus; - Densidade óssea.	- Houve diferenças significativas entre os 2 grupos, no que toca ao edema ($p=0,016$) e ao trismus ($p=0,03$), no 2º dia; - Houve diferenças significativas entre os 2 grupos, relativas à dor, no 1º ($p=0,012$) e 2º ($p=0,050$) dias; - Não houve diferenças significativas entre os	- A aplicação do PRF diminuiu a severidade da dor, edema, trismus, mas não tem efeito na regeneração óssea, após extração de 3Ms mandibulares impactados.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
				<ul style="list-style-type: none"> - Sem alergias/hipersensibilidades; - Sem ter tomado antibióticos/cortisona nos 12 meses anteriores; - Não gestantes; - Não lactantes. 				grupos na densidade óssea.	
Doiphode AM, Hegde P, Mahindra U, <i>et al</i> 2016 ⁽²⁷⁾	Ensaio Clínico Randomizado	- Avaliar a eficácia do PRP e do PRF em defeitos alveolares, após a remoção de 3Ms mandibulares.	- 30 pacientes, entre os 18 e os 30 anos.	- Presença de 3Ms mandibulares bilaterais, impactados; - Ter entre 18 e 30 anos.	- Grupo I (controlo): sem material no alvéolo (n=15); - Grupo II (n=15): IIa: o lado esquerdo foi preenchido com PRP; IIb: o lado direito foi preenchido com PRF.	- Extração única.	- Medição da deiscência da ferida; - PS; - Altura do osso alveolar; - Densidade óssea.	- Ocorreu deiscência em 5 dos 15 controlos e em 3 casos do grupo IIa; - Ocorreu diminuição da PS em todos os grupos, no 2º, 4º e 6º meses, sendo a melhor no grupo IIa ($p<0,05$); - Ocorreu aumento da altura óssea em todos os grupos, no 2º, 4º e 6º meses, sendo significativo no grupo IIb ($p<0,05$); - A maior densidade óssea verificou-se no grupo IIb ($p>0,05$).	- Há uma melhoria na saúde periodontal a distal do 2M, depois da cirurgia do 3M, em casos tratados com PRF, em comparação com os casos controlo e com os casos tratados com PRP.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
Bilginaylar K, Uyanik LO. 2016 ⁽²⁸⁾	Ensaio Clínico Randomizado	- Comparar os resultados de cirurgias de 3Ms mandibulares, usando instrumentos rotatórios e cirurgia piezoelétrica, com e sem aplicação de PRF.	- 59 pacientes, entre os 18 e 31 anos de idade (21 com extração bilateral e 38 com extração única).	- Idade > 18 anos; - Presença de 3Ms verticalmente impactados, uni ou bilaterais, com necessidade de extração; - Sem doenças sistémicas; - A não tomar opioides ou antibióticos; - Não fumadores; - Não alcoólicos; - Não gestantes; - Sem alergias; - Sem pericoronarite ou doença periodontal severa; - Sem odontosecção.	- Grupo 1: osteotomia com brocas tradicionais (n=20); - Grupo 2: osteotomia com brocas tradicionais + PRF (n=20); - Grupo 3: cirurgia piezoelétrica (n=20); - Grupo 4: cirurgia piezoelétrica + PRF (n=20).	- 21 dias para os pacientes com extrações bilaterais.	- Dor; - Trismus; - Edema; - N° de analgésicos tomados.	- Houve uma redução significativa da dor (1º, 2º e 3º dias) e do n° de analgésicos tomados (2 e 3º dias) nos grupos 2 e 4 (p<0,05); - No grupo 3, isso só aconteceu no 3º dia; - Não houve diferença significativa no edema e trismus entre o grupo 1 e os restantes.	- A dor e o n° de analgésicos tomados diminuíram significativamente quando o PRF foi usado com técnicas tradicionais ou com cirurgia piezoelétrica.
Afat İM, Akdoğan ET, Gönül O. 2017 ⁽²⁹⁾	Estudo Prospetivo Randomizado Controlado duplo-cego	- Explorar os efeitos clínicos do L-PRF sozinho e combinado com esponja de AH, comparando com um grupo controlo, após a cirurgia de 3Ms.	- 60 pacientes, entre os 18 e os 30 anos.	- Ter entre 18 e 30 anos; - Presença de 3M unilateral, parcialmente erupcionado, com classe II, posição B (Pell & Gregory); - Não fumadores; - Ter estadio I (ASA); - Duração do procedimento ≤ 30mins; - Seguimento das instruções pós-operatórias; - Sem OA ou infeção.	- Grupo I (controlo): 20 pacientes que não receberam nenhum material; - Grupo II: 20 pacientes que receberam L-PRF; - Grupo III: 20 pacientes que receberam L-PRF + AH.	- Extração única.	-Edema; - Trismus; - Dor.	- Houve aumento da TPO no grupo I, em relação ao grupo III (2º dia, p=0,001) e em relação ao grupo II (7º dia, p=0,003) e grupo III (7º dia, p=0,07); aumento da TCO no grupo I, em relação ao grupo III (2º dia, p=0,002); aumento da ACA no grupo I, em relação ao grupo II (2º dia, p=0,011 e 7º dia, p=0,002) e em relação ao grupo III (1º	- A utilização do L-PRF, nomeadamente aplicada com AH, minimiza o edema pós-operatório.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
								dia, $p=0,001$ e 7º dia, $p=0,006$); - Não houve diferenças entre os grupos, em relação ao trismos e dor; - O consumo de analgésicos foi menor no grupo III.	
Gülşen U, Şentürk MF. 2017 ⁽⁸⁾	Estudo Prospetivo Controlado <i>Split-mouth</i>	- Avaliar os efeitos do PRF na dor e edema, após a extração de 3Ms.	- 30 pacientes, entre os 17 e os 27 anos.	- Pacientes com 3Ms bilaterais impactados simétricos, com o mesmo grau de dificuldade cirúrgica: classe I, posição B (Pell & Gregory) posição vertical (Winter) e com a mesma técnica aplicada; - Pacientes saudáveis, sem doenças relevantes ou histórico de sangramento; - A não tomar anti-histamínicos/AINEs cronicamente; - Sem pericoronarite; - Não gestantes; - Não lactantes.	- Grupo experimental: com PRF de um lado ($n=30$); Grupo controlo: sem PRF do outro lado ($n=30$).	- As 2 cirurgias foram realizadas na mesma consulta.	- Edema; - Dor.	- Os valores de dor diminuíram em ambos os grupos; - Os valores de edema aumentaram em ambos os grupos do 1º para o 2º dias; - As diferenças não foram significativas ($p>0,05$).	- Utilizar ou não PRF para reduzir a dor e o edema teve igual sucesso.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
Asutay F, Yolcu O., Acar AH, <i>et al</i> 2017 ⁽³⁰⁾	Estudo Randomizado <i>Split-mouth</i> duplo-cego	- Avaliar os efeitos do PRF em termos de dor, trismus e edema, após cirurgia de 3Ms.	- 30 pacientes, dos 18 aos 29 anos.	- Idade > 18 anos; - Presença de 3Ms mandibulares bilaterais, simétricos, impactados, com osso completo; - Sem doença sistêmica ou infecção local; - Não fumadores; - A não tomar contraceptivos orais; - Não gestantes; - Não lactantes; - Sem alergias.	- Grupo experimental: com PRF de um lado (n=30); - Grupo controle: sem PRF do outro lado (n=30).	- 4 semanas.	- Dor; - Trismus; - Edema.	- Não houve diferenças significativas entre os 2 grupos, nas variáveis de estudo ($p>0,05$).	- Não se observaram benefícios do PRF na dor, edema e trismus, após a extração de 3Ms mandibulares impactados.
Eshghpour M, Danaeifar N, Kermani H, Nejat AH. 2017 ⁽³¹⁾	Ensaio Clínico Randomizado duplo-cego	- Investigar se o risco de desenvolver OA após a cirurgia de 3Ms impactados difere quando PRF ou PRF+CHX são aplicados no alvéolo.	- 241 pacientes, entre os 18 e 35 anos.	- Ter estadio I ou II (ASA); - Ter entre 18 e 35 anos; - Possuir 3Ms bilaterais com grau de dificuldade moderado (Pederson); - Não fumadores; - Não gestantes; - Não lactantes; - A não tomar contraceptivos orais; - Sem pericoronarite no 3M; - Sem lesões periapicais no raio-x; - Não ter tomado antibiótico nas 2 semanas anteriores; - Não ter recebido >2 anestubos.	- Grupo PRF: 118 pacientes (1/2 com PRF de um lado e 1/2 sem PRF do outro lado); - Grupo PRF + CHX: 123 pacientes (1/2 com PRF e CHX de um lado e 1/2 sem PRF e CHX do outro lado).	- As 2 cirurgias foram realizadas na mesma consulta.	- Presença / ausência de OA.	- A frequência de OA nos alvéolos PRF e PRF+CHX foi significativamente menor que nos alvéolos controle (RR=0,18; $p<0,05$); - O risco de desenvolver OA no alvéolos PRF+CHX foi 0,37x menor que nos alvéolos PRF (RR=0,37; $p<0,05$).	- A aplicação de PRF+CHX no alvéolo, após a extração cirúrgica de 3Ms mandibulares impactados, tem potencial para diminuir a incidência de OA a valores tão baixos quanto os relatados em extrações não cirúrgicas.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
Unsal H, Erbasar GNH. 2018 ⁽⁵⁾	Ensaio Clínico Randomizado <i>Split-mouth</i>	- Avaliar a influência do PRF na incidência da OA e nos níveis de dor e PS na face distal do 2M, após a extração de 3Ms parcialmente erupcionados.	- 50 pacientes, entre os 15 e 43 anos.	- Presença de 3Ms bilaterais, simétricos e parcialmente erupcionados, com indicação para extração; - Sem patologia no 3M; - Sem doenças sistêmicas; - A não tomar opioides; - Presença do 2M; - Não gestantes; - Não lactantes.	- Grupo controlo: sem PRF de um lado (n=50); - Grupo experimental: com PRF do outro lado (n=50).	- Mínimo de 7 dias.	- Dor; - Regeneração alveolar; - PS.	- Houve OA em 8% dos pacientes PRF e em 18% dos pacientes controlo (p>0,05); - Não houve OA nos pacientes fumadores PRF e houve 37,5% de OA nos pacientes fumadores controlo (p<0,05); - Passados 3 meses, a PS era ≤3mm nos 2 grupos.	- O PRF reduziu significativamente a incidência de OA em pacientes fumadores e teve um efeito positivo nos níveis de dor, mas não na regeneração periodontal.
Daugela P, Grimuta V, Sakavicius D, <i>et al</i> 2018 ⁽²⁾	Ensaio Clínico Randomizado <i>Split-mouth</i>	- Avaliar o efeito do L-PRF na extração de 3Ms mandibulares impactados na cicatrização tecidual, desconforto do paciente e incidência de OA.	- 30 pacientes, entre os 18 e os 60 anos.	- Ter entre 18 e 60 anos; - Pacientes saudáveis, com estadio ≤ II (ASA); - Presença de 3Ms mandibulares impactados bilaterais, com igual grau de dificuldade (Pederson, Juozbalys e Daugela) e com mesma técnica cirúrgica; - Ter 3Ms com raiz completamente formada no raio-x; - Ausência de inflamação aguda ou infeção na zona; - Não ter tomado AINEs nas 4 semanas anteriores; - Ter consentimento informado assinado; - Não fumadores; - Diferença de tempo ≤ 10min nas 2 cirurgias; - Ausência de lesões neoplásicas;	- Grupo experimental: com L-PRF de um lado (n=30); - Grupo controlo: sem L-PRF do outro lado (n=30).	- As 2 cirurgias foram realizadas na mesma consulta.	- Cicatrização dos tecidos moles; - Incidência de OA; - Dor; - Edema.	- Houve 4 casos de OA no grupo controlo e foi estatisticamente significativo, em comparação com o grupo experimental (p=0,01); - A regeneração dos tecidos moles foi maior no grupo experimental (p=0,01); - Os valores de dor foram menores no grupo experimental (p=0,01); - Houve redução significativa do edema no grupo experimental, no 1º dia (p=0,035) e no 3º dia (p=0,023), mas não no 7º dia (p=0,224).	- O L-PRF é benéfico na cicatrização de tecidos moles e na redução da dor, edema e incidência de OA.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
				<ul style="list-style-type: none"> - Ausência de lesões radiolúcidas >1cm; - Presença do 2M; - A não tomar medicação importante; - Não alcoólicos/toxicodependentes; - Não gestantes/lactantes; - Vontade de prosseguir com o plano sugerido. 					
Varela HA, Souza JCM, Nascimento RM, <i>et al</i> 2018 ⁽¹⁴⁾	Estudo Randomizado Controlado	- Avaliar o conteúdo celular sanguíneo, os seus aspetos morfológicos, a expressão do gene do colagénio tipo I e a libertação de fatores de crescimento no i-PRF.	- 15 pacientes, entre 25 e os 38 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Ter entre 25 e 38 anos; - Não fumadores; - Não ter tomado anticoagulantes ou anti-inflamatórios nas 4 semanas anteriores; - Sem anormalidades nos padrões celulares e bioquímicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo experimental: com i-PRF de um lado (n=15); - Grupo controlo: sem i-PRF do outro lado (n=15). 	- As 2 cirurgias foram realizadas na mesma consulta.	<ul style="list-style-type: none"> - Contagem celular; - Análise dos FC; - Análise histológica e imunohistoquímica; - Expressão genética; - Análise morfológica. 	<ul style="list-style-type: none"> - O grupo experimental apresentou maiores concentrações de plaquetas e linfócitos (p<0,05); - A libertação de VEGF foi maior no grupo experimental (p<0,01) por 24h; - O grupo experimental manteve as características morfológicas, enquanto o grupo controlo mostrou hemólise e perda de estrutura dos eritrócitos; - Houve up-regulação do TGF-β, da IL-10 e da osteocalcina no grupo experimental; - Houve maior expressão do gene do colagénio tipo I no 	- O i-PRF providencia uma rede de fibrina 3D, com leucócitos, plaquetas, colagénio tipo I e fatores de crescimento, sendo uma boa abordagem para a regeneração tecidual.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
								grupo experimental ($p<0,05$); - Uma rede de fibrina foi notável no grupo experimental.	
Kapse S, Surana S, Satish M, <i>et al</i> 2018 ⁽³²⁾	Ensaio Clínico Randomizado simples-cego	- Avaliar a eficácia do PRF na cicatrização do alvéolo, após a extração de 3Ms mandibulares.	- 30 pacientes, entre os 18 e 40 anos.	- Presença de 3Ms bilaterais, simétricos, impactados; - Perfil hematológico normal; - Sem doenças sistémicas; - Boa higiene oral; - Sem infeção no local; - Não fumadores; - Não alcoólicos.	- Grupo A: alvéolos ímpares esquerdos / pares direitos com PRF ($n=30$); - Grupo B: alvéolos ímpares direitos / pares esquerdos sem PRF ($n=30$).	- 30 dias.	- Dor; - Edema; - Regeneração óssea.	- As percentagens de dor e edema foram menores no grupo A ($p<0,05$); - A regeneração óssea foi evidente na 8ª e 16ª semanas no grupo A ($p<0,001$).	- O uso de PRF ajuda numa melhor e mais precoce cicatrização tecidular, de uma forma controlada.
Afat İM, Akdoğan ET, Gönül O 2018 ⁽¹⁹⁾	Estudo Prospetivo Randomizado Controlado duplo-cego	- Explorar os efeitos clínicos do L-PRF sozinho e combinado com uma esponja de AH, na cicatrização precoce, em comparação com um grupo controlo, após a cirurgia de 3Ms.	- 60 pacientes, entre os 18 e os 30 anos.	- Ter entre 18 e 30 anos; - Pacientes com 3M mandibular unilateral, parcialmente erupcionado, com classe II, posição B (Pell & Gregory); - Ter estadio I (ASA); - Não fumadores; - Sem pericoronarite; - A não tomar qualquer medicamento; - Seguimento das instruções dadas.	Grupo I (controlo): 20 pacientes sem biomaterial no alvéolo; Grupo II: 20 pacientes com L-PRF no alvéolo; Grupo III: 20 pacientes com L-PRF + AH no alvéolo.	- Extração única.	- Cicatrização da mucosa; - Complicações hemorrágicas; - OA; - Infeção da ferida.	- A cicatrização das mucosas foi maior nos grupos II e III; - Não houve casos de OA, de infeção da ferida ou de efeitos 2º nos grupos II e III; - Não houve sangramento prolongado neste estudo.	- O L-PRF sozinho e combinado com AH podem melhorar a cicatrização de tecidos moles, prevenindo a OA e infeção, após a extração de 3Ms.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
Ritto FG, Pimentel G, Canellas JVS. 2019 ⁽³³⁾	Ensaio Clínico Randomizado duplo-cego	- Determinar se o uso de L-PRF melhora a regeneração de tecidos duros/moles e a dor, após a extração de 3Ms mandibulares.	- 17 pacientes, entre os 16 e os 29 anos.	- Ter entre 16 e 29 anos; - Ter estadio I (ASA); - Extração bilateral de 3Ms, com dificuldade similar (Pell & Gregory); - Contagem de plaquetas entre 150.000 e 400.000 p/mm ³ ; - Sem pericoronarite na região; - Sem doença periodontal; - Presença do 2M; - Sem alergias; - Não fumadores.	- Grupo controlo: sem L-PRF de um lado (n=17); - Grupo experimental: com L-PRF do outro lado (n=17).	- As 2 cirurgias foram realizadas na mesma consulta.	- Cicatrização dos tecidos duros e moles; - Dor.	- Houve um aumento da densidade óssea no grupo experimental, após 3 meses (p=0,007); - Não houve diferença significativa entre os grupos, em termos de dor e cicatrização de tecidos moles (p>0,05).	- A utilização de L-PRF beneficiou a regeneração óssea, após a extração de 3Ms.
Caymaz MG, Uyanik LO. 2019 ⁽³⁾	Estudo Prospetivo Randomizado <i>Split-mouth</i>	- Investigar e comparar os efeitos do L-PRF e do a-PRF, na dor, edema e trismus, após a cirurgia de 3Ms mandibulares.	- 27 pacientes, entre os 18 e os 26 anos.	- Idade ≥ 18 anos; - Presença de 3Ms mandibulares totalmente impactados, verticalizados, simétricos e bilaterais; - 3Ms com classe I, posição C (Pell & Gregory); - Ausência de doenças sistémicas; - A não tomar opioides crónicos ou antibióticos; - Não gestantes; - Não fumadores; - Não alcoólicos; - Sem alergias; - Ter estadio I (ASA); - Sem odontosecção; - Tempo de operação ≤ 30min; - Sem doença periodontal severa ou pericoronarite aguda; - Capacidade de seguir instruções pós-operatórias.	- Grupo com L-PRF de um lado (n=27); - Grupo com a-PRF do outro lado (n=27).	- 21 dias.	- Dor; - Edema; - Trismus; - Número de analgésicos tomados.	- O grupo L-PRF apresentou maiores valores de dor no 1º dia (p<0,05), 2º dia, 3º dia e no total dos dias (p<0,01); - O nº de analgésicos tomados foi maior no grupo L-PRF, no 2º dia (p<0,01), 3º dia e no total dos dias (p<0,05); - Não houve diferenças significativas em termos de edema (p>0,05); - Não houve diferenças significativas em termos de trismus (p>0,05);	- O uso de a-PRF reduziu a dor e o número de analgésicos tomados, em relação ao L-PRF, após a extração de 3Ms mandibulares.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
Yüce E, Kömerik N. 2019 ⁽³⁴⁾	Estudo Clínico Prospetivo Randomizado Controlado	- Determinar a efetividade do a-PRF+ na cicatrização prolongada e no alívio da dor, em casos de OA.	- 40 pacientes, entre os 18 e os 40 anos.	- Ter entre 18 e 40 anos; - Sem doença sistêmica; - Diagnóstico positivo de OA (não tratada), 3 dias depois da extração; - 3M com classe I, posição A (Pell & Gregory); - A não tomar medicação relevante; - Não fumadores; - Não gestantes, lactantes ou menstruantes; - Sem inflamação, periodontite, gengivite ou abscesso na área; - Não ter tomado antibióticos ou anti-inflamatórios nos 7 dias anteriores; - Não ter tomado contraceptivos e não ter feito radio / quimioterapia nos 12 meses anteriores; - Cirurgia sem remoção de osso.	- Grupo 1 (controlo): 20 pacientes sem a-PRF+ no alvéolo; - Grupo 2 (experimental): 20 pacientes com a-PRF+ no alvéolo.	- Extração única.	- Dor; - Cicatrização dos tecidos moles; - Densidade óssea.	- Houve redução rápida e contínua da dor no grupo 2 ($p<0,05$); - As taxas de cicatrização dos tecidos moles e da densidade óssea foram superiores no grupo 2 ($p<0,05$).	- Uma cicatrização com a-PRF+, em casos de OA, pode reduzir a intensidade da dor e o desconforto do paciente.
Zahid TM, Nadershah M. 2019 ⁽¹¹⁾	Ensaio Clínico Randomizado <i>Split-mouth</i> duplo-cego	- Avaliar o efeito do a-PRF na cicatrização tecidual do alvéolo do 3M, após a sua extração, bem como o conforto do paciente.	- 10 pacientes mulheres, com média de 24 anos.	- Idade \geq 18 anos; - Pacientes saudáveis sem doenças sistêmicas; - Presença de 3Ms mandibulares impactados de forma vertical ou mesioangulada, bilaterais e simétricos, com o mesmo grau de dificuldade cirúrgica; - Não fumadores; - Presença dos 2Ms; - Ausência de 2M cariado ou com indicação para extração;	- Grupo experimental: com a-PRF de um lado ($n=10$); - Grupo controlo: sem a-PRF do outro lado ($n=10$).	- As 2 cirurgias foram realizadas na mesma consulta.	- PS; - CAL; - RG; - Dor; - Edema; - Cicatrização. (Para cada dente, a PS, a CAL e a RG foram avaliadas em DV e em DL, em ambos os grupos)	- Houve diminuição da PS nos 2 grupos, em DV e DL, no 1º e 3º mês, sendo menor no grupo a-PRF ($p=0,02$) que no controlo ($p=0,014$), no 1º mês; - Houve diminuição da RG no grupo experimental ($p<0,001$) e no controlo ($p=0,01$), no 1º mês, até ao 3º mês,	- A utilização de a-PRF pode ser útil para minimizar a dor e edema, após a extração de 3Ms.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
				<ul style="list-style-type: none"> - A não tomar imunossupressores; - Sem infeções; - Capacidade de comparecer nas consultas de avaliação. 				<ul style="list-style-type: none"> sendo mais evidente nas faces DV tratadas com a-PRF; - Não houve diferenças significativas na CAL em ambos os grupos; - A dor ($p=0,01$) e o edema ($p=0,04$) baixaram no grupo a-PRF, no 7º dia; - Não houve diferenças significativas na cicatrização em ambos os grupos. 	
Ahmed N, Gopalakrishna V, Shetty A, <i>et al</i> 2019 ⁽³⁵⁾	Estudo Observacional Analítico	- Comparar os efeitos clínicos do PRF vs PRF+Collaplug® na cicatrização de tecidos moles e na preservação da largura/altura do alvéolo e na densidade óssea, em pacientes submetidos a extração de dentes superiores ou inferiores, com desejo de futura substituição por implantes.	- 54 pacientes, entre os 18 e os 45 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Idade > 18 anos; - Pacientes com desejo de extrair dentes e substituir por implantes; - Ter estadio I (ASA); - Não imunocomprometidos; - Não fumadores; - Não gestantes; - Não lactantes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo I (controlo): (n=18); - Grupo II: grupo PRF (n=18); - Grupo III: grupo PRF + Collaplug® (n=18). 	- Extração única.	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrização dos tecidos moles; - Altura óssea; - Largura óssea; - Densidade óssea. 	<ul style="list-style-type: none"> - O grupo II apresentou a melhor regeneração dos tecidos moles; - As diferenças na altura óssea foram significativamente maiores entre os grupos I e II e entre os grupos I e III ($p<0,001$); - As diferenças na largura e densidade ósseas foram significativamente maiores no grupo III ($p<0,001$). 	- A junção de PRF com Collaplug® atua de forma mais eficiente na preservação do alvéolo, que o PRF sozinho.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
Torul D, Omezli MM, Kahveci K. 2020 ⁽³⁶⁾	Ensaio Clínico Randomizado Controlado	<ul style="list-style-type: none"> - Estudar os efeitos do a-PRF e dos CGF na dor, edema e trismus, após a extração de 3Ms; - Comparar as propriedades biológicas destes 2 materiais. 	- 75 pacientes, entre os 18 e os 40 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Ter entre 18 e 40 anos; - Presença de 3M mandibular unilateral, verticalmente impactado, mesioangulado (Winter), classe II ou III, posição B (Pell & Gregory); - Não fumadores; - Ter estadio I (ASA); - Sem doenças sistémicas; - Não gestantes; - Não lactantes; - Sem pericoronarite. 	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo I (controlo): 25 pacientes sem a-PRF ou CGF; - Grupo II: 25 pacientes com a-PRF; - Grupo III: 25 pacientes com CGF. 	- Extração única.	<ul style="list-style-type: none"> - Edema; - Dor; - Trismus; - N° de analgésicos tomados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Houve mudança na medida do TCO, no 7º dia, no grupo I e III ($p=0,038$) e na medida do TPO, no grupo I e III ($p=0,014$) e no grupo II e III ($p=0,038$); - Não houve diferenças significativas na dor, trismus e nº de analgésicos tomados entre os grupos ($p>0,05$). 	- O uso de a-PRF e de CGF não parecem ter benefícios na dor, edema e trismus, após a extração do 3M.
Aravena PC, Sandoval SP, Pizarro FE, <i>et al</i> 2020 ⁽³⁷⁾	Ensaio Clínico Randomizado <i>Split-mouth</i> duplo-cego	- Determinar se o L-PRF é efetivo a preservar a crista alveolar, usando parâmetros clínicos, radiográficos e volumétricos, de modo a comparar com um coágulo sanguíneo normal.	- 16 pacientes, entre os 18 e os 32 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes saudáveis; - Idade > 18 anos; - Ter estadio I (ASA); - Sem doenças sistémicas; - Não fumadores; - Índice de higiene oral > 80% (WHO); - Ausência de cáries; - Presença do 3M superior direito e esquerdo totalmente erupcionado; - Extração por razões ortodónticas ou dificuldade na higiene; - Não gestantes; - Sem doenças periodontais crónicas; - Sem patologia apical crónica; - Não ter tomado antibióticos, AINEs ou glucocorticoides nos 3 meses anteriores; 	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo controlo: coágulo sanguíneo de um lado ($n=16$); - Grupo experimental: com L-PRF do outro lado ($n=16$). 	- As 2 cirurgias foram realizadas na mesma consulta.	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrização dos tecidos moles; - Profundidade, largura e GSV do alvéolo; - Diferença volumétrica. 	<ul style="list-style-type: none"> - A cicatrização dos tecidos moles, a largura, a profundidade e os GSV foram idênticos nos 2 grupos; - Ambos os grupos tiveram um aumento volumétrico do alvéolo, mas com valores similares ($p<0,05$). 	- A preservação da crista alveolar com L-PRF não apresentou características clínicas, radiográficas e volumétricas diferentes das do coágulo sanguíneo normal.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
				<ul style="list-style-type: none"> - Sem infeção aguda; - Sem tratamentos com anticoagulantes. 					
Gasparro R, Sammartino G, Mariniello M, <i>et al</i> 2020 ⁽³⁸⁾	Ensaio Clínico Randomizado <i>Split-mouth</i>	- Comparar os resultados do L-PRF e do coágulo sanguíneo, em distal do 2M mandibular, após a extração do 3M mandibular.	- 18 pacientes, entre os 18 e os 35 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Idade \geq 18 anos; - PS bilateral > 6mm, a distal do 2M; - Presença de 3Ms mesioangulados / horizontalizados; - Índice de placa e de sangramento < 25% antes da cirurgia; - Presença das tábuas ósseas íntegras após a cirurgia; - Sem doenças sistémicas; - Sem doença periodontal; - Não gestantes; - Não lactantes; - Não fumadores; - Sem infeção aguda na zona. 	<p>Grupo controlo: sem L-PRF de um lado (n=18);</p> <p>Grupo experimental: com L-PRF do outro lado (n=18).</p>	- As 2 cirurgias foram realizadas na mesma consulta.	<ul style="list-style-type: none"> - Índice de placa; - Índice de sangramento; - PS; - CAL; - RG. 	<ul style="list-style-type: none"> - Não houve diferenças significativas no índice de placa ($p=0,14$) e no índice de sangramento ($p=0,11$), no 6º mês, em ambos os grupos; - A CAL ($p=0,028$) e a PS ($p=0,003$) diminuíram significativamente no grupo experimental; - Não houve diferenças na RG, em ambos os grupos ($p=0,78$). 	- O uso de L-PRF mostrou resultados estatisticamente benéficos, mas clinicamente leves a moderados, em termos de CAL e PS.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Crítérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
Gupta N, Agarwal S. 2020 ⁽³⁹⁾	Ensaio Clínico Randomizado Prospetivo <i>Split-mouth</i>	- Avaliar a efetividade do a-PRF no alvéolos de extração de 3Ms mandibulares impactados.	- 20 pacientes, entre os 18 e os 30 anos.	- Ter entre 18 e 30 anos; - Presença de 3Ms mandibulares impactados bilaterais, com nível de dificuldade mínimo a moderado (Pederson); - Ter estadio I (ASA); - Pacientes saudáveis; - Sem histórico de saúde relevante; - A não tomar medicação regularmente; - Não fumadores; - Não alcoólicos.	Grupo controle: sem L-PRF de um lado (n=20); Grupo experimental: com L-PRF do outro lado (n=20).	- 3 a 4 semanas.	- Dor; - N° de analgésicos tomados; - Cicatrização dos tecidos moles; - Edema; - Trismus; - Regeneração óssea.	- Houve menos dor no grupo experimental, no 3° (p=0,008) e 7° dias (p=0,04); - Menos analgésicos foram tomados no grupo experimental (p=0,004); - Houve maior cicatrização dos tecidos moles no grupo experimental, no 3° (p=0,05) e 7° dias (p=0,03); - Houve menor edema no grupo experimental, no 3° dia (p=0,03); - Houve menor trismus no grupo experimental, no 3° dia (p=0,0001); - Houve maior regeneração óssea no grupo experimental.	- O a-PRF melhora a cicatrização de tecidos moles/duros e reduz os sintomas pós-operatórios.
Sybil D, Sawai M, Faisal M, <i>et al</i> 2020 ⁽⁴⁰⁾	Estudo Prospetivo	- Investigar a efetividade clínica e radiológica do PRF na cicatrização de tecidos duros/ moles, em defeitos distais do 2M mandibular, após a extração do 3M.	- 25 pacientes, entre os 18 e 55 anos.	- Idade > 18 anos; - Presença de dor, edema ou sensibilidade na região do 3M mandibular; - Presença de 3Ms bilaterais impactados com perda óssea radiográfica > 3mm a distal do 2M; - Sem condições médicas; - Não gestantes; - Presença do 2M mandibular;	- Grupo experimental: com PRF de um lado (n=25); - Grupo controle: sem PRF do outro lado (n=25).	- As 2 cirurgias foram realizadas na mesma consulta.	- Dor; - Rigidez dos tecidos; - Sensibilidade; - Edema; - Índice de placa; - Índice de sangramento; - PS; - CAL.	- Houve diferenças significativas na dor e rigidez, entre os grupos: diminuiu do 1° ao 3° dia (p<0,01), subiu na 1ª semana (p=0,05 e p=0,02) e desceu para zero passado 1 mês; - O edema foi diminuindo, sendo sempre menor no	- O PRF é útil na cicatrização de tecidos moles e no alívio dos sintomas; - Não auxilia a regeneração dos tecidos duros, no que concerne ao osso cortical.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Critérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
				<ul style="list-style-type: none"> - Não fumadores; - A não tomar medicação relevante. 				<p>grupo experimental ($p < 0,01$);</p> <ul style="list-style-type: none"> - A partir do 1º mês, a sensibilidade diminuiu em ambos, mas menos no grupo controlo ($p < 0,01$); - Aos 6 meses, os valores de sangramento foram significativamente menores no grupo experimental ($p < 0,01$); - Os valores de placa foram melhores no grupo experimental ($p < 0,01$); - Os valores de CAL melhoraram no grupo controlo ($p < 0,01$) no 3 e 6º meses; - A PS melhorou nos 2 grupos até aos 3 meses ($p = 0,229$); - A nível da altura óssea, não houve diferenças entre os 2 grupos ($p = 0,863$). 	

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra	Critérios dos participantes	Grupos de Estudo	Intervalo das Cirurgias	Parâmetros avaliados	Resultados	Conclusão
Malhotra A, Kapur I, Das D, <i>et al</i> 2020 ⁽⁴¹⁾	Estudo Prospetivo, Controlado, <i>Split-mouth</i> , Simples-cego	- Comparar a eficácia do PRF, em termos de regeneração óssea e cicatrização tecidual.	- 50 pacientes, entre os 20 e os 35 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de 3Ms mesioangulados impactados bilaterais; - Realização de exame sanguíneo para hemoglobina, leucócitos, plaquetas, açúcares e creatinina sérica; - Boa higiene oral; - Sem contraindicação para a cirurgia ou anestesia local/geral; - Não alcoólicos; - A não tomar anticoagulantes / imunossupressores; - Sem condições de sangramento ou do tecido conetivo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo experimental: com PRF de um lado (n=50); - Grupo controlo: sem PRF do outro lado (n=50). 	- As 2 cirurgias foram realizadas na mesma consulta.	<ul style="list-style-type: none"> - Altura do osso alveolar a nível distal do 2M; - Densidade óssea; - Dor; - Edema; - PS; - Presença / ausência de infecção; - CAL. 	<ul style="list-style-type: none"> - O grupo PRF exibiu menos dor e edema que o controlo, mas a diferença não foi significativa ($p>0,05$); - A PS reduziu nos 2 grupos na 1ª semana ($p>0,05$) e reduziu no grupo experimental ($p<0,05$) no 1º mês, embora a diferença entre os 2 grupos não tenha sido significativa ($p>0,05$); - Nenhum grupo apresentou infecção no 1º e 2º meses; - Os 2 grupos apresentaram diferenças ao nível da altura do osso no 2º e 4º meses ($p>0,05$); - A densidade óssea foi significativa nos 2 grupos no 1º mês e muito significativa no 4º mês ($p<0,01$). 	- PRF permite um preenchimento de defeitos ósseos eficiente e uma regeneração óssea mais rápida.

5. DISCUSSÃO

5.1. EXTRAÇÃO DE 3MS

5.1.1. Indicações

Das razões já mencionadas para extrair um 3M, uma que assume real importância é a existência de pericoronarite, isto é, quando ocorre inflamação ao redor do dente que está a erupcionar, devido à compressão que está a fazer no osso e nos tecidos moles⁴.

Em situações em que o 3M está impactado, o 2M pode sofrer complicações periodontais na face distal, especificamente aumento da PS, origem de bolsa periodontal, aumento da CAL, reabsorção radicular e rutura do ligamento²². Também a idade agrava a situação periodontal do 2M, tendo sido proposto que ter mais de 26 anos, concomitantemente à existência de defeitos já existentes e impactação horizontal / mesioangulada do 3M, pode colocar o indivíduo numa posição de risco²².

O propósito da extração de 3Ms é remover o dente provocando o mínimo de desconforto ao paciente, ou seja, reduzindo as sequelas do pós-operatório².

5.1.2. Classificação dos Sisos

Um dos fatores que podem influenciar o sucesso da extração e a regeneração do alvéolo é a posição do 3M²⁰. Vários autores predefiniram, como critério de inclusão, orientações anatómicas específicas do 3M, simétricas em procedimentos bilaterais, para conferir fiabilidade aos resultados^{2,3,8,19,29,31,33,34,36,39}.

Uma das classificações utilizadas foi a de Pell & Gregory. Através das posições A, B e C, avalia-se o grau de impactação do 3M, relativamente ao plano oclusal e, através das classes I, II e III, a posição do 3M inferior, em relação ao ramo mandibular (**Figura 2**)⁴².

Outra classificação empregue foi a de Winter, que mede a inclinação do 3M segundo o eixo longitudinal do 2M, em: Vertical, Mesio-angulado, Disto-angulado, Horizontal, Vestibulo-angulado, Linguo-angulado e Invertido (**Figura 3**)⁴³.

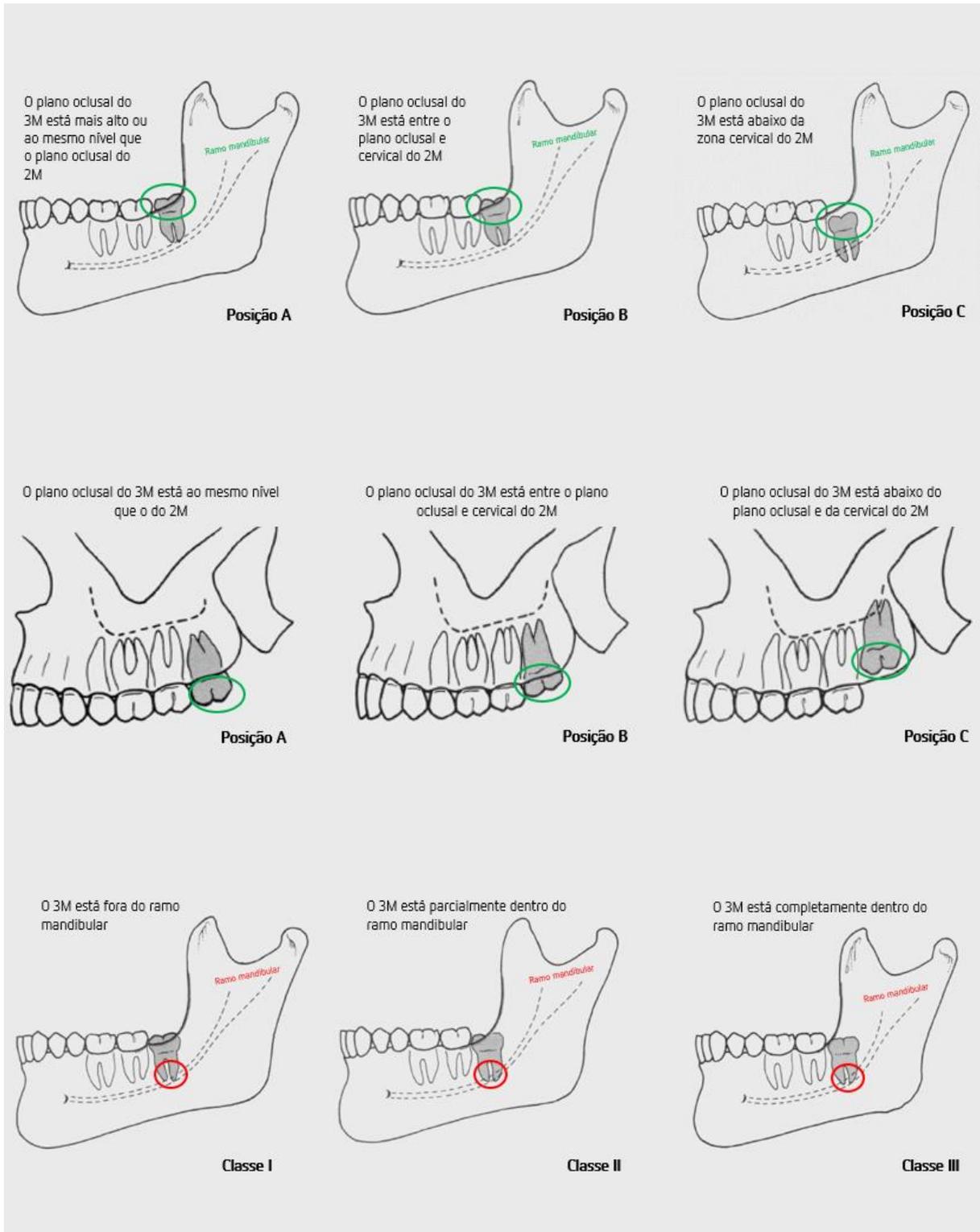


Figura 2 – Classificação de Pell & Gregory (Adaptado de: Hupp JR. Principles of Management of Impacted Teeth. Contemp Oral Maxillofac Surg. 2014;143–67.⁽⁴²⁾)

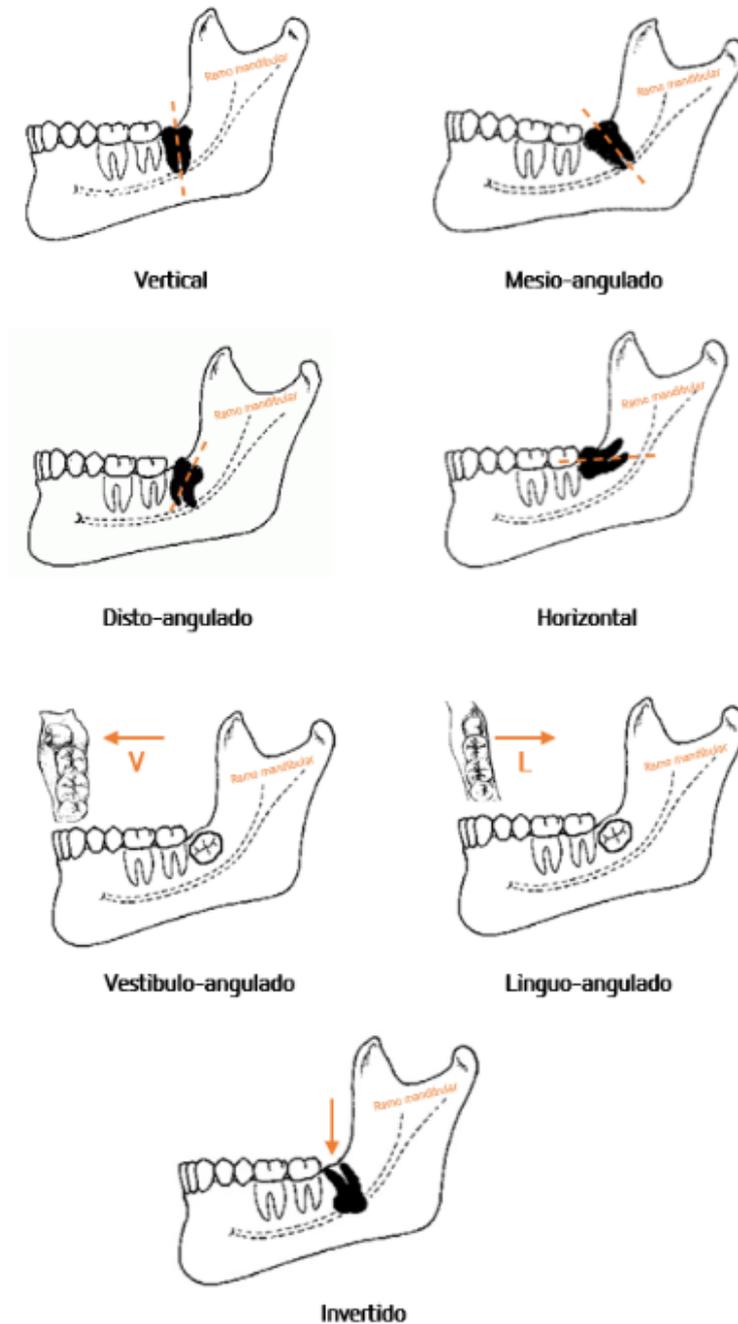


Figura 3 – Classificação de Winter (Adaptado de: Ramos R do M. Estudo da Prevalência dos Terceiros Molares Inferiores Inclusos e da Relação entre a Posição e a Indicação para Extração. 2016;11 – 27.⁽⁴³⁾)

Recorreram, também, à classificação de Pederson, uma modificação de Pell & Gregory, que acrescenta a inclinação do dente (Mesio-angulado, Disto-angulado, Vertical e Horizontal), para especificar o grau de dificuldade da cirurgia em: Fácil, Moderado e Difícil (**Tabela 2**)⁴⁴.

Tabela 2 – Classificação de Pederson (Fonte: Diniz-Freitas M, Lago-Méndez L, Gude-Sampedro F, Somoza-Martin JM, Gándara-Rey JM, García-García A. Pederson scale fails to predict how difficult it will be to extract lower third molars. Br J Oral Maxillofac Surg. 2007;45(1):23–6.⁽⁴⁴⁾)

Table 1
Criteria and scores of the Pederson scale

Criterion	Value
Position of the molar	
Mesioangular	1
Horizontal	2
Vertical	3
Distoangular	4
Relative depth	
Class A	1
Class B	2
Class C	3
Relation with ramus and available space	
Class 1	1
Class 2	2
Class 3	3
Difficulty score	
Easy	3–4
Moderate	5–6
Difficult	7–10

Por fim, usou-se a classificação de Juodzbaly e Daugela, que classifica a dificuldade do procedimento em: Convencional, Simples, Moderado e Complicado (**Tabela 3**)⁴⁵.

Tabela 3 – Classificação de Juodzbaly e Daugela (Fonte: Spiotto MT, Juodzbaly G, Daugela P. Mandibular Third Molar Impaction: Review of Literature and a Proposal of a Classification. J Oral Maxillofac Res. 2013;4(2):1–12.⁽⁴⁵⁾)

Position of the mandibular third molar	Risk degree of presumptive intervention (score)			
	Conventional (0)	Simple (1)	Moderate (2)	Complicated (3)
Mesiodistal position in relation to the second molar – M and the mandibular ramus – R				
Relation to the second molar - M	Crown directed at or above the equator of the second molar	Crown directed below the equator to the coronal third of the second molar root	Crown/roots directed to the middle third of the second molar root	Crown/roots directed to the apical third of the second molar root
Relation to the mandibular ramus – R	Sufficient space in the dental arch	Partially impacted in the ramus	Completely impacted in the ramus	Completely impacted in the ramus in distoangular or horizontal position
Apicocoronal position in relation to the alveolar crest – A and the mandibular canal – C (IAN injury risk)				
Relation to the adjacent alveolar crest (from the uppermost point of the tooth) - A	Tooth is completely erupted	Partially impacted, but widest part of the crown (equator) is above the bone	Partially impacted, but widest part of the crown (equator) is below the bone	Completely encased in the bone
Relation to the mandibular canal (from the lowermost point of the tooth) - C	≥ 3 mm to the mandibular canal	Contacting or penetrating the mandibular canal, wall of the mandibular canal may be identified	Contacting or penetrating the mandibular canal, wall of the mandibular canal is unidentified	Roots surrounding the mandibular canal
Buccolingual position in relation to mandibular lingual and buccal walls – B (LN injury risk)				
Relation to mandibular lingual and buccal walls – B	Closer to buccal wall	In the middle between lingual and buccal walls	Closer to lingual wall	Closer to lingual wall, when the tooth is partially impacted or completely encased in the bone (A2 or A3)
Spatial position - S				
Spatial position - S	Vertical (90°)	Mesioangular ≤ 60°	Distoangular ≥ 120°	Horizontal (0°) or inverted (270°)

IAN = inferior alveolar nerve; LN = lingual nerve.

5.1.3. Complicações pós-cirúrgicas

Finda uma extração dentária, é estimado que haja uma reabsorção de 40% do osso alveolar e de 60% do volume prévio da crista³⁵. Esta reabsorção, também de tecidos moles, deve-se à perda do ligamento periodontal e a um estímulo constante da zona, originando-se uma resposta fisiológica do organismo³⁷. Um alvéolo leva até um ano a preencher o seu interior e a reossificar⁶.

Ao mesmo tempo, os pacientes sentem dor e edema, atingindo o seu pico passadas 3 a 5 horas ou 1/2 dias, respetivamente^{4,34}.

O trismus advém da inflamação muscular e pode dificultar a mastigação do paciente, levando-o curiosamente a repousar, o que possibilita a regeneração⁴.

A OA pode ocorrer em mais de 30% dos pacientes e designa-se por uma *"dor pós-operatória dentro e ao redor do local da extração, que aumenta de intensidade a qualquer momento entre 1 e 3 dias após a extração, acompanhada por coágulo sanguíneo parcial ou totalmente desintegrado na cavidade alveolar, com ou sem halitose."* (Blum, 2002)⁶.

Danos na raiz distal do 2M acontecem, como recessão gengival ou supuração à sondagem⁴⁰. A exposição da raiz acarreta sensibilidade²² e a higienização fica prejudicada¹⁸.

A infeção que se manifesta à volta do 3M está normalmente associada a pirexia e mal-estar e, em casos mais graves, pode levar a linfadenopatia⁴.

O médico dentista procura uma cicatrização por 1ª intenção, de modo a proteger a ferida do ambiente oral¹⁹, porém, sendo por 2ª intenção, demora 4 a 6 meses a regenerar e a não se distinguir do restante osso na radiografia²⁶.

Uma hemorragia prolongada pode dever-se à qualidade do coágulo sanguíneo que se vai formar ou à capacidade de cicatrização do doente¹⁹.

Lesões nos ramos do nervo trigémio podem ser temporárias ou permanentes e surgem no decorrer da cirurgia, devido à dificuldade da mesma e à técnica e destreza do cirurgião⁴.

A extração de 3Ms é uma intervenção muito realizada na Medicina Dentária, no entanto os pacientes mostram-se bastante relutantes, devido ao receio dos seus efeitos secundários³⁹. Na verdade, gera um impacto negativo nas suas vidas durante 4 a 7 dias²⁶.

O género do paciente, a condição médica, ser fumador ou tomar contraceptivos orais podem, também, influenciar o curso da intervenção³⁰.

5.2. ERA DOS BIOMATERIAIS

Esforços têm vindo a ser feitos para desenvolver materiais biocompatíveis, capazes de induzir uma reação nos tecidos e aumentar a cicatrização^{17,39}, isto é, alcançar a hemóstase no local da ferida, ativar os mecanismos de inflamação e realizar remodelação e proliferação celulares⁴⁷. Esta evolução exige uma análise biológica do material, do seu comportamento celular e da sua capacidade de regeneração¹⁴. Um bom biomaterial deve estar sempre disponível, deve ser de fácil produção, rápida aplicação e deve proporcionar um bom custo-benefício^{17,39}.

5.2.1. Enxertos

Os enxertos são utilizados para reduzir as transformações dimensionais do osso e aumentar a crista alveolar⁴⁸. Podem ser aloplásticos/sintéticos (ex. HA), autógenos (do próprio paciente), alógenos (da mesma espécie, mas geneticamente diferentes, ex. cadáver) ou xenogénicos (de espécie diferente, ex. osso animal)^{40,48}. O enxerto ósseo, independentemente da sua natureza, tem sucesso se houver uma boa vascularização e uma cicatrização por 1ª intenção⁴⁹.

5.2.2. Concentrados plaquetários

Os produtos derivados de plaquetas são utilizados para acentuar a regeneração dos tecidos duros/moles, dando especial vantagem a pacientes onde os procedimentos *standard* não têm os resultados previstos⁵⁰.

Além de úteis na Medicina Dentária, também são proveitosos noutras áreas da Medicina, maioritariamente na cirurgia plástica, cirurgia reconstrutiva e dermatologia⁴⁷.

As plaquetas assumem um papel fulcral na composição destes biomateriais. A sua função é regular a hemóstase e formar um trombo hemostático que permita selar os vasos sanguíneos rompidos^{32,47}. Ativam-se durante a cascata da coagulação e, após a desgranulação dos seus grânulos α , secretam fatores de crescimento, citocinas/quimiocinas, fatores de coagulação, moléculas de adesão e fatores angiogénicos^{27,47,51,52}.

Os fatores de crescimento criam quimiotaxia com fibroblastos, monócitos, células endoteliais e células tronco, dirigindo-as para o local da ferida e promovendo o crescimento vascular, a produção de colagénio e a proliferação e diferenciação celulares^{41,47}.

O primeiro concentrado plaquetário denominou-se cola/selante/adeseivo de fibrina e era preparado através de sangue de múltiplos pacientes^{23,32}.

Era útil no estancamento da hemorragia, mas o protocolo difícil e dispendioso, bem como o risco de transmissão de doenças eram os principais inconvenientes⁵³. Em 1982, Helena Matras aplicou o primeiro selante de fibrina na cirurgia maxilofacial⁵⁴.

O PRP é considerado o concentrado de 1ª geração, tendo sido descoberto em 1998, por Robert Marx *et al*⁴. Tal como todos os outros, é proveniente de sangue venoso humano, não obstante necessita de anticoagulantes, trombina bovina e derivados de cálcio (ex. cloreto de cálcio) para ativar as plaquetas e dar a consistência em gel ao composto^{47,48}. A indispensabilidade dos anticoagulantes nem sempre é benéfica ao paciente, podendo originar anticorpos a certos fatores da coagulação - V, IX e IIa (trombina) - resultando em coagulopatias⁵⁵. Como desvantagens, é de difícil manipulação e liberta fatores de crescimento por um pequeno período de tempo, sendo estéril por 8h⁵³.

5.3. PRF

As grandes diferenças entre o PRF e o PRP é que não necessita de anticoagulantes ou de trombina exógena, tendo uma preparação muito mais simples, rápida e económica^{1,15}.

A trombina que circula no sangue transforma o fibrinogénio em fibrina, que é o produto final da cascata da coagulação⁴.

Esta polimerização do fibrinogénio é lenta e gradual³⁸. Forma-se uma densa matriz de fibrina, composta por uma organização tetramolecular²³, que contém maiores quantidades das células promotoras da cicatrização, como leucócitos, neutrófilos e macrófagos⁴⁷.

Nela, estão presentes percentagens significativas de junções equilaterais, o que lhe confere uma estrutura tridimensional e, ao mesmo tempo, flexibilidade e elasticidade⁵³.

Com a sua arquitetura tridimensional, o PRF parece sofrer menos lise parcial/total por parte das quinases tecidulares⁴⁶, o que permite ao alvéolo segurar o coágulo e não o deslocar, daí alguns resultados terem relevado diminuição da incidência de OA^{2,5,21}.

Ao contrário do PRP, não se dissolve de forma rápida, havendo incorporação eficaz de todas as células acima mencionadas, plaquetas, fatores de crescimento e outras citocinas, células tronco circulantes e proteínas da matriz extracelular (fibronectina e vitronectina)^{1,13,47}.

A libertação prolongada dos fatores de crescimento melhora a qualidade do osso que se vai formar e reduz os eventos inflamatórios provocados pela reabsorção óssea³². Tem início 5 a 10min após a colocação do PRF no alvéolo e mantém-se por 60 a 300min¹⁷.

Abaixo (**Tabela 4**), encontra-se um resumo de alguns fatores de crescimento e outras citocinas, assim como as suas respetivas funções.

Tabela 4 – Fatores de crescimento e outras citocinas

Nome	Função
TGFβ	Ação autócrina e parácrina; inibe a proliferação de macrófagos e linfócitos e estimula a de células tronco mesenquimatosas; regula a mitogênese das células endoteliais, dos fibroblastos e dos osteoblastos; controla a síntese de colagénio e a secreção de colagenase ⁵⁰ .
PDGF	1º fator de crescimento a atuar numa ferida; cicatriza tecido conetivo; regula a migração, proliferação e sobrevivência de células mesenquimatosas; atua na mitogênese, angiogênese e ativação dos macrófagos ⁵³ , promove proliferação de células envolvidas na formação óssea ⁵² ; controla a síntese de colagénio e a secreção de colagenase ⁵⁰ .
VEGF	Estimula a angiogênese; regula a proliferação e migração de células endoteliais para formar vasos imaturos; regula a secreção de colagenase ^{50,52} .
b-FGF	Estimula a angiogênese; regula as células endoteliais, tronco mesenquimatosas, fibroblásticas e osteoblásticas; atua na mitogênese de condrócitos ⁵⁰ .
EGF	Aumenta a expressão genética, levando à síntese de DNA; atua na proliferação celular; acelera a re-epitelização; proteção citológica; regula a secreção de colagenase ^{50,52} .
IGF	Regula a proliferação e diferenciação celulares, incluindo de células tumorais; papel na apoptose (indução de sinais para proteção de outras células) ⁵² ; influencia a proliferação e secreção de osteoblastos (a sua diminuição com a idade significa menor densidade óssea mineral) ⁵² .
CTGF	Promove a adesão das plaquetas; estimula a migração de leucócitos; promove a angiogênese; regula a atividade osteoblástica e a síntese de colagénio ⁵⁰ .
IL-1β	Estimula os linfócitos T; em conjunto com o TNF-α, ativa os osteoclastos e inibe a formação óssea ⁵³ .
IL-6	Induz a maturação final de linfócitos B, estimulando a secreção de anticorpos; fator acessório da ativação e proliferação de linfócitos T; fator estimulador de hepatócitos ⁵³ .
IL-4	Induz a diferenciação de células T imaturas em T _H 2; proliferação e diferenciação de células B ativadas; regula a inflamação; neutraliza os efeitos da IL-1 ⁵³ .
TNF-α	Estimula a necrose tumoral e a sua regressão; ativa monócitos e estimula a capacidade de remodelação dos fibroblastos; aumenta a fagocitose, a citotoxicidade dos neutrófilos e modula a expressão da IL-1 e IL-6 ⁵³ .

O PRF está envolvido em eventos como vascularização⁵⁴, angiogénese⁵⁵, hemóstase⁵⁵ e epitelização¹⁰, o que vai ao encontro dos resultados positivos obtidos em alguns estudos sobre cicatrização de tecidos moles^{2,22,24,32,40}.

Também atua na redução da dor pós-operatória⁵⁰, ao regular a resposta imune¹⁰ e inflamatória⁵⁴, o que permite atenuar o edema e trismus, tal como foi comprovado em outros estudos^{2,5,23,26,40}.

O PRF auxilia na cicatrização dos tecidos duros e no crescimento e na maturação de osso⁵⁵, estando em harmonia com as conclusões de diversos autores^{22,24,26,32,33,41}. Um dos estudos evidenciou um aumento da DF no grupo experimental²⁴, parâmetro que dá um valor numérico à qualidade do osso formado e ajuda a interpretar resultados.

Por fim, sabe-se que o PRF está envolvido na regeneração periodontal⁵⁵, como indicado num dos estudos³⁸, onde a PS e a CAL melhoraram.

Alguns autores não evidenciaram melhorias na dor e edema⁸ ou no desconforto pós-operatório do paciente⁴⁰, fundamentando que operações realizadas no mesmo dia podem influenciar a perceção de dor do doente e que a medição do edema com fita métrica pode interferir com os valores⁸.

Outros autores não conseguiram provar a cicatrização dos tecidos moles³⁷ nem a regeneração periodontal⁵, atribuindo responsabilidade aos vários protocolos seguidos, à própria amostra, aos níveis de dificuldade da cirurgia e aos parâmetros de avaliação⁵.

Por outro lado, apesar dos possíveis benefícios do PRF na regeneração óssea, a verdade é que este perde 84 a 98% do seu peso, depois de libertar o exsudado do coágulo, sendo um material osteocondutor fraco². Alguns estudos mostraram que o PRF não influenciou a cicatrização de tecidos duros^{26,37,40}, justificando com o facto de que a formação de novo osso é semelhante à do coágulo sanguíneo³⁷ e com a diferença de idades dos participantes e tipo de dente utilizado³⁷.

O PRF pode ser aplicado em pacientes imunodeprimidos ou que já realizaram radioterapia²⁴. Em doentes a tomar anticoagulantes, nenhum protocolo específico foi desenvolvido, sabendo-se que uma vigilante análise dos valores de INR e a aplicação de medidas hemostáticas na hora da extração são boas práticas clínicas numa circunstância de rotina⁵⁷.

5.3.1. Protocolo do PRF

São vários os protocolos adotados na preparação do PRF. Um dos autores sugeriu colher 5-10mL de sangue venoso da fossa cubital e centrifugar a 2000-3000rpm, durante 10-12min¹.

A colheita do sangue deve ser rápida, uma vez que as plaquetas entram em contacto com as superfícies de vidro dos tubos de ensaio (reação com o fator de Hageman), iniciando de imediato a cascata da coagulação^{2,48}.

De seguida, o coágulo de PRF é transportado para uma caixa específica, cujo objetivo é produzir membranas de tamanho e grossura constantes⁴⁸. É possível obter vários formatos do PRF, consoante a forma como se utiliza o kit⁵³.

5.3.2. Modificações no protocolo do PRF

A centrifugação é muito importante na preparação do PRF, interferindo com a efetividade das células, com a expressão dos fatores de crescimento e com a matriz de fibrina¹⁵. Diminuir as forças de centrifugação relativa promove um aumento no número de plaquetas e leucócitos, enaltecendo, conseqüentemente, a cicatrização^{34,54}.

O a-PRF atua a uma menor velocidade que o PRF, durante mais tempo³⁶. A sua estrutura é mais porosa, permitindo a migração celular e a rápida indução da angiogénese³. O coágulo é menos denso e de menores dimensões e nele estão contidos mais leucócitos, neutrófilos e macrófagos^{3,11}. Alguns autores obtiveram resultados positivos em relação à dor, edema e cicatrização de tecidos moles/duros e relacionam este acontecimento com a libertação prolongada de fatores de crescimento^{3,11,39}. Contrariamente, um estudo mostrou que a aplicação de a-PRF aumentou o edema, tendo como justificação o aumento da concentração de leucócitos e exacerbação da inflamação no local³⁶. Um outro estudo utilizou a-PRF+ como conceito de velocidade lenta de centrifugação, tendo mostrado benefícios em casos de OA, visto que promove maior revestimento epitelial do alvéolo e protege a ferida da exposição óssea³⁴.

O i-PRF também atua com menores velocidades de centrifugação, mas fica armazenado em tubos que não são de vidro, o que lhe confere uma consistência mais líquida¹⁴. O único estudo mencionado neste trabalho sobre i-PRF mostrou vantagens na cicatrização tecidular, pois contém plaquetas, leucócitos e colagénio tipo I¹⁴. O colagénio tipo I é o mais encontrado no nosso corpo e as suas fibras estimulam a diferenciação de osteoblastos e a deposição de uma matriz mineral¹⁴.

5.3.3. PRF e outros materiais

5.3.3.1 Collaplug®

Materiais com colagénio são mais porosos, o que permite o crescimento celular no interior do alvéolo e a neovascularização³⁵. No único estudo abordado com Collaplug®, o grupo PRF apresentou melhores resultados em relação à cicatrização dos tecidos moles, porém, a junção de PRF e Collaplug® mostrou benefícios na preservação da crista alveolar e na densidade óssea³⁵. Aos 4 meses, tanto o grupo PRF como o PRF+Collaplug® tinham valores semelhantes de altura óssea, pois o PRF auxilia na formação de novo osso e na vascularização dos tecidos ósseos³⁵. A largura e densidade ósseas também melhoraram quando estes 2 componentes atuaram em conjunto, podendo constatar-se que a utilização de ambos favorece a estabilização do coágulo, bem como previne a formação de tecido de granulação³⁵.

5.3.3.2 CHX

A CHX é um agente antisséptico, usado em forma de gel ou colutório. O estudo que abordou esta substância escolheu a forma em gel, uma vez que liberta o agente ativo durante mais tempo e preserva a sua biodisponibilidade no alvéolo³¹. Os resultados mostraram que a ação separada e conjunta de PRF e CHX diminuiu a AO, mas que foi mais vantajosa na última situação³¹. As capacidades hemostática e imunitária do PRF, em simultâneo à ação antibacteriana da CHX, diminuíram a deslocação do coágulo, a atividade fibrinolítica no alvéolo e a carga bacteriana³¹.

5.3.3.3 AH

O AH é um glicosaminoglicano que faz parte da matriz extracelular dos tecidos e que se pode encontrar nas articulações sinoviais e no humor vítreo do olho¹⁹. É biodegradável e não imunogénico, promove a re-epitelização e a angiogénese e é utilizado como agente anti-inflamatório^{19,29}. Nos dois estudos que trataram a manipulação de AH, a adição deste com L-PRF baixou os valores de edema, devido à ação anti-inflamatória de ambos^{19,29}. Um deles relatou que o a cicatrização dos tecidos moles aumentou, quer com o uso de L-PRF, quer com uso de L-PRF+AH, salientando o objetivo curativo a que estes 2 materiais se propõem¹⁹. O mesmo estudo justificou a não existência de AO devido à utilização de antibióticos e CHX e aos critérios dos pacientes (jovens saudáveis não fumadores)¹⁹.

5.3.3.4 Cirurgia piezoelétrica

A cirurgia piezoelétrica realiza osteotomias sem instrumentos rotatórios, nomeadamente em locais onde há estruturas mineralizadas¹⁶. Permite fazer um corte preciso e conservador, minimizando o trauma associado¹⁸. Um dos estudos revelou que a associação de PRF com instrumentos piezoelétricos diminuiu mais a PS a distal do 2M, que o PRF sozinho, havendo, porém melhorias em ambos, o que realça o poder de regeneração periodontal do concentrado plaquetário¹⁸. Também a sensação de dor baixou com esta combinação, melhorando a higiene oral dos pacientes. Outro estudo indicou que esta junção diminuiu a dor, edema e trismus, enfatizando o facto da cirurgia piezoelétrica ter um papel importante na redução da dor e, conseqüentemente, do número de analgésicos tomados¹⁶. Um último estudo apresentou resultados semelhantes ao anterior, mas justifica a não diminuição do edema devido ao uso de uma fita métrica, como método de medição²⁸.

5.3.3.5 HA

A HA surgiu como opção sintética ao osso autólogo e as suas semelhanças com este último tornam-a osteocondutora e biocompatível²⁵. No único estudo que discutia este material, o grupo experimental com HA foi o que mostrou melhores resultados de regeneração óssea²⁵. Já a cicatrização dos tecidos moles foi mais elevada nos grupos PRP e PRF.

5.3.4. Outras aplicações do PRF

Na Medicina Dentária, o PRF pode ser utilizado na implantologia, cirurgia dentoalveolar, levantamento do seio maxilar e tratamento de perfurações do mesmo, regeneração de defeitos infraósseos/periodontais, reparação de cavidades criadas por quistos, aumento da crista alveolar e cirurgia endodôntica^{2,4,7,23,40}.

Fora desta área, o PRF auxilia na cirurgia plástica, cirurgia cardiotorácica e vascular e cirurgia de ouvidos, nariz e garganta^{15,21,53}.

6. CONCLUSÃO

Qualquer clínico, na sua prática diária, tenta diminuir ou evitar as possíveis complicações de uma intervenção cirúrgica. Para o sucesso da mesma, cabe ao paciente cumprir as regras do pós-operatório.

Atualmente, a escolha de um biomaterial que auxilie no processo deve ser feita tendo em consideração alguns pontos, como a sua aplicabilidade, disponibilidade, rapidez de execução/preparação e o seu valor.

Em comparação com todos os concentrados plaquetários, o PRF apresenta um protocolo simples e facilmente executável, uma vez que resulta da centrifugação direta do sangue do paciente e não necessita de manipulação bioquímica.

É possível responder positivamente à pergunta PICO colocada e afirmar que o PRF tem potencial para promover a regeneração de tecidos moles/duros e reduzir as complicações pós-operatórias da extração de 3Ms, em pacientes adultos/adolescentes, oferecendo melhores resultados que na cicatrização natural do alvéolo.

Para se alcançar o sucesso desta técnica, o médico dentista deve estar confiante no seu protocolo e seguir estritamente os passos propostos.

Devem ser seguidas metodologias standarizadas, quer ao nível da aplicação do PRF, quer ao nível da avaliação das variáveis de estudo, para conferir fiabilidade aos resultados.

Em suma, o PRF parece ser um biomaterial confiável e eficaz na cicatrização tecidular após a extração de 3Ms, devendo ser realizados mais Ensaio Clínicos Randomizados para consolidar esta ferramenta, nomeadamente ao nível da regeneração óssea.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. He Y, Chen J, Huang Y, Pan Q, Nie M. Local Application of Platelet-Rich Fibrin During Lower Third Molar Extraction Improves Treatment Outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;75(12):2497–506.
2. 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):377–88.
3. 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):546–52.
4. Bailey E, Kashbour W, Shah N, Worthington H V., Renton TF, Coulthard P. Surgical techniques for the removal of mandibular wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(7).
5. Unsal H, H Erbasar GN. Evaluation of the Effect of Platelet-Rich Fibrin on the Alveolar Osteitis Incidence and Periodontal Probing Depth after Extracting Partially Erupted Mandibular Third Molars Extraction. *Niger J Clin Pract*. 2018 Feb;21(2):201-205.
6. Jeyaraj PE, Chakranarayan A. Soft Tissue Healing and Bony Regeneration of Impacted Mandibular Third Molar Extraction Sockets, Following Postoperative Incorporation of Platelet-rich Fibrin. *Ann Maxillofac Surg*. 2018 Jan-Jun;8(1):10-18.
7. Canellas JV do. S, Ritto FG, Medeiros PJD. Evaluation of postoperative complications after mandibular third molar surgery with the use of platelet-rich fibrin: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;46(9):1138–46.
8. 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):1–6.
9. Dar MM, Shah AA, Najjar AL, Younis M, Kapoor M, Dar JI. Healing Potential of Platelet Rich Fibrin in Impacted Mandibular Third Molar Extraction Sockets. *Ann Maxillofac Surg*. 2018 Jul-Dec;8(2):206-13.
10. 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.

11. Zahid TM, Nadershah M. Effect of advanced platelet-rich fibrin on wound healing after third molar extraction: A split-mouth randomized double-blind study. *J Contemp Dent Pract.* 2019;20(10):1164–70.
12. Mootha A, Thomas JT, Malaiappan S, Varghese SS, Jayakumar ND. Prf - the Magical Resort in Surgical Dentistry. *International Journal of Clinical Dentistry [Internet].* 2016 Jan [cited 2021 Sep 5];9(1):15–21.
13. Zhu J, Zhang S, Yuan X, He T, Liu H, Wang J, et al. Effect of platelet-rich fibrin on the control of alveolar osteitis, pain, trismus, soft tissue healing, and swelling following mandibular third molar surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021;50(3):398–406.
14. Varela HA, Souza JCM, Nascimento RM, Araújo RF, Vasconcelos RC, Cavalcante RS, et al. Injectable platelet rich fibrin: cell content, morphological, and protein characterization. *Clin Oral Investig.* 2019;23(3):1309–18.
15. Dragonas P, Katsaros T, Avila-Ortiz G, Chambrone L, Schiavo JH, Palaiologou A. Effects of leukocyte–platelet-rich fibrin (L-PRF) in different intraoral bone grafting procedures: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg [Internet].* 2019;48(2):250–62.
16. Uyanik LO, Bilginaylar K, Etikan I. Effects of platelet-rich fibrin and piezosurgery on impacted mandibular third molar surgery outcomes. *Head Face Med.* 2015;11(1):1–7.
17. Ghanaati S, Booms P, Orłowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: A new concept for cell- Based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol.* 2014;40(6):679–89.
18. Ruga E, Gallesio C, Boffano P. Platelet-rich fibrin and piezoelectric surgery: a safe technique for the prevention of periodontal complications in third molar surgery. *J Craniofac Surg.* 2011 Sep;22(5):1951-5.
19. Afat IM, Akdoğan ET, Gönül O. Effects of leukocyte- and platelet-rich fibrin alone and combined with hyaluronic acid on early soft tissue healing after surgical extraction of impacted mandibular third molars: A prospective clinical study. *J Cranio-Maxillofacial Surg [Internet].* 2019;47(2):280–6.

20. Al-Hamed FS, Tawfik MAM, Abdelfadil E, Al-Saleh MAQ. Efficacy of Platelet-Rich Fibrin After Mandibular Third Molar Extraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;75(6):1124–35.
21. Eshghpour M, Dastmalchi P, Nekooei AH, Nejat A. Effect of platelet-rich fibrin on frequency of alveolar osteitis following mandibular third molar surgery: A double-blinded randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2014;72(8):1463–7.
22. Kumar N, Prasad K, Ramanujam L, Ranganath R, Dexith J, Chauhan A. Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet-rich fibrin: A randomized controlled clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2015;73(6):1042–9.
23. 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 Med*. 2015;11(1):1–5.
24. Kumar YR, Mohanty S, Verma M, Kaur RR, Bhatia P, Kumar VR, et al. Platelet-rich fibrin: The benefits. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016;54(1):57–61.
25. Dutta SR, Passi D, Singh P, Sharma S, Singh M, Srivastava D. A randomized comparative prospective study of platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and hydroxyapatite as a graft material for mandibular third molar extraction socket healing. *Natl J Maxillofac Surg*. 2016 Jan-Jun;7(1):45-51.
26. Nashar A Al, Yakoob H, Alahmad MA, Dhafer YT, Khilil H. Clinical and radiographic outcomes of the use of Platelet-Rich Fibrin after Impacted Mandibular Third Molar Surgery : a controlled prospective study. *Int Dent J os student´s Res*. 2016;4(1):53–9.
27. Doiphode AM, Hegde P, Mahindra U, Santhosh Kumar SM, Tenglikar PD, Tripathi V. Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in alveolar defects after removal of impacted bilateral mandibular third molars. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016 Apr;6(Suppl 1):S47-52.
28. Bilginaylar K, Uyanik LO. Evaluation of the effects of platelet-rich fibrin and piezosurgery on outcomes after removal of impacted mandibular third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016;54(6):629–33.

29. Afat İM, Akdoğan ET, Gönül O. Effects of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin Alone and Combined With Hyaluronic Acid on Pain, Edema, and Trismus After Surgical Extraction of Impacted Mandibular Third Molars. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018;76(5):926–32.
30. Asutay F, Yolcu Ü, Geçör O, Acar AH, Öztürk SA, Malkoç S. An evaluation of effects of platelet-rich-fibrin on postoperative morbidities after lower third molar surgery. *Niger J Clin Pract*. 2017 Dec;20(12):1531-1536.
31. Eshghpour M, Danaeifar N, Kermani H, Nejat AH. Does Intra-Alveolar Application of Chlorhexidine Gel in Combination With Platelet-Rich Fibrin Have an Advantage Over Application of Platelet-Rich Fibrin in Decreasing Alveolar Osteitis After Mandibular Third Molar Surgery? A Double-Blinded Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2018;76(5):939.e1-939.e7.
32. Kapse S, Surana S, Satish M, Hussain SE, Vyas S, Thakur D. Autologous platelet-rich fibrin: can it secure a better healing? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2019;127(1):8–18.
33. Ritto FG, Pimentel T, Canellas JVS, Junger B, Cruz M, Medeiros PJ. Randomized double-blind clinical trial evaluation of bone healing after third molar surgery with the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019;48(8):1088–93.
34. Yüce E, Kömerik N. Potential effects of advanced platelet rich fibrin as a wound-healing accelerator in the management of alveolar osteitis: A randomized clinical trial. *Niger J Clin Pract*. 2019 Sep;22(9):1189-95.
35. Ahmed N, Gopalakrishna V, Shetty A, Nagraj V, Imran M, Kumar P. Efficacy of PRF vs PRF + biodegradable collagen plug in post-extraction preservation of socket. *J Contemp Dent Pract*. 2019;20(11):1323–8.
36. 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* [Internet]. 2020;121(6):646–51.

37. Aravena PC, Sandoval SP, Pizarro FE, Simpson MI, Castro-Adams N, Serandour G, et al. Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin Have Same Effect as Blood Clot in the 3-Dimensional Alveolar Ridge Preservation. A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021;79(3):575–84.
38. Gasparro R, Sammartino G, Mariniello M, Di Lauro AE, Spagnuolo G, Marenzi G. Treatment of periodontal pockets at the distal aspect of mandibular second molar after surgical removal of impacted third molar and application of L-PRF: A split-mouth randomized clinical trial. *Quintessence Int (Berl).* 2020;51(3):204–11.
39. Gupta N, Agarwal S. Advanced-PRF: Clinical evaluation in impacted mandibular third molar sockets. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg [Internet].* 2021;122(1):43–9.
40. Sybil D, Sawai M, Faisal M, Singh S, Jain V. Platelet-Rich Fibrin for Hard- and Soft-Tissue Healing in Mandibular Third Molar Extraction Socket. *Ann Maxillofac Surg.* 2020 Jan-Jun;10(1):102-7.
41. Malhotra A, Kapur I, Das D, Sharma A, Gupta M, Kumar M. Comparative evaluation of bone regeneration with platelet-rich fibrin in mandibular third molar extraction socket: A randomized split-mouth study. *Natl J Maxillofac Surg.* 2020 Jul-Dec;11(2):241-47.
42. Hupp JR. Principles of Management of Impacted Teeth. *Contemp Oral Maxillofac Surg.* 2014;143–67.
43. Ramos R do M. Estudo da Prevalência dos Terceiros Molares Inferiores Inclusos e da Relação entre a Posição e a Indicação para Extração. 2016;11–27.
44. Diniz-Freitas M, Lago-Méndez L, Gude-Sampedro F, Somoza-Martin JM, Gándara-Rey JM, García-García A. Pederson scale fails to predict how difficult it will be to extract lower third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007;45(1):23–6.
45. Spiotto MT, Juodzbalys G, Daugela P. Mandibular Third Molar Impaction: Review of Literature and a Proposal of a Classification. *J Oral Maxillofac Res.* 2013;4(2):1–12.
46. Canellas JV dos S, Fraga SRG, Santoro MF, Netto J de NS, Tinoco EMB. Intrasocket interventions to prevent alveolar osteitis after mandibular third molar surgery: A systematic review and network meta-analysis. *J Cranio-Maxillofacial Surg [Internet].* 2020;48(9):902–13.

47. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue Eng - Part B Rev.* 2017;23(1):83–99.
48. Dimofte M, Gelețu GL, Costan V, Benghiac AG, Moscalu M, Popescu E. Considerations of Platelet-Rich Fibrin Use in Oral Surgery. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2016;120(4):920–5.
49. 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* [Internet]. 2017;75(7):1322–9.
50. De Pascale MR, Sommese L, Casamassimi A, Napoli C. Platelet Derivatives in Regenerative Medicine: An Update. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2015;29(1):52–61.
51. Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of Localized Osteitis in Mandibular Third-Molar Sites Using Platelet-Rich Fibrin. *International Journal of Dentistry* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Sep 5];1–4.
52. Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, Witt-Enderby PA, Clafshenkel WP, Cairone JV, et al. Platelet-rich preparations to improve healing. Part I: Workable options for every size practice. *J Oral Implantol.* 2014;40(4):500–10.
53. Vinaya Kumar R, Shubhashini N. Platelet rich fibrin: A new paradigm in periodontal regeneration. *Cell Tissue Bank.* 2013;14(3):453–63.
54. Ghanaati S, Herrera-Vizcaino C, Al-Maawi S, Lorenz J, Miron RJ, Nelson K, et al. Fifteen years of platelet rich fibrin in dentistry and oromaxillofacial surgery: How high is the level of scientific evidence? *J Oral Implantol.* 2018;44:471–92.
55. Blinstein B, Bojarskas S. Efficacy of autologous platelet rich fibrin in bone augmentation and bone regeneration at extraction socket. *Stomatologija.* 2018;20(4):111–8.
56. Baslarli O, Tumer C, Ugur O, Vatankulu B. Evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015;20(1):e111–6.
57. de Almeida Barros Mourão CF, Miron RJ, de Mello Machado RC, Ghanaati S, Alves GG, Calasans-Maia MD. Usefulness of platelet-rich fibrin as a hemostatic agent after dental extractions in patients receiving anticoagulant therapy with factor Xa inhibitors: a case series. *Oral Maxillofac Surg.* 2019;23(3):381–6.