

# Potencial terapêutico da tecnologia PRF (Plasma Rich in Fibrin) após extração do sisos inclusos

Uma revisão sistemática integrativa

Paolo Zadro

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

Gandra, 28 de maio de 2021

Paolo Zadro

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

# **Potencial terapêutico da tecnologia PRF após extração do sisos inclusos**

Uma revisão sistemática integrativa

Trabalho realizado sob a Orientação de Professor Doutor Marco André Martins

## Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, 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.



## RESUMO

**Introdução:** A fibrina rica em plaquetas (PRF) foi desenvolvida por Choukroun em 2001 é um biomaterial de cicatrização com um grande potencial para regeneração de tecido ósseo e tecido mole.

**Objetivo:** Discutir através de uma revisão sistemática integrativa, os principais efeitos biológicos da fibrina rica em plaquetas e analisar as aplicações clínicas do FRP, na prática da extração do terceiros molares inclusos.

**Materiais e métodos:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, utilizando as seguintes palavras-chave: *"Prp", "Prf", "Autologus", "Growth", "Third Molar", "Extraction"* e abrangendo artigos entre 2011 e 2021, em inglês.

**Resultados:** Os locais tratados com PRF resultaram numa melhoria das feridas e na redução das pontuações VAS da dor na primeira semana pós-operatória, mas estes resultados não foram estatisticamente significativos, visto que resultados contrastantes foram relatados em diferentes procedimentos clínicos.

**Discussão:** O uso de FRP foi proposto como um auxílio da regeneração de tecidos ósseos e epiteliais, em cirurgia oral. Vários estudos clínicos sugeriram que os concentrados de plaquetas podem efetivamente desencadear a estimulação da regeneração óssea e do tecido mole e reduzir a inflamação, a dor e os efeitos colaterais. A eficácia clínica do RPF em procedimentos cirúrgicos orais é controversa.

**Conclusão:** O PRF é uma biotecnologia promissora na cicatrização de tecidos e tem sido alvo de crescentes investigações pela sua capacidade de estimular e acelerar a formação óssea. No entanto, mais estudos devem ser realizados para investigar todas as aplicações clínicas.

**Palavras-chaves::** *"Prp", "Prf", "Autologus", "Growth", "Third Molar", "Extraction"*



## ABSTRACT

**Introduction:** Platelet-rich fibrin (PRF) was developed by Choukroun in 2001 and is a healing biomaterial with great potential for bone and soft tissue regeneration.

**Objective:** To discuss, through a systematic integrative review, the main biological effects of platelet-rich fibrin and to analyze its clinical applications of PRF, in the practice of extracting impacted third molars.

**Materials and methods:** A bibliographic search was performed in the PubMed databases, using the following keywords: "Prp", "Prf", "Autologus", "Growth", "Third Molar", "Extraction" and covering articles between 2011 and 2021 in English.

**Results:** PRF-treated sites resulted in improved wounds and reduced VAS pain scores in the first postoperative week, but these results were not statistically significant, as contrasting results were reported in different clinical procedures.

**Discussion:** The use of PRF was proposed as an aid to increase the regeneration of bone and epithelial tissues in oral surgery. Several clinical studies have suggested that platelet concentrates can effectively trigger stimulation of bone and soft tissue regeneration and reduce inflammation, pain and side effects. The clinical effectiveness of PRF in oral surgical procedures is debated.

**Conclusion:** PRF is a promising biotechnology in the healing of tissues and has been the target of increasing investigations for its ability to stimulate and accelerate bone formation. However, further studies should be carried out to investigate the possible clinical application.

**Key-words:** "Prp", "Prf", "Autologus", "Growth", "Third Molar", "Extraction"





## ÍNDICE GERAL

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS	VIII
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	3
MATERIAIS E MÉTODOS	4
RESULTADOS	6
DISCUSSÃO	12
CONCLUSÕES	18
BIBLIOGRAFIA	19

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

PRF- Fibrina Rica Em Plaquetas

IMTMS- Terceiros Molares Mandibulares Retidos

L-PRF- Fibrina Rica Em Plaquetas e Leucócitos

OA- Osteíte alveolar

OL- Osteíte alveolar Localizada

PDGF- Fator de crescimento derivado de plaquetas

PPP- Plasma pobre em Plaquetas

PRP- Plasma Rico Em Plaquetas

TGF $\beta$ - Fator De Crescimento Transformante Beta

VAS- Escala Visual Analógica

VEGF- Fator De Crescimento Endotelial Vascular

## INTRODUÇÃO

Os terceiros molares inclusos são anomalias de desenvolvimento características da civilização humana moderna. A frequência da inclusão do molar mandibular é reportada em até 73% da população adulta jovem<sup>1</sup>, conseqüentemente, a extração do terceiro molar mandibular<sup>2</sup> é um dos procedimentos mais comuns realizados na medicina dentária<sup>3</sup> e na cirurgia oral e maxillofacial.<sup>4</sup>

Tem sido bem documentado que os terceiros molares inclusos, estão associados a várias complicações, incluindo pericoronarite, dor regional, trismus, abscessos dentários, quistos e tumores. Portanto, os terceiros molares sintomáticos ou assintomáticos são frequentemente extraídos para evitar os sintomas clínicos acima mencionados.<sup>5</sup>

Após a remoção dos terceiros molares inclusos, na fase pós-operatória precoce, os pacientes geralmente apresentam complicações<sup>6</sup> tais como dor, inchaço, trismus, alveolite, infecção, hemorragia<sup>4</sup> e, mais tarde, aparecem complicações como perda de osso distal, que incluem sensibilidade prolongada devido à exposição à raiz ou aumento da profundidade da sondagem.<sup>7</sup>

Para minimizar a resposta inflamatória e as complicações após a cirurgia de extração, é necessária uma técnica cirúrgica bem planejada e cuidados perioperatórios escrupulosos. Além disso, a aplicação pós-operatória de medicação apropriada é uma estratégia eficaz. Foram introduzidos numerosos métodos farmacológicos nesta cirurgia, incluindo corticosteroides (por exemplo, dexametasona), anti-inflamatórios não esteroides (por exemplo, indometacina), fatores de crescimento (por exemplo, PRP e PRF), e assim por diante.<sup>5</sup>

Os cirurgiões reconstrutivos e regenerativos têm concentrado os seus esforços na regeneração óssea, há várias décadas. No campo da cirurgia oral e maxilofacial, os implantes orais, a reconstrução maxilofacial e outros procedimentos regenerativos dependem muito da regeneração óssea eficaz. Várias técnicas regenerativas ósseas que incluem materiais de enxerto e membranas de barreira são frequentemente usadas para melhorar a qualidade óssea. Para este fim, são utilizados diversos materiais. Independentemente do material de enxerto (autógeno, aloplástico, xenógeno) ou

membrana selecionada (reabsorvível), o enxerto ósseo bem-sucedido torna-se possível, quando ocorre num ambiente contido e bem vascularizado, enfatizando a importância da cicatrização primária e a promoção da angiogénese.

Embora a nossa compreensão do processo hemostático ainda esteja incompleta a nível molecular, é bem sabido que as plaquetas desempenham um papel importante não só na hemóstase, mas também na cura. A investigação, resultando numa melhor compreensão das propriedades fisiológicas das plaquetas na cicatrização de feridas, levou a um aumento das suas aplicações terapêuticas em várias formas, nomeadamente cola de fibrina e adesivos, plasma rico em plaquetas (PRP) e, finalmente, fibrina rica em plaquetas (PRF), sendo a mais recente. Embora a investigação sobre as propriedades regenerativas do PRF tenha produzido resultados que comprovam os efeitos benéficos do PRF, resultados contraditórios, embora poucos, também surgiram.

Como se trata de um procedimento muito comum na prática clínica diária a zona cirúrgica de terceiro molar é um local que foi extensamente usado por uma multiplicidade de investigadores para avaliar a eficácia de materiais de enxerto.<sup>8</sup>

## OBJETIVOS

- Determinar a eficácia e o potencial terapêutico do Plasma Rico em Fibrina, analisar quais as indicações e aplicações clínicas do PRF em Medicina Dentária para os sisos inclusos;
- Determinar o uso do PRP e PRF na cirurgia de terceiros molares inferiores, quais as vantagens e desvantagens impostas por esta técnica.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em janeiro de 2021 na plataforma de busca *PUBMED*, utilizando uma combinação das seguintes palavra-chave: "*prp*", "*prf*", "*autologus*", "*grouth*", "*third molar*", "*extraction*".

As palavras-chave foram progressivamente inseridas em combinações de 3 em 3, produzindo um total de 698 artigos.

Destes, foram selecionados 20 artigos que obedeciam aos requisitos para realização desta revisão.

Na escolha dos artigos na plataforma de pesquisa foi dada prioridade aos artigos de "pesquisa experimental" e "revisão sistemática" sobre o uso de PRF, desde 2011 em língua inglesa.

**Os critérios de inclusão** são: estudos em humanos, zona do terceiro molar, em vivo, artigos desde 2011 até hoje.

**Os critérios de exclusão** são: artigos anteriores à data limite escolhida, artigos repetidos, não relacionados com o tema do trabalho, com o idioma diferente de inglês.

A totalidade dos artigos foram inserido em *Mendeley* e os duplicados removidos pelo *Mendeley citation manager*.

Uma avaliação preliminar dos resumos foi realizada para determinar se os artigos atendiam ao objetivo do estudo.

Os artigos selecionados - 20 no total - foram lidos e avaliados individualmente quanto ao objetivo deste estudo.

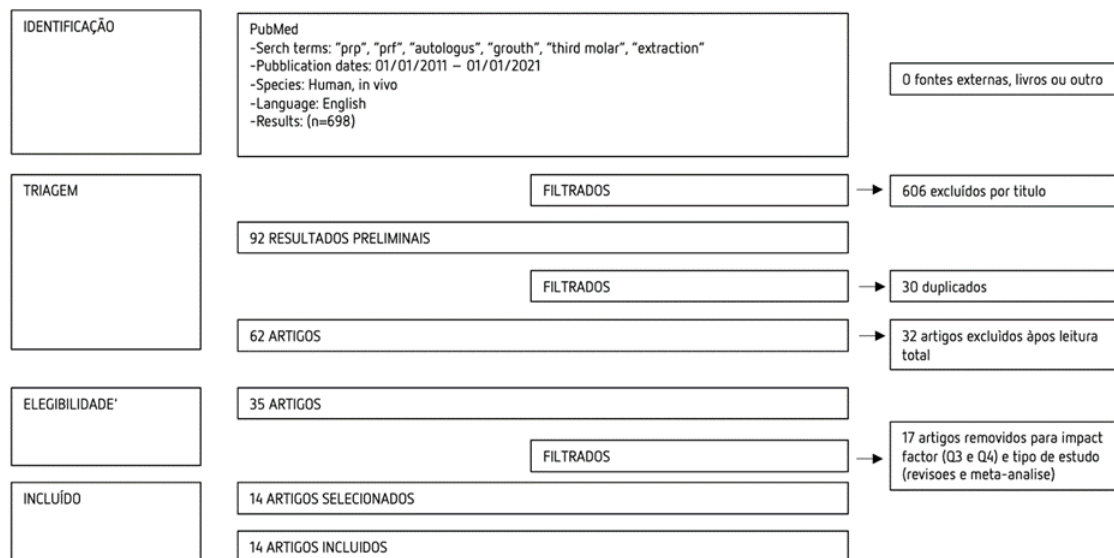
Os seguintes fatores foram utilizados para citações desta revisão: nome dos autores, ano de publicação, título e volume.

Detalhe da pesquisa bibliográfica:

- **1ª pesquisa:** PubMed, com os palavras-chave: ((PRP) AND (THIRD)) AND (MOLAR). Produziu 26 artigos, escolhidos 15.
- **2ª pesquisa:** PubMed, com os palavras-chave: ((PRP) AND (MOLAR)) AND (EXTRACTION). Produziu 34 artigos, escolhidos 19.
- **3ª pesquisa:** PubMed, com os palavras-chave: ((AUTOLOGUS) AND (PREPARATIONS)) AND (GROUTH). Produziu 576 artigos, escolhidos 27.
- **4ª pesquisa:** PubMed, com os palavras-chave: ((PRGF) AND (EXTRACTION)) AND (MOLAR). Produziu 5 artigos, escolhidos 3.
- **5ª pesquisa:** PubMed, com os palavras--chave: ((PRF) AND (THIRD)) AND (MOLAR). Produziu 57 artigos, escolhidos 28.

## RESULTADOS

A pesquisa levou à seleção de 14 artigos que se enquadravam nos critérios de inclusão definidos.





TÍTULO/AUTOR/ TIPO DE ESTUDO	OBJECTIVO	MATERIAIS E MÉTODOS	RESULTADOS
<p><b>Can Autologous Platelet-Rich Plasma Gel Enhance Healing After Surgical Extraction of Mandibular Third Molars?</b></p> <p><i>Ogundipe et al</i></p> <p>Estudo clínico comparativo aleatório</p> <p>2011</p>	<p>Avaliar o efeito do gel de plasma rico em plaquetas (PRP) na dor pós operatória, inchaço e trismus, bem como no potencial de cura e regeneração óssea nas tomadas de extração do terceiro molar mandibular.</p>	<p>60 doentes com idades compreendidas entre os 19 e os 35 anos foram divididos em grupos de teste e controlo de 30 pacientes cada. Foram recrutados doentes que necessitam de extração cirúrgica de um único terceiro molar com impacto e que se enquadravam nos critérios de inclusão e indicaram vontade de regressar para visitas de recuperação. A variável predileta foi a aplicação do gel PRP à tomada do terceiro molar no grupo de ensaio, enquanto que o grupo de controlo não tinha PRP. As variáveis de resultado foram dor, inchaço e abertura máxima da boca, que foram medidas usando uma escala analógica visual de 10 pontos, fita e pinça milimétrica, respetivamente. A cicatrização da tomada foi avaliada radiograficamente, atribuindo pontuações para lamina dura, densidade geral e padrão trabecular. Os dados quantitativos foram apresentados como maus. O teste Mann-Whitney foi utilizado para comparar meios entre grupos para variáveis contínuas, enquanto o teste exato de Fischer foi utilizado para variáveis categóricas.</p>	<p>A pontuação média pós-operatória da dor VAS foi mais baixa para o grupo PRP em todos os pontos de tempo e isso foi estatisticamente significativo. Embora os números relativos ao inchaço e à abertura da boca interincisal fossem mais baixos no grupo de ensaio, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Da mesma forma, as pontuações para lamina dura, padrão trabecular e densidade óssea foram melhores entre os pacientes do grupo PRP. Esta diferença também não foi estatisticamente significativa.</p>
<p><b>Comparative Radiographic Evaluation of Alveolar Bone Healing Associated With Autologous Platelet-Rich Plasma After Impacted Mandibular Third Molar Surgery</b></p> <p><i>Célio Mariano, et al</i></p> <p>Estudo longitudinal</p> <p>2012</p>	<p>Este estudo avaliou radiograficamente o desempenho do plasma autólogo rico em plaquetas (PRP) aplicado em tomadas dentárias</p>	<p>Foram formadas 30 extrações de terceiros molares mandibulares com impacto bilateral em 15 voluntários. Após a extração dos terceiros molares mandibulares direito e esquerdo, a tomada em 1 lado recebeu o PRP autólogo (grupo PRP) e o outro foi preenchido com coágulo sanguíneo (grupo de controlo). As radiografias periácticas milimétricas foram obtidas 7 dias, 1 mês e 2, 3 e 6 meses pós-operatórios. A densidade óssea radiográfica foi quantificada 3 vezes pelo mesmo examinador em diferentes momentos usando o software Humage 97, e os dados foram estatisticamente analisados pelo software Statgraf 7.0 (análise da variação e teste tukey).</p>	<p>Em geral, houve uma formação óssea significativamente mais rápida em tomadas tratadas com PRP. Foi observada formação óssea significativa no primeiro mês, segundo mês e terceiro mês para o grupo PRP. Não se registaram diferenças estatísticas no sétimo e sexto mês de investigação, no entanto, houve meios mais elevados de densidade óssea radiográfica em tomadas tratadas com PRP. No grupo de controlo, os homens exibiram reparações ósseas significativas em comparação com as mulheres.</p>
<p><b>Evaluation of the effects of the use of platelet-rich plasma (PRP) on alveolar bone repair following extraction of impacted third molars</b></p> <p>Antonello, G. D. M. et al.</p> <p>Estudo prospetivo</p> <p>2012</p>	<p>Este estudo procurou avaliar os efeitos do PRP na nova formação óssea.</p>	<p>25 doentes com indicações clínicas para a extração dos quatro molares inclusos com orientação, profundidade e morfologia da raiz semelhantes. Imediatamente após a extração, as tomadas de um lado receberam PRP, enquanto as do outro lado (controlo) não o fizeram. Os doentes foram submetidos a 6 meses de acompanhamento clínico e radiográfico. As radiografias periapicais foram digitalizadas e a reparação óssea foi avaliada pela análise do histograma de imagem. As densidades radiográficas das tomadas de extração foram comparadas com as densidades das superfícies distal dos dentes adjacentes,</p>	<p>Os resultados mostraram que a cicatrização dos terceiros molares tratadas com FRP era significativamente diferente das tomadas de controlo a 1, 3 e 6 meses de seguimento, tanto em tomadas mandibulares como maxilas. Os resultados desta amostra sugerem que o PRP fornece um meio seguro e eficaz de reparar os ossos alveolares em excesso de velocidade.</p>

		com a diferença entre ambos servirem para distinguir o PRP e os lados de controlo.	
<p><b>Prevention of Localized Osteitis in Mandibular Third-Molar Sites Using Platelet-Rich Fibrin</b></p> <p><i>Donald R. Hoaglin et al</i></p> <p>Estudo retrospectivo</p> <p>2013</p>	<p>Utilizar a fibrina rica em plaquetas (PRF), que é reportada para ajudar na cura de feridas de locais de extração, para a prevenção da osteíte localizada após a remoção inferior do terceiro molar.</p>	<p>A FRP foi colocada nos locais de extração mandibular do terceiro molar, no total de 200 locais, em 100 doentes consecutivos tratados na nossa prática, pelos autores. Os pacientes foram geridos com técnicas cirúrgicas padrão, cobertura intraoperatória de antibióticos/esteroides IV, e analgésica pós-operatória de rotina/cobertura de esteroides de curto prazo. Todos os pacientes foram reavaliados para osteíte localizada dentro de 7-10 dias da cirurgia. Um grupo de comparação consistia em 100 pacientes consecutivos que foram submetidos à remoção bilateral de dentes de sabedoria mandibular indicados e não receberam colocação de FRP nos locais cirúrgicos inferiores do terceiro molar.</p>	<p>A incidência de osteíte localizada (LO) após a remoção de 200 molares inferiores com colocação simultânea de FRP no local de extração foi de 1%. O grupo de doentes cujas tomadas molares mandibulares não foram tratadas com PRF demonstrou uma incidência de 9,5% (19 locais em 200) de osteíte localizada. Este último grupo também exigiu 6,5 horas de tempo clínico adicional para gerir a LO do que o grupo de estudo que recebeu conclusões do PRF.</p>
<p><b>Effect of Platelet-rich Fibrin (PRF) on Frequency of Alveolar Osteitis following Mandibular Third Molar Surgery</b></p> <p><i>Majid Eshghpour et al</i></p> <p>Ensaio clínico</p> <p>2014</p>	<p>Para avaliar a eficácia da fibrina rica em plaquetas (PRF) na prevenção do alveolar desenvolvimen to da osteíte (AO).</p>	<p>Num estudo duplo cego, os pacientes com impacto bilateral em terceiro molar foram submetidos a extrações cirúrgicas com uma tomada recebendo PRF e a outra servindo como controlo. O cirurgião e o paciente desconheciam o lado do estudo ou do controlo. A variável predileta foi a aplicação FRP e foi classificada como FRP e não-FRP. A variável de resultado foi o desenvolvimento do OA durante a primeira semana pós-operatória. Outras variáveis de estudo incluíam idade, sexo, estado do tabagismo, volume de irrigação, dificuldade de extração, experiência do cirurgião e número de cartuchos anestésicos. Os dados foram analisados utilizando o chi-square e o t-test, com o nível de significado definido em <math>P &lt; 0,05</math>.</p>	<p>A frequência de OA no grupo FRP foi significativamente inferior à não-FRP, com um rácio de odds</p>
<p><b>Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet rich fibrin</b></p> <p><i>Kumar et al</i></p> <p>Estudo clínico controlado aleatório</p> <p>2014</p>	<p>Avaliar o efeito da fibrina (PRF) rica em plaquetas na dor pós-operatória, inchaço e trismus, bem como na cura periodontal sobre o aspeto distal do segundo molar e o progresso da regeneração óssea nas tomadas de extração do terceiro molar mandibular.</p>	<p>Durante um período de 2 anos, foram recrutados 31 doentes com idade média de 26,1 anos que necessitaram de extração cirúrgica de um único terceiro molar incluso, que se adequavam aos critérios de inclusão. No grupo de controlo após a extração cirúrgica do terceiro molar apenas foi efetuado o fecho primário, enquanto no grupo caso (16 pacientes) o FRP foi colocado na tomada seguido de fecho primário. As variáveis de resultado foram dor, inchaço e abertura máxima da boca, e profundidade periodontal de bolso e formação óssea com um período de seguimento de 3 meses.</p>	<p>Dor, inchaço e distância inter-incisal foram menores no grupo Case em comparação com o grupo de Controlo no primeiro dia pós-operatório. A profundidade de bolso periodontal diminuiu 3 meses após operativamente tanto no grupo Case como no Controlo e esta redução foi estatisticamente significativa. As pontuações de densidade óssea em três meses após a operação foram mais elevadas no grupo Case em comparação com o grupo de controlo, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa.</p>

<p><b>Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: Randomized multicenter</b></p> <p><i>Ozgul, et al</i></p> <p>Estudo prospetivo</p> <p>2015</p>	<p>O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do FRP no processo de cura, avaliando as alterações na dor e inchaço após a terceira cirurgia molar.</p>	<p>Foram selecionados 56 doentes (23 homens, 33 mulheres) que fornecem os critérios de inclusão para participar neste estudo. A avaliação do inchaço facial foi realizada utilizando um guia horizontal e vertical. A dor foi avaliada no período pós-operatório utilizando uma escala analógica visual (VAS) de 100 mm.</p>	<p>As medições horizontais e verticais mostraram um maior inchaço no lado do controlo (sem FRP) no 3º dia pós-operatório. Não houve diferenças estatisticamente significativas em relação à dor entre os grupos.</p>
<p><b>Platelet-rich fibrin: the benefits</b></p> <p><i>Kumar et al</i></p> <p>Estudo clinico</p> <p>2016</p>	<p>Avaliar (por análise fractal) regeneração óssea em tomadas de extração com e sem fibrin rica em plaquetas num estudo com uma amostra substancial e uma técnica fiável para calibrar os seus efeitos nas células ósseas. Também avaliámos a resposta dos tecidos moles.</p>	<p>34 pacientes tiveram o seu terceiro molar com impacto bilateral (68 locais cirúrgicos) extraídos neste estudo de boca dividida, na sequência do qual a fibrina rica em plaquetas foi colocada numa das tomadas. Os pacientes foram acompanhados clinicamente e radiograficamente, e uma pontuação da dor e análise fractal foram usados para avaliar a cura de tecidos moles e ossos, respetivamente.</p>	<p>A fibrina rica em plaquetas melhora a cura dos tecidos moles e duros. Embora a cura do osso não tenha difere significativamente entre os grupos, a cura dos tecidos moles, como julgado pela pontuação da dor, foi significativamente melhor no grupo experimental.</p>
<p><b>Potential for Osseous Regeneration of Platelet-Rich Fibrin—A Comparative Study in Mandibular Third Molar Impaction Sockets</b></p> <p><i>Varghese et al</i></p> <p>Estudo prospetivo</p> <p>2017</p>	<p>Avaliar o potencial de regeneração ósseo de fibrina rica em plaquetas (FRP) em tomadas de impacto do terceiro melaço mandibular, juntamente com o seu potencial de cura de tecidos moles.</p>	<p>30 indivíduos saudáveis, tanto masculinos como femininos (idades 18 - 35 anos) com impacto bilateral em terceiros molares. Após a extração, foi feita a aleatoriedade. De um lado, a tomada foi suturada principalmente (local de controlo) e, por outro, o gel PRF autólogo, foi colocado e suturado (local de ensaio/local de FRP). Post operativamente, foram obtidas radiografias periódicas, em intervalos periódicos (1ª semana, 4ª semana, 16ª semana) e digitalizadas. Os valores de nível cinzento foram medidos em 3 regiões diferentes da tomada (RNFB – Regiões do Osso Recém-Formado), em comparação com a área óssea natural (NBA); utilizando software HL Image++ e foi feito o cálculo da percentagem de enchimento ósseo. A avaliação clínica da cura de tecidos moles foi feita usando o índice Landry Turnbull &amp; Howley nos intervalos específicos.</p>	<p>Verificou-se que, em geral, havia uma formação óssea significativamente maior em tomadas tratadas com PRF. No grupo PRF, os valores médios do nível cinzento tive um valor maior respeito ao grupo controlo, O enchimento ósseo médio dos doentes da categoria prf foi maior respeito aos doentes não prf. A cura de tecidos moles, tal como avaliada pelo índice de cura Landry Turnbull &amp; Howley, também foi considerada melhor no local de teste (FRP) e foi estatisticamente significativa.</p>
<p><b>Does Intra-Alveolar Application of Chlorhexidine Gel</b></p>	<p>Para avaliar a eficácia do gel de clorexidina (CHX) e da</p>	<p>Num ensaio duplo cego, os doentes que necessitam de gestão cirúrgica de terceiros molares mandibulares com inclusão bilateral foram divididos</p>	<p>A frequência de OA nas tomadas FRP e FRP/CHX foi significativamente inferior às tomadas não PRF e não FRP/CHX respetivamente. Além disso, o risco de</p>

<p><b>in Combination With Platelet-Rich Fibrin Have an Advantage Over Application of Platelet-Rich Fibrin in Decreasing Alveolar Osteitis After Mandibular Third Molar Surgery?</b></p> <p><i>Eshghpour et al</i></p> <p>Ensaio clínico</p> <p>2017</p>	<p>fibrina rica em plaquetas (FRP) em comparação com o PRF na prevenção do desenvolvimento da osteíte alveolar (OA)</p>	<p>aleatoriamente em dois grupos; um grupo que recebe PRF numa das tomadas de extração com a outra tomada como comando e o outro grupo recebe 0,2% de gel CHX mais FRP numa tomada com a outra tomada a servir de controlo. O lado do estudo e do controlo era desconhecido tanto para o cirurgião como para o paciente. As variáveis preditores foram a aplicação FRP e PRF mais CHX com a categorização de FRP ou não FRP e FRP/CHX ou não-FRP/CHX, respectivamente. A variável de resultado foi o desenvolvimento do AO durante a primeira semana após a cirurgia. Idade, sexo, dificuldade cirúrgica pontuação, experiência cirúrgica, número de cartuchos de anestesia injetados, e volume de irrigação foram outras variáveis. Os dados foram analisados em software SPSS utilizando t-test e Chi-square, com o intervalo de confiança fixado em 95%.</p>	<p>desenvolvimento de AO em tomadas FRP/CHX foi significativamente inferior ao das tomadas FRP.</p>
<p><b>Effect of platelet rich fibrin on edema and pain following third molar surgery</b></p> <p><i>Gulş et al</i></p> <p>Estudo prospetivo</p> <p>2017</p>	<p>Para avaliar a eficácia da fibrina rica em plaquetas (FRP) no edema e dor pós-operatórios após a cirurgia do terceiro molar mandibular impactados.</p>	<p>O estudo prospetivo foi composto por 30 doentes que apresentaram para a remoção dos sisos inclusos ambos i lados. Após a extração, as tomadas foram preenchidas com FRP ou sem FRP nos grupos de estudo e controlo, respetivamente. O edema pós-operatório foi medido com uma medida de fita flexível calculando a distância entre vários marcos faciais nos dias dois e sete pós-operatórios. A dor pós-operatória foi avaliada com uma escala analógica visual de tipo linha (VAS) e uma escala verbal (VRS). A versão 20.0 da SPSS foi utilizada para análise de dados.</p>	<p>Ambos os grupos registaram melhorias significativas em comparação com os níveis de base em quase todas as variáveis de resultados. Não houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo e de controlo</p>
<p><b>Influence of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) on the outcomes of impacted mandibular third molar removal surgery</b></p> <p><i>Daugela et al</i></p> <p>Ensaio clínico</p> <p>2018</p>	<p>Avaliar a influência da fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-FRP) sobre a cicatrização da ferida de extração mandibular (IMTM) com impacto, o desconforto pós-operatório do paciente e a incidência de osteíte alveolar.</p>	<p>34 doentes (20 mulheres, 14 homens) que cumpriram os critérios de inclusão deste ensaio clínico aleatório de boca partida e 30 doentes concluídos. Os pacientes foram aleatórios e foram submetidos a extrações cirúrgicas bilaterais do IMTM. Após a extração, uma tomada recebeu L-PRF aleatoriamente, e a outra tomada serviu como um controlo regular do coágulo sanguíneo. Pós-operatória, o índice de cura de tecidos moles (HI), a dor de acordo com a escala analógica visual (VAS), o inchaço facial usando um guia horizontal e vertical, e a incidência de a osteíte alveolar foi avaliada 1, 3, 7 e 14 dias após a cirurgia.</p>	<p>Os sites tratados com L-PRF resultaram numa melhoria do HI e na redução das pontuações VAS da dor na primeira semana pós-operatória. Verificou-se uma redução significativa do inchaço facial nos primeiros e em terceiro dias pós-operatórios em sites L-PRF versus controlos, cessando para uma diferença não significativa no dia 7. Nenhum dos sítios L-PRF e quatro locais de controlo foram afetados pela osteíte alveolar.</p>
<p><b>Evaluation of bone healing after third molar surgery with the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin</b></p> <p><i>Ritto et al</i></p>	<p>Avaliar a utilização de fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF) na cura óssea após a extração do</p>	<p>Em 16 pacientes, foram realizadas 34 extrações. De um lado, a tomada foi suturada principalmente (lado de controlo); do outro lado, L-PRF foi inserido antes de suturar. Os pacientes foram avaliados para regeneração óssea pós-operatória, dor e cura de tecidos moles. O resultado primário foi a</p>	<p>A aplicação de L-PRF melhorou a densidade óssea, que foi mais elevada no grupo de ensaio. Não houve diferença estatística relacionada com a dor ou tecido mole entre os grupos. Havia provas de uma melhor cura óssea em resposta à L-PRF.</p>

<p><b>Estudo prospetivo</b></p> <p><b>2019</b></p>	<p>terceiro molar mandibular.</p>	<p>regeneração óssea, que foi realizada através de avaliação tomográfica no período pós-operatório imediato e 3 meses após o procedimento. O software ITK-SNAP foi utilizado para avaliação de imagem pela intensidade do cinzento de cada voxel. A dor foi analisada usando uma escala analógica visual (VAS), e a cura dos tecidos moles foi analisada tanto com base no índice de cura modificado de Landry et al., como comparando a sondagem periodontal pré e pós-operatória no distal do segundo molar inferior.</p>	
<p><b>Treatment of periodontal pockets at the distal aspect of mandibular second molar after surgical removal of impacted third molar and application of L-PRF</b></p> <p><i>Gasparro et al</i></p> <p><b>Ensaio clínico</b></p> <p><b>2020</b></p>	<p>O objetivo deste estudo foi avaliar a redução da perda de acessórios clínicos no aspeto distal do segundo molar após a terceira extração molar e aplicação de fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF).</p>	<p>18 indivíduos com perda de aderência clínica no local distal para o segundo molar associado ao terceiro molar impactado em ambos os lados da mandíbula foram recrutados para o estudo. Para cada indivíduo, os dentes foram aleatoriamente atribuídos em grupos de teste e controlo. Após a remoção cirúrgica do terceiro molar impactado, o L-PRF foi inserido na tomada alveolar fresca dos locais de ensaio; nos locais de controlo não foi inserido nenhum enxerto após a extração. Pontuação da placa, pontuação de sangramento na boca, clínica o nível de ligação (CAL), a profundidade de sondagem e a recessão gengival foram avaliados na linha de base e 6 meses depois.</p>	<p>Após 6 meses, a variação média da CAL foi maior no grupo de ensaio e diminui no grupo de controlo; assim como a alteração da profundidade da sondagem. Foram observadas divergências estatisticamente significativas (entre grupos em termos de CAL e alterações de profundidade de sondagem. Não foram encontradas diferenças nas mudanças de recessão gengival.</p>

## DISCUSSÃO

### I. TERCEIROS MOLARES INCLUSOS

Terceiros molares inclusos são anomalias dentárias do desenvolvimento da civilização humana moderna. A frequência de impaction do terceiro molar mandibular foi relatada em até 73% da população adulta jovem. Conseqüentemente, a remoção cirúrgica dos terceiros molares mandibulares retidos (IMTMs) tornou-se um dos procedimentos mais frequentes realizados na cirurgia oral e maxilofacial.<sup>1</sup>

Ao longo dos anos coadjuvantes bioquímicos, fisiológico, celulares, enxertos ósseos, foram utilizados para reduzir os efeitos colaterais e acelerar os processos de cicatrização.<sup>9</sup>

Depois que os terceiros molares retidos são removidos no estágio pós-operatório inicial, os pacientes geralmente apresentam complicações como dor, edema e trismo. Essas complicações inflamatórias são cruciais para pacientes e cirurgiões, a fim de desenvolver a estratégia personalizada para reduzir o risco de complicações e melhorar a cicatrização pós-operatória. Várias tentativas de administração de plasma rico em plaquetas, pré e pós-operatório, antibióticos, crioterapia, drenagem de feridas, o uso de diferentes tipos de retalhos e osteotomia com instrumentos rotatórios de alta ou baixa velocidade, bolsas de gelo pós-operatórias, analgésicos, corticosteroides e laser foram feitos para reduzir o resultado pós-operatório da remoção do terceiro molar.

Muitos procedimentos de cirurgia oral e maxilofacial levam a algum grau de perda de tecidos. Portanto, é importante que a reparação estrutural seja executada no menor tempo e com a maior qualidade possível. Vários estudos afirmam que a reparação tecidual é um estado dinâmico que engloba diversos processos, inclusive reformação, proliferação celular e síntese de constituintes da matriz extracelular, como colagénio, elastina e fibras reticulares.<sup>6</sup>

Após a extração dentária, a cicatrização do alvéolo ocorre por segunda intenção (formação de tecido de granulação) e são necessários 6 meses para o tecido cicatrizar até um ponto que seja radiologicamente indistinguível do osso circundante.<sup>5</sup>

OA é uma das complicações mais comuns após a remoção do terceiros molares mandibulares; a frequência relatada em diferentes estudos varia entre 5 e 30%. A aplicação

de PRF nas cavidades de extração de terceiros molares inferiores impactados reduziu a frequência de OA de forma significativa.<sup>9</sup>

## II. FIBRINA RICA EM PLAQUETAS (PRF)

Desde a primeira descrição de Choukroun em 2000, a fibrina rica em plaquetas (PRF) tornou-se um importante adjuvante cirúrgico em procedimentos cirúrgicos orais. Na verdade, somente após a publicação de cinco artigos importantes em 2006 tem este biomaterial pesquisa. Algumas das possíveis recomendações para o uso deste biomaterial na osteonecrose da mandíbula e procedimentos cirúrgicos de tratamento incluem terceiros molares e comunicações oroantrais.<sup>10 4</sup>

A importância dos fatores de crescimento no aumento da cicatrização de feridas tornou-se o foco da pesquisa nos dias de hoje. Três elementos principais, (colágeno, mineral ósseo, etc.), moléculas de sinalização (fatores de crescimento) e células (osteoblastos, fibroblastos) facilitam na regeneração de tecidos específicos durante o processo de cicatrização, particularmente na reossificação de defeitos ósseos e cavidades. A fibrina rica em plaquetas (PRF) pertence a uma nova geração de um concentrado imunológico e de plaquetas que coleta em uma única membrana de fibrina, contendo todos os constituintes de uma amostra de sangue favorável à cura e imunidade. A fibrina é a forma ativada de uma molécula plasmática, designada como fibrinogénio. Esta molécula está massivamente presente no plasma e desempenha um papel importante na agregação plaquetária durante a hemostasia<sup>9</sup>

A arquitetura de PRF o distingue de outros tipos de concentrados de plaquetas, como plasma rico em plaquetas (PRP). Esta matriz de fibrina parece ser responsável pela liberação lenta de fatores de crescimento durante o estágio de proliferação da cicatrização da ferida, por um período de 7 a 14 dias, e é composta por fibras finas com microporos que podem servir para a migração e diferenciação celular. O PRF é um importante reservatório de numerosos fatores de crescimento para promover a angiogénese, como o fator de crescimento transformador b (TGF- b) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Ainda existem grandes quantidades de fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGFs) que atuam como um regulador essencial para a produção de colagénio e migração

e proliferação de células mesenquimais. O uso de adesivos de fibrina tem sido documentado nos últimos 30 anos<sup>11</sup> e tem sido controverso devido à complexidade dos protocolos de produção (para adesivos autólogos) e o risco de infecção cruzada (devido à utilização de sangue não autólogo).<sup>10</sup>

### III. PROTOCOLO DE PREPARAÇÃO DO PRF

Em contraste com o PRP, a técnica de produção do PRF é simples, custa menos e não requer modificação bioquímica no sangue, como adição de anticoagulante, trombina bovina ou cloreto de cálcio. No entanto, a técnica é muito sensível, pois o sangue começa a coagular rapidamente após a colheita e deve ser imediatamente centrifugado. Durante a centrifugação do todo o sangue, as plaquetas colidem com a parede do tubo e seus grânulos são liberados. Isto leva a polimerização gradual de fibrinas que são responsáveis pela organização especial da matriz de PRF. O resultado é uma membrana PRF elástica, flexível e fortemente enriquecida com leucócitos e citocinas.<sup>11</sup>

### IV. PROTOCOLO DO PRF:

1. Colheita de uma amostra de sangue do paciente num tubo de 10mL.
2. Centrifugação a 3.000 rpm, cerca de 800g, durante 10 minutos (imediatamente após o passo 1);  
O produto resultante da centrifugação consiste nas seguintes três camadas:
  - Camada Superior: PPP- Plasma pobre em Plaquetas;
  - Camada Intermédia: Coágulo de PRF (onde estão contidos grande parte das plaquetas e leucócitos);
  - Camada Inferior: Eritrócitos
3. De seguida, PPP é removido e coleta-se a camada intermédia, 2 milímetros abaixo da divisão entre esta e os eritrócitos;
4. Obtenção do PRF e produção de membranas.



## V. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO.

A maioria dos pacientes selecionados tinha uma idade compreendida entre 18 e 60 anos de sexo feminino e masculino.

As cirurgias foram realizadas sob anestesia geral com anestesia local, e o coágulo PRF foi colocado apenas nos terceiros molares inferiores, bilateralmente. Um retalho vestibular padrão com incisão de liberação disto-vestibular foi instituído quando necessário.<sup>12 13 14</sup>

A osteotomia foi realizada ao redor da coroa seguida pela secção do dente com brocas cirúrgicas, ambas acompanhadas de abundante irrigação com solução salina. A clivagem completa do dente foi realizada com alavanca reta no sulco criado pela broca, e o dente indicou maior densidade óssea foi removido em partes quando necessário. Após a irrigação, a cicatrização primária foi obtida em ambos os grupos com sutura de fio de seda 3.0. O grupo de teste recebeu o L-PRF antes de terminar o procedimento.<sup>12</sup>

Nos estudos *de Gülşen, U. et al. e Kumar, N. et al.*, os pacientes não receberam nenhum antimicrobiano pré-operatório ou outras drogas que pudessem influenciar a cicatrização e um protocolo comum de investigações e intervenções foi seguido para todos os pacientes. As investigações pré-operatórias incluíram uma radiografia periapical intraoral (IOPAR) do terceiro molar impactado pela técnica do cone paralelo, radiografia panorâmica (OPG) e contagem de plaquetas. Silness e Loe gengival e índice de placa foram registrados. A profundidade da bolsa foi medida usando uma sonda periodontal UNC 15.<sup>4 7</sup>

## VI. PÓS-OPERATÓRIO

No estudo *de Hoaglin, D. R. et al.*, a experiência de incorporar PRF como um método preventivo para o desenvolvimento de osteíte localizada, encontramos uma redução de 90% na incidência de osteíte localizada em pacientes onde PRF foi colocado em locais

cirúrgicos de terceiros molares inferiores e o uso de PRF diminuiu muito o tempo necessário para gerenciar sequelas pós-operatórias.<sup>14</sup>

Outro estudo mostrou que a fibrina plaquetária aumenta de maneira gradual a cicatrização óssea. Os resultados referentes ao nível da dor mostraram que os pacientes do grupo experimental tiveram significativamente menos dor e desconforto do que os do grupo de controle. Principalmente nos estágios iniciais da cicatrização, promovendo e acelerando eventos de cicatrização como mitogênese, angiogênese e quimiotaxia.<sup>15 16 17 8</sup>

Segundo o estudo de *Antonello, G. D. M. et al.* os grupos experimentais registaram uma redução da dor, edema e trismo no primeiro dia de pós-operatório quando comparados ao grupo de controle, resultados estes que devem ser avaliados com parcimônia, uma vez que se baseiam numa pontuação VAS subjetiva. Além disso, a cicatrização periodontal melhorou e foi mais rápida - observada no grupo caso-controle, com redução estatisticamente significativa nas profundidades de sondagem na raiz distal do segundo molar inferior após a extração cirúrgica dos terceiros molares mesioangulares e horizontalmente impactados.<sup>17</sup>

A aplicação de PRF, para os autores *Kumar, N. et al* reduz a gravidade das sequelas pós-operatórias imediatas, reduz a profundidade da bolsa pré-operatória e acelera a formação óssea.<sup>7</sup> A investigação dos dados de densidade óssea radiográfica em relação ao sexo mostrou que, no grupo controle, os homens apresentaram formação óssea alveolar significativa em comparação com as mulheres. No grupo PRF, os homens apresentaram médias maiores de densidade óssea radiográfica em comparação com as mulheres, mas sem diferenças estatísticas.<sup>18</sup> Os locais tratados por meio da aplicação de PRF após a extração do terceiro molar incluso mostraram uma diferença estatisticamente significativa, mas clinicamente leve a moderada em termos de ganho de CAL e redução de PD quando comparados com os locais de controle.<sup>19</sup>

Num outro ensaio a aplicação de L-PRF não houve diferença estatística relacionada com o pós-operatório dos grupos.<sup>12 11 1 13 20</sup>

*Célio-Mariano, R., De Melo, W. M. & Carneiro-Avelino*, sugeriram que o PDGF atua principalmente na proliferação osteoblástica e que, em contraste, as proteínas morfogenéticas (que fazem parte da superfamília TGF) atuam como agentes de diferenciação celular favorecendo a expressão de marcadores de mineralização quando

incubadas com células pré-osteoblásticas. Isso sugere que o TGF pode favorecer a diferenciação dos osteoblastos e a produção de fibronectina, molécula envolvida na adesão dos osteoblastos e no processo angiogénico.<sup>18</sup>

Em termos de dor os valores de dor medidos com a VAS diminuíram em ambos os grupos; no entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.<sup>4 20</sup>

## CONCLUSÕES

O PRF parece ser eficiente no edema pós-operatório após cirurgia de terceiro molar. Em Medicina Dentária, esta técnica tem diversas aplicações como enxerto de alvéolos pós extração, aumento do tecido ósseo em implantologia, periodontologia, cirurgia de seio maxilar, entre outras. O PRF mostrou o seu potencial em melhorar a cicatrização dos tecidos moles e reduzir a dor pós-operatória, o edema e a incidência de OA após a cirurgia. Assim sendo, o PRF pode ser considerado uma opção viável na cicatrização de alvéolos após a extração cirúrgica do terceiro molar inferior incluso. Atualmente é uma técnica minimamente invasiva, com baixos riscos e resultados clínicos bastante satisfatórios. Uma das limitações do uso do PRF é que apenas um pequeno volume pode ser usado, uma vez que provém do sangue do próprio paciente e a quantidade produzida é pequena. Além disso, por possuir células imunes e moléculas plasmáticas antigénicas, o PRF de cada paciente só pode ser usado por ele mesmo. Outra limitação é que não é possível fazer a colheita do sangue do paciente após o início do procedimento cirúrgico, pois há prejuízo na concentração de plaquetas a partir da colheita do sangue periférico para o preparo do PRF. Investigação adicional do uso de PRF em terceiros molares mandibulares é recomendada, melhorar procedimentos e padronizar os protocolos. Mais estudos que avaliem a sua natureza e efeitos são necessários com mais clareza, aplicações mais amplas podem ser pensadas de forma a melhorar a cicatrização de tecidos moles e duros.

## BIBLIOGRAFIA

1. Daugela, P., Grimuta, V., Sakavicius, D., Jonaitis, J. & Juodzbals, 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)*. **49**, 377–388 (2018).
2. Al-Hamed, F. S., Tawfik, M. A. M., Abdelfadil, E. & Al-Saleh, M. A. Q. Efficacy of Platelet-Rich Fibrin After Mandibular Third Molar Extraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **75**, 1124–1135 (2017).
3. Canellas, J. V. do S., Ritto, F. G. & Medeiros, P. J. D. 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.* **46**, 1138–1146 (2017).
4. Gülşen, U. & Şentürk, M. F. Effect of platelet rich fibrin on edema and pain following third molar surgery: A split mouth control study. *BMC Oral Health* **17**, 1–6 (2017).
5. 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.* **75**, 2497–2506 (2017).
6. 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* **19**, 1–10 (2019).
7. Kumar, N. *et al.* 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.* **73**, 1042–1049 (2015).
8. Varghese, M. P., 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.* **75**, 1322–1329 (2017).
9. Jeyaraj, P. E. & 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.* **8**, 10–18 (2018).
10. Canellas, J. V. D. S., Medeiros, P. J. D., Figueredo, C. M. D. S., Fischer, R. G. & Ritto, F. G. Platelet-rich fibrin in oral surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **48**, 395–414 (2019).

11. Eshghpour, M., Dastmalchi, P., Nekooei, A. H. & 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.* **72**, 1463–1467 (2014).
12. Ritto, F. G. *et al.* 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.* **48**, 1088–1093 (2019).
13. Ogundipe, O. K., Ugboko, V. I. & Owotade, F. J. Can autologous platelet-rich plasma gel enhance healing after surgical extraction of mandibular third molars? *J. Oral Maxillofac. Surg.* **69**, 2305–2310 (2011).
14. Hoaglin, D. R. & Lines, G. K. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *Int. J. Dent.* **2013**, (2013).
15. Eshghpour, M., Danaeifar, N., Kermani, H. & Nejat, A. H. 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 Clin. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **76**, 939.e1-939.e7 (2018).
16. Kumar, Y. R. *et al.* Platelet-rich fibrin: The benefits. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* **54**, 57–61 (2016).
17. Antonello, G. D. M. *et al.* Evaluation of the effects of the use of platelet-rich plasma (PRP) on alveolar bone repair following extraction of impacted third molars: Prospective study. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* **41**, 2012 (2013).
18. Célio-Mariano, R., De Melo, W. M. & Carneiro-Avelino, C. Comparative radiographic evaluation of alveolar bone healing associated with autologous platelet-rich plasma after impacted mandibular third molar surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **70**, 19–24 (2012).
19. Gasparro, R. *et al.* 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)*. **51**, 204–211 (2020).
20. Ozgul, O. *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.* **11**, 1–5 (2015).

