



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Aplicações clínicas da fibrina rica em plaquetas no âmbito da cirurgia oral

Fernando Guimarães

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

Gandra, **maio de 2024**

Fernando Guimarães

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

**Aplicações clínicas da fibrina rica em plaquetas no âmbito
da cirurgia oral**

Trabalho realizado sob a Orientação de
Professor doutor Marco Infante da Câmara

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

Comunicações Científicas em Congressos



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

DIPLOMA

O presidente das XXXII Jornadas Científicas do Curso de Medicina Dentária do Instituto
Universitário de Ciências da Saúde — CESPU, com o tema “Medicina Dentária Digital -
uma Nova Era” certifica que:

Guimarães F, Infante M

Apresentaram um trabalho científico sobre a forma de E-poster intitulado “Aplicações
clínicas da fibrina rica em plaquetas (PRF) no âmbito da cirurgia oral.” realizadas no **Porto**
Palácio Hotel no dia 9 de abril de 2024.


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


SOFIA LIMA FERREIRA
PRESIDENTE DO NÚCLEO DE MEDICINA DENTÁRIA DA AEIUCS

 **CESPU**  **CESPU**
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

 **AEIUCS**
ASSOCIAÇÃO DE ESTUDANTES DE MEDICINA
DENTÁRIA DO INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Agradecimentos

À minha família, que me ajudou a crescer, me acompanhou e apoiou nas diferentes etapas da minha vida. Aos meus primos pelos momentos de diversão, aos meus tios e tias pelas conversas, conselhos e ajuda.

À minha madrinha pela constante presença e alegria que sempre transmitiu. Ao meu padrinho, pela companhia e dedicação que manifestou desde a minha infância. Às minhas avós, pela dura vida que tiveram, pelas memórias que partilham e por serem um exemplo a seguir.

Aos meus pais, verdadeiros orientadores na vida, que me transmitiram todos os ensinamentos e me tornaram na pessoa que sou. À minha mãe, pelos frequentes, mas necessários, sermões; pelos momentos de desabafo e confiança e pelo incondicional apoio. Ao meu pai, que me transmitiu o gosto pelo desporto, cultura e ciência, que sempre esteve disponível para me ajudar e que demonstra todos os dias a humanidade imprescindível de um profissional de saúde.

Aos meus mais antigos amigos, com os quais cresci e partilhei experiências que jamais esquecerei. Mesmo vivendo, estudando e/ou trabalhando em locais distintos, continuámos a arranjar tempo para estar juntos e sei que o mesmo acontecerá no futuro.

Aos meus colegas de faculdade, com quem partilhei as várias salas, edifícios e clínicas desta instituição e a quem, com sinceridade, desejo sucesso na sua carreira.

Aos amigos feitos nesta faculdade, especialmente àqueles que estiveram presentes ao longo dos cinco anos. Em particular aos membros da turma 4, que tornaram este ano, o melhor período passado nesta faculdade e me proporcionaram momentos para mais tarde recordar.

A todos os professores e funcionários, que desde o 1º ao 4º ano demonstraram

interesse e preocupação com os alunos, mesmo em períodos conturbados, como o da pandemia do COVID 19. Um agradecimento especial, aos professores que me acompanharam e guiaram ao longo deste ano e que me transmitiram competências científicas e humanas essenciais ao exercício da profissão de médico dentista.

Ao professor doutor, Marco Infante da Câmara, pela sua paciência e orientação e que, apesar de todo o seu trabalho e responsabilidades, se mostrou sempre disponível para ajudar e tornou possível a realização desta dissertação.

A todos, a mais genuína gratidão, sinto-me privilegiado por terem feito parte deste percurso.

Resumo

Introdução: A fibrina rica em plaquetas (PRF) é um concentrado plaquetário de segunda geração, autólogo, obtido a partir do sangue do paciente. São-lhe atribuídas propriedades na regeneração de tecido mole e duro. O seu interesse em cirurgia oral tem aumentado nas últimas décadas.

Objetivo: Enumerar as aplicações clínicas da PRF em cirurgia oral, vantagens e desvantagens e traçar perspetivas futuras do uso desta opção terapêutica.

Materiais e métodos: Foram realizadas pesquisas nas bases de dados da PubMed, Cochrane Library e EBSCO, incluindo artigos entre 2013 e 2023. Foi utilizado o modelo PICO e seguido o protocolo PRISMA.

Resultados: Foram incluídos 44 artigos, tendo sido avaliado o risco de viés em todos eles. As aplicações consideradas foram: uso no alvéolo pós-extração (8 artigos), na manutenção da crista alveolar (9 artigos), em implantes imediatos (8 artigos), na elevação do seio maxilar (8 artigos) e em pacientes com osteonecrose dos maxilares (11 artigos).

Discussão: A PRF provou ser benéfica na globalidade destas aplicações clínicas, apesar de alguma heterogeneidade dos resultados requerer mais estudos randomizados. A sua capacidade de acelerar a cicatrização e reduzir as comorbilidades pós-operatórias foi comprovada, bem como a capacidade de promover neoformação óssea. A chave para estes resultados está na rede de fibrina tridimensional que permite a libertação gradual de fatores de crescimento ao longo das primeiras semanas após a sua aplicação.

Conclusão: Sendo uma opção de tratamento acessível, com resultados favoráveis e eficaz na redução de comorbilidades, pode perspetivar-se o uso mais frequente de PRF em cirurgia oral.

Palavras chave: “fibrina rica em plaquetas”; “cirurgia oral”; “exodontia”; “implante”; “enxerto ósseo”; “osteonecrose dos maxilares”.

Abstract

Introduction: Platelet-rich fibrin (PRF) is a second-generation platelet concentrate, completely autologous, derived from the patient's blood. It has confirmed properties in the regeneration of soft and hard tissues, which have increased its interest in oral surgery.

Objective: The primary aim was to summarise the clinical applications of PRF in oral surgery, its advantages and disadvantages, and to outline future perspectives on the use of this therapy.

Materials and methods: Literature searches were conducted in the PubMed, Cochrane Library, and EBSCO databases, including articles from 2013 to 2023. The PICO model was used, and the PRISMA protocol was followed.

Results: A total of 44 articles were included, and the risk of bias assessed in all of them. The clinical applications considered included post-extraction sockets (8 articles), alveolar ridge preservation (9 articles), immediate implant placement (8 articles), maxillary sinus elevation (8 articles), and patients with maxillary osteonecrosis (11 articles).

Discussion: The use of PRF proved beneficial in most of the included clinical applications although some heterogeneity was found indicating the need for more randomised clinical trials. PRF's ability to accelerate healing and reduce postoperative comorbidities was demonstrated, as well as its capacity to promote new bone formation. The key to these results lies in its three-dimensional fibrin network, which allows for the gradual release of growth factors over the first weeks after its application.

Conclusion: As an economical and easy-to-prepare treatment option with favourable outcomes and effectiveness in reducing comorbidities, it is expected to see PRF used more frequently in oral surgery.

Key words: “platelet-rich fibrin”; “oral surgery”; “exodontia”; “implant”; “bone graft”; “osteonecrosis of the jaw”.

Índice

1. Introdução	1
2. Objetivo	5
3. Materiais e métodos	7
3.1. Ferramentas de pesquisa bibliográfica	7
3.2. Metodologia PICO	8
4. Resultados	11
4.1. Diagrama de seleção de artigos	10
4.2. Avaliação do risco de viés	10
4.3. Alvéolo Pós extração (redução das comorbilidades pós-operatórias e cicatrização)	17
4.4. Preservação da crista alveolar e redução da reabsorção óssea	19
4.5. Implantologia oral	22
4.5.1. Uso em implantes imediatos	22
4.5.2. Elevação do seio maxilar	25
4.6. Gestão de pacientes com Osteonecrose dos maxilares (ONM)	28
5. Discussão	33
5.1. Alvéolo Pós extração (redução das comorbilidades e cicatrização)	34
5.2. Preservação da crista alveolar e redução da reabsorção óssea	36
5.3. Implantologia oral	38
5.3.1. Uso em Implantes Imediatos	38
5.3.2. Elevação do seio maxilar	41
5.5. Limitações e perspectivas futuras	46
6. Conclusão	51

Índice de figuras

Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos	10
Figura 2: “Plug” de fibrina rica em plaquetas	34

Índice de tabelas

Tabela 1: Tabela PICO	7
Tabela 2: Avaliação do risco de viés JBI (ensaios clínicos randomizados)	11
Tabela 3: Avaliação do risco de viés JBI (estudos “Caso controlo”)	14
Tabela 4: Avaliação do risco de viés JBI (“Série de casos”)	15
Tabela 5: Avaliação do risco de viés JBI (“Cross-sectional”	15
Tabela 6: Resultados para “alvéolo pós extração”	17
Tabela 7: Resultados para “manutenção da crista alveolar”	19
Tabela 8: Resultados para “uso em implantes imediatos”	22
Tabela 9: Resultados para “elevação do seio”	25
Tabela 10: Resultados para “gestão de pacientes com osteonecrose dos maxilares”	28

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

PC: concentrados plaquetários

PRP: Plasma rico em plaquetas

PRGF: Plasma rico em fatores de crescimento

PRF: Fibrina rica em plaquetas

A-PRF: Fibrina rica em plaquetas avançada

I-PRF: Fibrina injetável rica em plaquetas

FC: Fatores de crescimento

TGF-B1: Fator de crescimento transformador beta

PDGF: Fator de crescimento derivado das plaquetas

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular

PICO: Paciente, Intervenção, Comparação e Resultados (desfecho)

JB: Joanna Briggs Institute

RCT: Ensaio clínico randomizado

L-PRF: Fibrina rica em plaquetas e leucócitos

VAS: Escala analógica da dor

FDBA: Enxerto ósseo alogénico

RVG: Radiovisiografia (radiovisiografia)

ONM: Osteonecrose dos maxilares

MRONJ: Osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos

1. Introdução

Na prática da cirurgia oral a terapêutica regenerativa envolve substituição ou regeneração de tecidos lesados por doença ou ferida cirúrgica, processo dificultado pela complexidade da natureza dos tecidos da cavidade oral. Nas últimas décadas foram desenvolvidos materiais biológicos com potencial interesse no processo regenerativo dos tecidos lesados, sendo os concentrados plaquetários (PCs) dos mais interessantes^(1,2).

O termo plasma rico em plaquetas (PRP) foi utilizado pela primeira vez na década de 50 por Kingsley referindo-se a um concentrado de trombócitos usado no tratamento de pacientes com trombocitopenia, uso depois expandido a outras áreas da medicina com diferentes protocolos de confecção^(2,3). Na década de 70, Matras introduziu o conceito de “cola de fibrina” o que permitiu a elaboração de formas mais maleáveis destes compostos, usados em cirurgia, neurocirurgia e oftalmologia⁽²⁾. Contudo, só em 1998 Marx comprovou o seu potencial em cirurgia oral, mostrando com a infusão de PCs no material de enxerto ósseo resultados superiores face a grupos de controlo⁽²⁾.

Os PCs de primeira geração incluíam PRP e PRGF (plasma rico em fatores de crescimento), introduzido por Anitua (1999)⁽²⁾. Em 2001, Choukroun avançou o conceito de fibrina rica em plaquetas (PRF), um concentrado de segunda geração sem plasma na sua constituição, mas fibrina, plaquetas e leucócitos, tendo originalmente uma consistência menos líquida⁽²⁾.

Nos últimos vinte anos surgiram diferentes variantes de PRF com protocolos distintos, entre elas, “Sticky bone” (fibrina líquida misturada com biomaterial), A-PRF (maior quantidade de leucócitos e matriz de fibrina mais porosa) e I-PRF (líquida e injetável)^(2,3).

Tanto a PRF como o PRP usam sangue autólogo, possuem fatores de crescimento (FC) e promovem melhor regeneração / cicatrização tecidual^(4,5). No entanto, a PRF apresenta diversas vantagens^(1,4). Em primeiro lugar, preparação mais simples e económica, 100% autóloga, e sem necessidade de compostos como cloreto de cálcio e trombina bovina, que podem produzir reações imunológicas indesejadas^(3,4). Adicionalmente, a PRF constitui uma matriz ou rede de fibrina tridimensional, que retém mais FC e citocinas, lentamente libertados, atuando ao

longo de semanas, contrariamente ao PRP, com ação sobretudo nas 24 horas iniciais^(2,6).

A reparação de tecidos no ser humano compreende três fases⁽³⁾: Na fase inflamatória, o sangue transporta células ao local da lesão (fagócitos, que limpam a ferida, leucócitos e plaquetas, que iniciam o processo de cicatrização e libertam mediadores celulares, em especial FC, por exemplo TGF-B1 (FC transformador beta), PDGF (FC derivado de plaquetas), VEGF (FC endotelial vascular) e certas interleucinas, que mediam a migração, proliferação e diferenciação celular^(2,3). Na fase proliferativa (24 a 48 horas depois) ocorre proliferação de fibroblastos, leucócitos, macrófagos e células mesenquimatosas que originam as primeiras camadas do novo tecido⁽³⁾. Na fase remodeladora dependendo do sistema imunitário do paciente, as substâncias ativas da fase inflamatória, essenciais à cicatrização tecidular, são encontradas na PRF em níveis muito superiores aos da corrente sanguínea, permitindo regeneração tecidular muito mais rápida ⁽³⁾.

A preparação da PRF compreende duas fases principais: recolha do sangue e centrifugação. Existem diversos protocolos de processamento. O sangue recolhido em tubos de ensaio por punção venosa é transferido para a centrifugadora. Após centrifugação, a camada intermédia é removida para elaboração de membranas ou *plugs* que se adaptam ao tipo de ferida ou lesão. Já a utilização de i-PRF requer administração imediata antes que ocorra coagulação^(2,3).

Os PCs, em particular a PRF, têm sido usados em múltiplas áreas da medicina. Na medicina dentária as suas aplicações são sobretudo em Endodontia, Periodontologia, Implantologia e Cirurgia, compreendendo enxertos de tecidos moles, elevação do seio maxilar ou uso após extrações dentárias, incluindo em doentes sob bifosfonatos⁽⁵⁻⁷⁾.

2. Objetivo

O objetivo principal desta revisão sistemática integrativa consiste na revisão das aplicações clínicas da PRF em cirurgia oral, vantagens e desvantagens e traçar perspectivas futuras do uso deste tipo de terapêutica.

3. Materiais e métodos

3.1. Ferramentas de pesquisa bibliográfica

Para elaboração desta revisão sistemática integrativa foram utilizadas as bases de dados da PubMed, EBSCO e Cochrane Library, sendo considerados artigos publicados entre 2013 e 2023.

Com recurso aos operadores booleanos foram criadas as combinações: “Oral surgery” OR “exodontia” AND “PRF”; “Implant” OR “Bone graft” AND “PRF” e “Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw” AND “PRF”.

- ((Oral surgery[MeSH Terms]) OR (exodontia[MeSH Terms])) AND (Platelet-Rich Fibrin[MeSH Terms])
- ((Implant[MeSH Terms]) OR (Bone graft[MeSH Terms])) AND (Platelet-Rich Fibrin[MeSH Terms])
- (Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw[MeSH Terms]) AND (platelet-rich fibrin[MeSH Terms])

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as normas do PRISMA⁽⁸⁾. Da pesquisa realizada resultaram 1195 artigos, tendo sido selecionados 52. Foi utilizado o Zotero como gerenciador de referências bibliográficas. Os critérios de inclusão e exclusão usados foram:

Critérios de Inclusão:

- Estudos publicados entre 2013 e 2023.
- Estudos escritos em língua inglesa.
- Estudos do tipo “Ensaio clínico”, “Ensaio clínico randomizado”, “Estudo comparativo”, “Estudo coorte”, “Estudo *Cross-sectional*”

Critérios de Exclusão:

- Estudos em animais.
- Estudos do tipo “Caso clínico” e “Cartas ao editor”.

3.2. Metodologia PICO

Foi formulada uma questão de pesquisa através da metodologia PICO (tabela 1):

“Em pacientes sujeitos a procedimentos no âmbito da cirurgia oral com recurso à PRF verificaram-se benefícios face a opções de tratamento convencionais?”

Tabela 1: Tabela PICO

POPULATION (população)	INTERVENTION (intervenção)	COMPARISON (comparação)	OUTCOMES (resultados)
Pacientes sujeitos a procedimentos em cirurgia oral com possível indicação de utilização de PRF.	Utilização de PRF durante ou após tratamento no âmbito da cirurgia oral.	Comparação do tratamento com recurso a PRF vs. tratamento sem recurso a PRF.	Quantificação do sucesso do tratamento com recurso a PRF e benefícios face a opções terapêuticas convencionais.

4. Resultados

Após pesquisa nas bases de dados indicadas, aplicação de critérios de inclusão e exclusão e seleção final obtiveram-se **52** artigos que avaliaram diferentes aplicações da PRF. Foi avaliado o risco de viés para todos os estudos incluídos na parte dos resultados, através do método Joanna Briggs Institute⁽⁹⁻¹²⁾. tendo sido agrupados da seguinte forma:

- a)** Colocação no alvéolo pós-extração para melhor a cicatrização e redução de comorbilidades pós-operatórias⁽¹³⁻²⁰⁾. (**8** artigos);
- b)** Manutenção da crista alveolar e altura óssea⁽²¹⁻²⁹⁾; (**9** artigos);
- c)** Implantologia oral (uso em implantes imediatos⁽³⁰⁻³⁷⁾ e na elevação do seio maxilar)⁽³⁸⁻⁴⁵⁾ (**16** artigos);
- d)** Gestão de pacientes com Osteonecrose⁽⁴⁶⁻⁵⁶⁾ (**11** artigos);
- e)** Artigos de apoio à discussão⁽⁵⁷⁻⁶⁴⁾ (**8** artigos).

Nota: Os pontos **a)** e **b)** abordam a colocação de PRF no alvéolo pós-extração; no entanto, os artigos incluídos no grupo **a)** focaram-se na avaliação da redução de comorbilidades e cicatrização nos dias/semanas após exodontia ao passo que os artigos do grupo **b)** se focaram primordialmente na avaliação da manutenção da crista óssea e redução de reabsorção óssea face a grupos de controlo ao longo de meses.

Deve ser salientado que o leque de aplicações da PRF em Medicina Dentária não se esgota na lista anterior. Para esta lista foram excluídas quaisquer aplicações fora do âmbito da Cirurgia e Implantologia oral, bem como aplicações neste âmbito com um número ainda limitado de artigos.

É apresentado o fluxograma que originou a seleção de artigos para esta revisão sistemática integrativa na página seguinte.

4.1. Diagrama de seleção de artigos

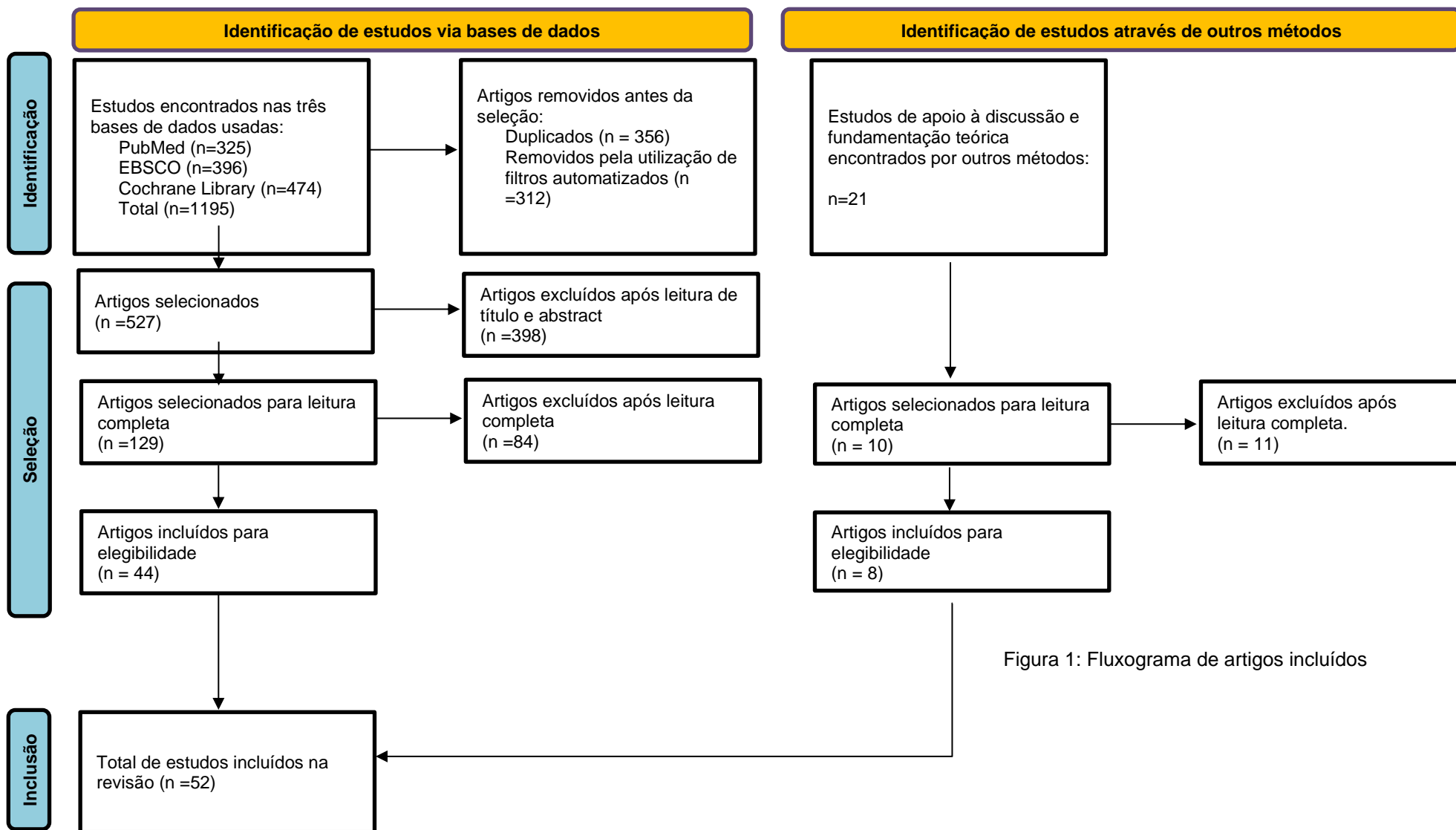


Figura 1: Fluxograma de artigos incluídos

4.2. Avaliação do risco de viés

Apresentam-se na sequência as tabelas de avaliação de risco de viés dos estudos incluídos, segundo a escala do Joanna Briggs Institute⁽⁹⁻¹²⁾. A maioria dos estudos são ensaios clínicos randomizados (32), havendo também estudos “caso controlo” (1), série de casos (1) e estudos “cross sectional” (10). Os estudos foram submetidos às questões disponíveis nas tabelas, existindo quatro respostas possíveis: Sim (S), Não (N), Não claro (NC) e Não Aplicável (NA).

Tabela 2: Avaliação do risco de viés (Ensaio clínicos randomizados)

<i>JBI for Randomized Controlled Trials⁽⁹⁾</i>	<i>Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?</i>	<i>Was allocation to treatment groups concealed?</i>	<i>Were treatment groups similar at the baseline?</i>	<i>Were participants blind to treatment assignment?</i>	<i>Were those delivering treatment blind to treatment assignment?</i>	<i>Were outcomes assessors blind to treatment assignment?</i>	<i>Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?</i>	<i>Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?</i>	<i>Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?</i>	<i>Were outcomes measured in the same way for treatment groups?</i>	<i>Were outcomes measured in a reliable way?</i>	<i>Was appropriate statistical analysis used?</i>	<i>Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?</i>
Daugela et al. (2018) ⁽¹³⁾	S	S	S	S	N	S	S	S	NC	Si	S	S	S
Asutay et al. (2016) ⁽¹⁴⁾	S	S	S	S	N	S	S	S	NC	S	S	S	S

Zahid <i>et al.</i> (2018) ⁽¹⁵⁾	S	S	S	S	S	S	S	S	NC	S	S	S	S
Marenzi <i>et al.</i> (2014) ⁽¹⁶⁾	S	S	S	S	N	N	S	S	NC	S	S	S	S
Ozgul <i>et al.</i> (2015) ⁽¹⁷⁾	S	S	S	S	N	S	S	S	NC	S	S	S	S
Pereira <i>et al.</i> (2022) ⁽¹⁸⁾	S	S	S	S	N	S	S	S	NC	S	S	S	S
Torul <i>et al.</i> (2020) ⁽¹⁹⁾	S	S	S	S	S	S	S	S	NC	S	S	S	S
Gülşen <i>et al.</i> (2017) ⁽²⁰⁾	NC	S	S	NC	S	S	S	S	NC	S	S	S	NC
Varghese <i>et al.</i> (2017) ⁽²¹⁾	S	S	S	NC	S	S	S	S	NC	S	S	S	S
Rodrigues <i>et al.</i> (2023) ⁽²²⁾	S	S	S	S	N	S	S	S	NC	S	S	S	S
Areewong <i>et al.</i> (2019) ⁽²³⁾	S	S	S	NC	NC	NC	S	S	NC	S	S	S	S
Temmerman <i>et al.</i> (2016) ⁽²⁴⁾	S	S	NC	NC	S	NC	S	S	NC	S	S	S	S
Canellas <i>et al.</i> (2019) ⁽²⁵⁾	S	S	S	NC	S	S	S	S	NC	S	S	S	S
Clark <i>et al.</i> (2018) ⁽²⁷⁾	S	S	N	N	N	S	S	S	NC	S	S	S	S

Abad <i>et al.</i> (2023) ⁽²⁹⁾	S	S	S	N	N	S	S	S	NC	S	S	S	S
Baghel <i>et al.</i> (2023) ⁽³⁰⁾	S	NC	NC	N	NC	NC	S	S	NC	S	S	S	NC
Tabrizi <i>et al.</i> (2017) ⁽³¹⁾	S	S	S	NC	NC	S	S	S	NC	S	S	S	S
Öncü <i>et al.</i> (2015) ⁽³²⁾	NC	S	S	N	NC	NC	S	S	NC	S	S	S	NC
Cheruvu <i>et al.</i> (2023) ⁽³³⁾	S	S	S	S	S	S	S	S	NC	S	S	S	S
Işık <i>et al.</i> (2021) ⁽³⁴⁾	S	S	S	N	N	S	S	S	NC	S	S	S	S
Khan <i>et al.</i> (2017) ⁽³⁵⁾	S	S	S	NC	NC	NC	S	S	NC	S	S	S	S
Diana <i>et al.</i> (2018) ⁽³⁶⁾	S	S	S	N	N	S	S	S	NC	S	S	S	S
Elbrashy <i>et al.</i> (2022) ⁽³⁷⁾	S	S	S	N	N	NC	S	S	NC	S	S	S	S
Cho <i>et al.</i> (2020) ⁽³⁸⁾	S	S	S	S	N	S	S	S	NC	S	S	S	S
Harlos <i>et al.</i> (2022) ⁽³⁹⁾	S	S	S	S	N	S	S	S	NC	S	S	S	S
Karagah <i>et al.</i> (2022) ⁽⁴⁰⁾	S	S	S	N	N	S	S	S	NC	S	S	S	S
Kiliç <i>et al.</i> (2017) ⁽⁴¹⁾	NC	S	S	N	N	S	S	S	NC	S	S	S	S
Naqvi <i>et al.</i> (2023) ⁽⁴²⁾	S	S	S	N	N	S	S	S	NC	S	S	S	S

Nizam et al. (2017) ⁽⁴³⁾	S	S	S	NC	N	S	S	S	NC	S	S	S	S
Pichotano et al. (2018) ⁽⁴⁴⁾	S	S	S	S	S	S	S	S	NC	S	S	S	S
Shiezadehet al. (2023) ⁽⁴⁵⁾	S	S	S	N	NC	S	S	S	NC	S	S	S	S
Giudice et al. (2018) ⁽⁴⁸⁾	S	S	S	N	N	S	S	S	NC	S	S	S	S

Tabela 3: Avaliação do risco de viés (Estudos caso controlo)

<i>JBI for Case Control Studies⁽¹⁰⁾</i>	<i>Were cases and controls matched appropriately?</i>	<i>Were cases and controls matched appropriately?</i>	<i>Were the same criteria used for identification of cases and controls?</i>	<i>Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?</i>	<i>Was exposure measured in the same way for cases and controls?</i>	<i>Were confounding factors identified?</i>	<i>Were strategies to deal with confounding factors stated?</i>	<i>Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?</i>	<i>Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?</i>	<i>Was appropriate statistical analysis used?</i>
Parise et al. (2022) ⁽⁵³⁾	S	S	S	S	S	NC	S	S	S	S

Tabela 4: Avaliação do risco de viés (Série de casos)

<i>JBIC for Case Series⁽¹¹⁾</i>	<i>Were there clear criteria for inclusion in the case series?</i>	<i>Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?</i>	<i>Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?</i>	<i>Did the case series have consecutive inclusion of participants?</i>	<i>Did the case series have complete inclusion of participants?</i>	<i>Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?</i>	<i>Was there clear reporting of clinical information of the participants?</i>	<i>Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?</i>	<i>Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?</i>	<i>Was statistical analysis appropriate?</i>
Almali et al. (2023) ⁽⁴⁶⁾	S	S	S	NC	NC	S	S	S	S	NC

Tabela 5: Avaliação do risco de viés (Estudos do tipo “cross sectional”)

<i>JBIC for Cross Sectional studies⁽¹²⁾</i>	<i>Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?</i>	<i>Were the study subjects and the setting described in detail?</i>	<i>Was the exposure measured in a valid and reliable way?</i>	<i>Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?</i>	<i>Were confounding factors identified?</i>	<i>Were strategies to deal with confounding factors stated?</i>	<i>Were the outcomes measured in a valid and reliable way?</i>	<i>Was appropriate statistical analysis used?</i>
De Angelis et al. (2019) ⁽²⁶⁾	S	S	S	S	S	NC	S	S
Zhang et al. (2018) ⁽²⁸⁾	S	S	S	S	NC	NC	S	S
Asaka et al. (2016) ⁽⁴⁷⁾	S	S	S	S	S	NC	S	S
Kim et al. (2014) ⁽⁴⁹⁾	S	S	S	S	NC	NC	S	S
Miranda et al. (2021) ⁽⁵⁰⁾	S	S	S	S	S	S	S	S
Nørholt et al. (2016) ⁽⁵¹⁾	S	S	S	S	NC	N	S	N

Ózalp <i>et al.</i> (2021) ⁽⁵²⁾	S	S	S	S	S	NC	S	N
Szentpeteri <i>et al.</i> (2022) ⁽⁵⁵⁾	S	S	S	S	S	S	S	S
Tenore <i>et al.</i> (2020) ⁽⁵⁵⁾	S	S	S	S	S	S	S	S
Zelinka <i>et al.</i> (2020) ⁽⁵⁶⁾	S	S	S	S	NC	NC	S	NC

4.3. Alvéolo Pós-extração (redução das comorbilidades pós-operatórias e cicatrização)

Dos oito artigos incluídos nesta secção todos foram randomizados, sendo sete desenhados segundo o modelo “*split mouth*” (13–18,20). Os principais parâmetros avaliados foram: dor, hemorragia, edema e alveolite. De seguida apresenta-se a tabela respetiva.

Tabela 6: Tabela de resultados (I)

Autor	Tipo de estudo	Comparação	Idade média e sexo	Tamanho da amostra	Parâmetros	Follow up	Resultados
Daugela <i>et al.</i> (2018) ⁽¹³⁾	Ensaio clínico randomizado, prospetivo, duplamente cego, <i>split-mouth</i>	PRF vs coágulo em 3º molares inferiores	22.35± 2.13 anos 14 H 20 M	grupo de controlo: 30 exodontias Teste grupo de teste (PRF):: 30 exodontias	Cicatrização, alveolite, dor (VAS*), edema.	1, 3, 7 e 14 dias	13,3 % do grupo de controlo apresentou alveolite e nenhum no grupo teste; Melhoria ligeira na cicatrização e regeneração de tecidos moles no grupo de teste (PRF) – $p=0,01$; Menor dor registada no grupo de teste (PRF) – $p=0,001$; Sem diferenças significativas quanto ao edema.
Asutay <i>et al.</i> (2016) ⁽¹⁴⁾	Ensaio randomizado duplamente cego, <i>split-mouth</i>	PRF vs coágulo em 3º molares inferiores	20.32 (entre 18– 29 anos) 6 H 24 M	grupo de Controlo: 30 exodontias grupo de Teste: 30 exodontias	Dor, edema, trismo e alveolite seco	Dor: 1,2,3,4,5,6,7 dias (dor). 2, 7 dias edema e trismo	Sem diferenças significativas em nenhum dos parâmetros avaliados. – $p>0,05$
Zahid <i>et al.</i> (2018) ⁽¹⁵⁾	Ensaio randomizado duplamente cego, <i>split-mouth</i>	PRF vs coágulo em 3º molares inferiores	24 anos 10 M	grupo de Controlo: 10 exodontias grupo de Teste: 10 exodontias	Profundidade do sulco, perda de aderência clínica, recessão gengival, dor, edema e cicatrização.	0, 1 e 3 meses para PA, RG E PS. 7 dias para dor e edema.	Dor e edema inferiores ao 7º dia para o grupo de teste (PRF). $p<0,05$ Sem diferenças ao nível da cicatrização, perda de aderência e recessão gengival.
Marenzi <i>et al.</i> (2014) ⁽¹⁶⁾	Ensaio clínico randomizado, cego, prospetivo, <i>split-mouth</i>	L-PRF vs coágulo em extrações múltiplas	53 ± 4 anos 9 H 17 M	grupo de controlo: 54 exodontias	Regeneração de tecido mole, dor	24, 48 e 72 horas para dor	Valor médio de dor inferior no grupo de teste (PRF), mas sem diferenças significativas ao final de 4 dias.

				grupo de Teste: 54 exodontias		3,7,14 e 21 dias para regeneração.	Mais rápida cicatrização e regeneração de tecido mole no grupo de teste (PRF) nos dias 3 e 7. Sem casos de alveolite, infeção ou hemorragia.
Ozgul <i>et al.</i> (2015) ⁽¹⁷⁾	Ensaio clínico randomizado, duplamente cego, multicêntrico, <i>split-mouth</i>	PRF vs coágulo em 3º molares	18-28 anos 23 H 33 M	grupo de controlo: 56 exodontias grupo de teste: 56 exodontias	Dor e edema	1, 3, 7 dias	Mais edema no grupo de controlo nos dias 1 e 3. - $p < 0.005$ Sem diferenças significativas quanto à dor.
Pereira <i>et al.</i> (2022) ⁽¹⁸⁾	Ensaio clínico randomizado, duplamente cego, <i>split-mouth</i>	A-PRF vs coágulo em 3º molares superiores	> 17 anos	grupo de controlo: 16 exodontias grupo de teste: 16 exodontias	Dor, edema e regeneração de tecido mole) Regeneração óssea, densidade óssea, através de CBCT	3,7,14,30 e 90 dias	Sem diferenças significativas quanto à dor, edema e regeneração de tecido mole. Densidade óssea ao 7º dia, que foi superior no grupo de teste (PRF) – $p < 0,05$
Torul <i>et al.</i> (2020) ⁽¹⁹⁾	Ensaio clínico randomizado, cego, prospetivo	A-PRF vs CGF* vs coágulo em 3º molares inferiores	22.31 +- 4,65 anos 23 H 52 M	grupo de controlo: 25 exodontias grupo de PRF: 25 exodontias grupo de CGF: 25 exodontias	Dor e consumo de analgésicos, edema, trismo	2 e 7 dias	Sem diferenças significativas a nível de dor, consumo de analgésico e trismo (embora a menor diminuição da abertura de boca fosse no grupo PRF+)
Gülşen <i>et al.</i> (2017) ⁽²⁰⁾	Ensaio clínico randomizado, <i>split-mouth</i>	PRF vs coágulo em 3º molares inferiores	20,03 (17 a 27 anos) 21 H 9 M	grupo de controlo: 30 exodontias grupo de teste: 30 exodontias	Edema e dor.	6 e 12 horas, 1,2,3 e 7 dias	Sem diferenças significativas quanto a edema e dor. – $p > 0,05$ Registada infeção em 3 pacientes no grupo de controlo.

*PRF: Fibrina rica em plaquetas; *VAS: Visual analogue scale (escala usada em todos estes estudos); *L-PRF: fibrina rica em plaquetas e leucócitos; *A-PRF: Fibrina rica em plaquetas avançada; *CGF*: concentrado de fatores de crescimento.

4.4. Preservação da crista alveolar e redução da reabsorção óssea

Dos nove estudos incluídos nesta parte da revisão todos foram do tipo randomizado, sendo quatro prospectivos^(21–23,25) e dois “split-mouth”^(22,24). Sete dos estudos compararam o efeito da PRF na manutenção da crista quando comparados com a cicatrização normal (apenas coágulo sanguíneo)^(21–25,28,29) ao passo que De Angelis *et al.*⁽²⁶⁾ comparou o efeito de L-PRF apenas vs. L-PRF + enxerto xenogénico vs enxerto xenogénico; e Clark *et al.*⁽²⁷⁾ comparou A-PRF vs. A-PRF + enxerto alogénico vs. enxerto alogénico vs. controlo (coágulo sanguíneo). A tabela que reúne estes estudos é a seguinte:

Tabela 7: Tabela de resultados (II)

Autor	Tipo de estudo	Comparação	Idade e sexo	Tamanho da amostra	Parâmetros	Follow up	Resultados
Varghese <i>et al.</i> (2017) ⁽²¹⁾	Ensaio clínico randomizado, cego, prospetivo	PRF (gel) vs controlo (em 3º molar inferior)	18 a 35 anos	Controlo: 30 exodontias PRF: 30 exodontias	nova formação óssea, preenchimento ósseo, através de radiografias periapicais; Regeneração de tecido mole	1, 4 e 16 semanas	Maior formação óssea e preenchimento ósseo no grupo de teste (PRF). – $p<0,05$ Melhor regeneração de tecido mole no grupo de teste (PRF). – $p<0,05$
Rodrigues <i>et al.</i> (2023) ⁽²²⁾	Ensaio clínico randomizado, duplamente cego, prospetivo e split-mouth	L-PRF vs controlo (em 3º molar)	22.41 ± 2.74 anos 7 H 15 M	Controlo: 22 exodontias PRF: 22 exodontias	Volume ósseo, espessura trabecular, distância trabecular, níveis de opacidade, através de CBCT*; Dor, edema e cicatrização.	3, 7 e 90 dias	Maior espessura de osso trabecular e maior volume ósseo no grupo de teste (L-PRF). - $p<0,001$ Menores níveis de dor e edema nos 3 dias iniciais ($p<0,05$ e $p<0,001$) e melhor cicatrização ($p<0,001$) no grupo de teste (PRF).
Areewong <i>et al.</i> (2019) ⁽²³⁾	Ensaio clínico randomizado, cego, prospetivo	PRF vs controlo (em extrações não invasivas)	50.67; sendo 48,17 no grupo de teste - PRF e 52,94 no controlo	Controlo: 18 exodontias PRF: 18 exodontias	Nova formação óssea através de biópsia.	2 meses	Formação óssea ligeiramente superior no grupo de teste (PRF) – $p<0,005$, mas não estatisticamente significativo.

			15 H (9 - PRF e 6 - controlo) 21 M (9 -PRF e 12 - controlo)				
Temmerman <i>et al.</i> (2016) ⁽²⁴⁾	Ensaio clínico randomizado, <i>split-mouth</i>	L-PRF vs controlo	54 ± 11 anos 15 H 7 M	Controlo: 22 exodontias L-PRF: 22 exodontias	Alterações na espessura horizontal óssea, reabsorção vertical e horizontal óssea e preenchimento alveolar (CBCT).	1 semana, 3 meses	Menor redução de espessura óssea e maior preenchimento do alvéolo no grupo de teste (L-PRF). Menores valores de dor registados no grupo de teste (L-PRF).
Canellas <i>et al.</i> (2019) ⁽²⁵⁾	Ensaio clínico randomizado, cego, paralelo, prospetivo	L-PRF vs controlo (dentes não molares)	44.8 anos (entre 18 e 69), sendo 46.1 anos (26 to 68) no controlo e 43.6 anos (18 to 69) no grupo de L-PRF.	Controlo: 24 exodontias L-PRF: 24 exodontias	Espessura (1, 3 e 5 mm abaixo da crista), osso (maduro e imaturo) e tecido conectivo, através de biópsia e CBCT.	3 meses	Menor redução de espessura óssea (1 e 3 mm abaixo da crista óssea) e menor perda óssea vertical no grupo de teste (L-PRF). Maior taxa de formação óssea no grupo de teste (L-PRF).
De Angelis <i>et al.</i> (2019) ⁽²⁶⁾	Estudo retrospectivo	L-PRF vs L-PRF + enxerto xenogénico vs enxerto xenogénico (dentes posteriores)	51.2 ± 13.2 anos (L-PRF) 5 H e 10 M 52.4 ± 16.6 anos (L-PRF + enxerto xenogénico) 8 H e 7 M 47.7 ± 9.1 anos (enxerto xenogénico) 6 H e 9 M	L-PRF: 15 exodontias L-PRF + osso xenogénico: 15 exodontias Osso xenogénico: 15 exodontias	Reabsorção óssea vertical e horizontal, espessura de tecido mole e dor, através de CBCT.	6 meses	Sem diferenças significativas na espessura da mucosa queratinizada nos três grupos – $p>0,05$. Maior reabsorção óssea horizontal e vertical no grupo de L-PRF. – $p<0,05$ Maior espessura de tecido mole no grupo de L-PRF. – $p<0,05$ Maior dor e cicatrização mais lenta no grupo que usou apenas Osso Xenogénico. – $p<0,05$
Clark <i>et al.</i> (2018) ⁽²⁷⁾	Ensaio clínico randomizado, paralelo, cego	A-PRF vs A-PRF + FDBA* (enxerto)	58 anos 18 H	A-PRF: 10 exodontias A-PRF +	Perda de altura óssea, densidade mineral óssea, osso vital, tecido conectivo,	107 dias (em média)	Maior perda de altura óssea no grupo de controlo. Sem diferenças significativas na perda

		alogénico) vs FDBA vs controlo	22 M	FDBA: 10 exodontias FDBA: 10 exodontias Controlo (apenas coágulo):10 exodontias	através de biópsia (no momento da colocação do implante)		de altura óssea entre grupos. Maior percentagem de osso vital no grupo de A-PRF, sendo a densidade mineral óssea superior no grupo que usou apenas FDBA.
Zhang <i>et al.</i> (2018) ⁽²⁸⁾	Estudo <i>cross-sectional</i>	PRF vs controlo	33.2±3 anos (grupo PRF) 8 H e 6 M 34.6±4 anos (controlo) 6 H e 8 M	Controlo: 14 exodontias PRF: 14 exodontias	Mudanças na altura e espessura da crista óssea, nova formação óssea e densidade óssea, através de biópsia.	7 dias e 3 meses	Maior formação óssea no grupo de PRF, mas sem diferenças significativas ao nível da altura e espessura óssea. A regeneração de tecido gengival foi superior no grupo que usou PRF.
Abad <i>et al.</i> (2023) ⁽²⁹⁾	Ensaio clínico randomizado, paralelo, cego	PRF vs controlo (não molares)	59.24 ± 2.24 anos (L-PRF) 5 H e 9 M 55.76 ± 10.06 anos (controlo) 8 H e 5 M	Controlo: 13 exodontias L-PRF: 14 exodontias	Mudanças na espessura e altura da crista óssea horizontal, volume ósseo bucal e contorno da crista, através de CBCT e radiografias intraorais.	4 meses	Sem diferenças significativas a nível da espessura e altura óssea, volume ósseo ou contorno da crista entre ambos os grupos.

*FDBA: Enxerto ósseo alogénico congelado; *CBCT*: Cone beam computerized Tomography; *L-PRF: Fibrina rica em plaquetas e leucócitos; *A-PRF:

Fibrina rica em plaquetas avançada; *PRF: fibrina rica em plaquetas

4.5. Implantologia oral

4.5.1. Uso em implantes imediatos

Nesta parte dos resultados foram incluídos oito estudos, sendo todos randomizados e três deles prospetivos ^(33,35,36). Apenas um era do tipo split-mouth³¹. Registou-se uma grande heterogeneidade nos parâmetros avaliados em cada estudo, no entanto aqueles que mais se repetiram foram: estabilidade do implante, espessura e densidade óssea, perda óssea, alterações das dimensões verticais, mas também dados como índices de placa e hemorragia e profundidade de sondagem. Deve ser referido que em quatro dos estudos foi comparada a utilização de PRF durante a colocação do implante com a simples colocação do implante ^(31,33,35,36), em outros dois ^(32,34) foi comparado o uso de PRF + enxerto com o uso de apenas enxerto ósseo, e nos restantes estudos foi comparado o uso de PRF com o uso de enxerto xenogénico^(30,37). A tabela de resultados para esta aplicação é a seguinte:

Tabela 8: Tabela de resultados (III)

Autor	Tipo de estudo	Comparação	Idade e sexo	Distribuição	Parâmetros	Follow up	Resultados
Baghel <i>et al.</i> (2023) ⁽³⁰⁾	Estudo randomizado controlado	I-PRF* vs aloenxerto (biograft-HT) em implante imediato	-	I-PRF: 10 alvéolos aloenxerto: 10 alvéolos	Densidade óssea através de CBCT*. Dor (VAS*), índice de sangramento e de placa modificados	2, 4 e 6 meses	O grupo 1 (I-PRF) revelou um maior aumento de densidade óssea face ao grupo 2 após 6 meses. – $p=0,002$ Não houve diferenças significativas entre ambos os grupos tanto nos índices de placa e sangramento modificados e quanto ao nível da dor (VAS).
Tabrizi <i>et al.</i> (2017) ⁽³¹⁾	Ensaio clínico randomizado, cego, <i>split-mouth</i>	PRF vs controlo (sem PRF) em implante	39.60 ± 6.74 anos 9 H 11 M	Grupo 1 (PRF): 20 alvéolos Grupo 2 (Controlo): 20	Estabilidade do implante (ISQ*s) em mesiodistal e bucolingual através de RFA*	2, 4 e 6 semanas	Verificou-se um quociente de estabilidade de implante significativamente superior em todos os períodos de avaliação (2, 4 e 6 semanas) - p value

				alvéolos			respetivamente 0,04, 0.014 e 0.027
Öncü <i>et al.</i> (2015) ⁽³²⁾	Ensaio clínico randomizado	PRF + enxerto ósseo (4 tipos diferentes) vs controlo: apenas enxerto ósseo (4 tipos diferentes) em implante	44.2 ± 12.5 anos 14 H 6 M	PRF+ enxerto: 31 alvéolos Controlo (apenas enxerto): 33 alvéolos	Estabilidade do implante (ISQs) através de RFA e Torque de inserção	1 e 4 semanas	Não houve diferenças quanto ao torque de inserção entre grupos. Verificou-se um coeficiente de estabilidade de implante significativamente superior nos períodos de avaliação (1 e 4 semanas). – $p=0,002$ e $0,001$
Cheruvu <i>et al.</i> (2023) ⁽³³⁾	Ensaio clínico randomizado, duplamente cego, prospetivo	PRF vs controlo (sem PRF) em implante	entre 20 e 60 anos, sendo 37.11 ±10.43 anos no grupo I e 35.88 ±10.76 no grupo II 18 H (10 - grupo I e 8- grupo II) 17 M (8 - grupo I e 9- grupo II)	Grupo 1 (PRF): 18 alvéolos Grupo 2 (controlo): 17 alvéolos	Altura da crista óssea através de radiografia periapical e largura e espessura do tecido queratinizado. Índices de placa modificado e índice de sangramento	3 e 6 meses	Maior redução de altura da crista óssea do grupo 1 (PRF). Aumento considerável de espessura e largura de tecido queratinizado em ambos os grupos, sendo o aumento da espessura aos 3 e 6 meses significativamente superior no grupo 1 (PRF). - $p < 0,05$ Verificaram-se valores similares de índice de placa modificado e índice gengival. - $p < 0,05$
Işık <i>et al.</i> (2021) ⁽³⁴⁾	Ensaio clínico randomizado, cego	PRF líquida + enxerto xenogénico vs enxerto xenogénico em implante	49.05 ± 7.76 anos (8 H e 12 H) 50.85 ± 7.71anos (10 H e 10 M)	Grupo I: 50 alvéolos (PRF+ enxerto xenogénico) Grupo II: 48 alvéolos (Controlo – enxerto xenogénico)	Alteração da espessura de aumento ósseo, nível ósseo marginal através de CBCT e sobrevivência do implante	6 meses, 1 e 2 anos	Maior perda óssea marginal para o grupo I (PRF) face ao controlo ao fim de 1 e 2 anos, sem diferença significativa - $p=0,512$ Maior espessura óssea no grupo I (PRF) aos 6 meses. – $p < 0,05$ 100% de sobrevivência de implantes em ambos os grupos.
Khan <i>et al.</i> (2017) ⁽³⁵⁾	Ensaio clínico randomizado, prospetivo	PRF vs controlo (sem PRF) em implante imediato	33.25 ± 1.83 anos (10 H e 6 M)	Grupo I (controlo): 16 alvéolos	Perda óssea através de RVG.	3, 6 e 9 meses	Perda óssea significativa em ambos os grupos, sendo menor no grupo de PRF, mas não

			para o controlo 32.59 ± 1.65 anos (8 H e 9 M)	Grupo II (PRF): 17 alvéolos	Profundidade de sondagem peri-implantar, índices de placa e gengival, recessão gengival,		significativamente. Aumento na profundidade de sondagem aos 9 meses em ambos os grupos sem diferenças significativas. Menor índice de sangramento modificado no grupo II (PRF).
Diana <i>et al.</i> (2018) ⁽³⁶⁾	Ensaio clínico randomizado, cego, prospetivo	PRF vs controlo (sem PRF) em implante imediato (dentes monorradiculares)	28.5 anos 18 H 13 M	Grupo PRF: 21 alvéolos Controlo: 20 alvéolos	Estabilidade do implante através de RFA, quantidade óssea, altura da crista óssea através de radiografias digitalizadas com análise fractal. Profundidade de sondagem peri-implantar.	1, 3, 6, 9 meses e 1 ano.	Aumento significativo da estabilidade do implante aos 3 meses em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre ambos - $p > 0,05$. Menor dimensão fractal (consequentemente maior ganho ósseo) no grupo de PRF, mas diferença não significativa. Maior altura da crista óssea no grupo de PRF, mas diferença não significativa. -
Elbrashy <i>et al.</i> (2022) ⁽³⁷⁾	Ensaio clínico randomizado	PRF vs enxerto xenogénico em implantes imediatos (pré-molares superiores)	40 anos (entre 23 e 57) 11 H 20 M	Grupo PRF: 10 alvéolos Enxerto xenogénico: 10 alvéolos	Perda de crista óssea, alterações nas dimensões vestibulo-palatinas do alvéolo através de CBCT e estabilidade do implante através de RFA.	6 meses	Maior perda óssea aos 6 meses no grupo de teste (PRF). - $p < 0,005$ Maior redução das dimensões vestibulo-palatinas no grupo de teste (PRF). - $p < 0.001$ Maior estabilidade do implante no grupo de controlo aos 6 meses. - $p = 0,0023$

*RFA: Ressonance frequency analysis; *RVG: Radiovisiografia; *I-PRF: Fibrina rica em plaquetas injetável; *ISQ: Implante stability quociente; *CBCT: Cone beam computed tomography; *VAS: Visual analogue scale.

4.5.2. Elevação do seio maxilar

Todos os oito artigos incluídos para esta possível aplicação da PRF são randomizados, sendo três do tipo *split mouth*^(40,43,44). Em três destes estudos foi comparado uso de PRF como “enxerto” único com a utilização de outros biomateriais^(38,40,42), sendo dois deles Saline (uma solução irrigante à base de bicarbonato de sódio) e o outro enxerto alogénico⁽⁴⁰⁾. Os cinco restantes comparam o uso de PRF combinado com outro enxerto com o uso desse outro enxerto ósseo. Os estudos também divergiram entre si na técnica cirúrgica usada para elevação do seio maxilar, tendo seis optado pela técnica da janela lateral^(39–41,43–45) e outros dois por uma abordagem transalveolar^(38,42). A escolha dos parâmetros avaliados também não foi homogénea entre artigos. No entanto, parâmetros como nova formação óssea, alterações de altura óssea durante o período de *follow up* e partículas ósseas residuais foram registados na maioria destes estudos. Aqui apresenta-se a tabela que reúne estes artigos.

Tabela 9: Tabela de resultados (IV)

Autor	Tipo de estudo	Comparação	Idade e sexo	Distribuição	Parâmetros	Follow up	Resultados
Cho <i>et al.</i> (2020) ⁽³⁸⁾	Ensaio clínico randomizado, cego	Saline vs PRF* (abordagem transalveolar)	45.6 anos (entre 27 e 70), sendo 44.4 anos para o grupo de Saline e 46.8 para o grupo de PRF 21 H (12 - saline e 9 - PRF) e 19 M (8 - saline e 11 - PRF)	Saline: 22 PRF: 23	Sobrevivência de implante, complicações, alterações na altura do osso alveolar residual através de CBCT*	0,3, 6, 12 meses	Não houve perda de implantes em nenhum dos grupos e ambas as opções se revelaram adequadas para a elevação do seio maxilar. Maior altura óssea alveolar residual no grupo PRF+ no T4 (12 meses). – $p < 0,05$
Harlos <i>et al.</i> (2022) ⁽³⁹⁾	Ensaio clínico randomizado controlado,	Enxerto xenogénico + autogénico (70:30) vs enxerto	53.8 anos 17 H	Enxerto xenogénico + autogénico	Área de novo tecido ósseo, percentagem de novo tecido, remanescente de	8 meses	Significativamente maior área e percentagem de novo tecido/ osso no grupo que

	duplamente cego	xenogénico + L-PRF* vs xenogenic bone (técnica da janela lateral)	19 M	(70:30): 12 Enxerto xenogénico + L-PRF: 12 Xenogenic bone: 12	Bio-Oss (xenogénico), outras áreas (tecido mole) e percentagem de tecido mole; através de biópsia a 8 meses		usou osso autogénico + xenogénico face aos restantes grupos – $p < 0,05$
Karagah <i>et al.</i> (2022) ⁽⁴⁰⁾	Ensaio clínico randomizado, cego, <i>split-mouth</i>	Enxerto alogénico vs PRF (técnica da janela lateral)	48.3 ± 8.31 anos 3 H 7 M	Enxerto alogénico: 10 PRF: 10	Quociente de estabilidade do implante (RFA*)	2, 4 e 6 meses	O quociente de estabilidade do implante foi significativamente superior no grupo que usou L-PRF a 2, 4 e 6 meses. $p < 0,05$
Kiliç <i>et al.</i> (2017) ⁽⁴¹⁾	Ensaio clínico randomizado, cego, prospetivo	Fosfato de beta-tricálcio vs Fosfato de beta-tricálcio + PRP vs Fosfato de beta-tricálcio + PRF (técnica da janela lateral)	31.51 ± 8.52 anos (Fosfato de beta-tricálcio), 34.01 ± 9.59 anos (Fosfato de beta-tricálcio + PRP) e 35.48 ± 9.53 anos (Fosfato de beta-tricálcio + PRF) 17 H 9 M*	Fosfato de beta-tricálcio: 9 Fosfato de beta-tricálcio + PRP: 9 Fosfato de beta-tricálcio + PRF: 8	Novo osso formado (%), partículas residuais (%) e tecido mole (%) através de biópsia a 6 meses.	6 meses	Não houve diferenças significativas em nenhum dos parâmetros avaliados ($p > 0,05$), tendo-se obtido sucesso nas três opções de tratamento.
Naqvi <i>et al.</i> (2023) ⁽⁴²⁾	Ensaio clínico randomizado controlado, cego	Saline vs PRF (abordagem transalveolar)	45.5 anos (Saline) e 47.9 (PRF) Rácio H/M: 1.1:0.9 (Saline) e 1:1 (PRF)	Saline: 44 PRF: 46	Sobrevivência do implante, complicações e alterações na altura da crista óssea alveolar, através de CBCT.	0, 3, 6 e 12 meses	Maior altura óssea ao fim de um ano no grupo que usou PRF ($p < 0,05$). 100% de sobrevivência de implantes em ambos os grupos.
Nizam <i>et al.</i> (2017) ⁽⁴³⁾	Ensaio clínico randomizado, cego	L-PRF + enxerto alogénico – DBBM* vs enxerto alogénico - DBBM (técnica da janela lateral)	49.92 ± 10.37 anos 9 H e 4 M	L-PRF + DBBM: 13 DBBM: 13	Percentagens de novo osso formado, osso residual, “contacto entre osso e enxerto” e tecido mole; além de altura de aumento ósseo (6 meses)	6 e 12 meses	Sem diferenças histológicas significativas entre os grupos. Maior percentagem de enxerto em contacto com o novo osso formado no grupo

					através de biópsia e sobrevivência do implante (12 meses)		PRF-; e maior percentagem de formação de tecido mole no grupo com PRF, ambas sem diferenças significativas.
Pichotano <i>et al.</i> (2018) ⁽⁴⁴⁾	Ensaio clínico randomizado, controlado, duplamente cego, prospetivo	L-PRF + enxerto alogénico - DBBM vs enxerto alogénico - DBBM (técnica da janela lateral)	54.17 ± 6.95 anos (entre 43 e 63) 6 H e 6 M	L-PRF + DBBM: 19 DBMM: 19	Redução do volume de enxerto e novo osso formado, partículas residuais, tecido mole, através de CBCT e biópsia. Quociente de estabilidade do implante (RFA)	Biópsia e RFA: 4 meses no grupo PRF+; 8 meses no grupo de controlo.	<p>Maior percentagem de osso formado no grupo de PRF ($p=0.087$);</p> <p>Menor percentagem de enxerto ósseo residual no grupo PRF ($p=0.011$).</p> <p>Quociente de estabilidade após colocação de implante superior no grupo sem PRF ($p=0.003$), mas idêntico no momento do "loading". 100% de sucesso em ambos os grupos.</p>
Shiezadeh <i>et al.</i> (2023) ⁽⁴⁵⁾	Ensaio clínico randomizado	L-PRF + enxerto alogénico vs enxerto alogénico (técnica da janela lateral)	42.7 ± 5.79 anos e 40.3 ± 4.83 anos 10 H (4 no grupo L-PRF + enxerto e 6 no grupo de enxerto) 10 M (6 no grupo L-PRF + enxerto e 4 no grupo de enxerto)	L-PRF + enxerto alogénico: 10 Enxerto alogénico: 10	Nova área óssea formada, novo osso medular, partículas residuais, através de biópsia (6 meses); altura óssea radiográfica e espessura no local de enxerto	6 meses	<p>Sem diferença significativa quanto à formação de novo osso.</p> <p>Maior área de neoformação de medula óssea no grupo da PRF. - $p=0,087$</p> <p>Maior percentagem de partículas residuais no grupo sem o uso de PRF. - $p=0,027$</p>

*PRF: Fibrina rica em plaquetas ; *L-PRF: Fibrina rica em plaquetas e leucócitos ; *DBBM: Deproteinized Bovine Bone Mineral ; *L-PRF: Fibrina rica em plaquetas e leucócitos; *RFA: Ressonance frequency analysis; *CBCT: Cone beam computed tomography.

4.6. Gestão de pacientes com Osteonecrose dos maxilares (ONM)

Cinco dos artigos aqui incluídos eram prospectivos^(46–49,51) e os restantes retrospectivos. Alguns dos estudos desta secção tiveram apenas um grupo de estudo no qual foi usado PRF no tratamento / prevenção de ONM e os restantes^(47,48,50,53–55) continham dois ou mais grupos de comparação, com e sem recurso à PRF. Apesar de elevada heterogeneidade dos estudos incluídos, de forma geral, estes tiveram em conta pacientes com e sem ONM com toma de BF e avaliaram a taxa de contração da doença no pós-operatório do tratamento bem como o nível de cicatrização do local sujeito a cirurgia e agravamento ou não do estágio da doença. Os resultados destes estudos estão espelhados na tabela 10.

Tabela 10: Tabela de resultados (V)

Autor	Tipo de estudo	Comparação	Idade e sexo	Distribuição	Parâmetros	Follow up	Resultados
Alrmali <i>et al.</i> (2023) ⁽⁴⁶⁾	Série de casos, prospetivo, a <i>feasibility study</i>	Pacientes com toma de ácido zoledrónico que recorreram à PRF como tratamento ou medida preventiva.	58 ± 12 anos (entre 43 e 74 anos) 11 H e 2 M	Tratamento: 7 Uso preventivo: 6	Sucesso do tratamento, recorrência de exposição óssea, cicatrização, dor	12 a 48 meses	Obteve-se sucesso terapêutico em todos os pacientes, exceto 1 caso de deiscência. Boa cicatrização, sem exposição óssea registada e desaparecimento da dor ao fim de uma semana. Sem registo de recorrência.
Asaka <i>et al.</i> (2017) ⁽⁴⁷⁾	Ensaio clínico controlado	Uso de PRF vs cicatrização normal em extrações dentárias de pacientes em tratamento com BF (bifosfonatos).	69 anos (entre 24 e 88 anos) 9 H e 93 M	PRF +: 29 PRF -: 73	Cicatrização da mucosa, avaliação radiográfica e grau de recuperação (exposição óssea e presença de tecido granuloso sem epitelização após 4 semanas)	3 meses	12% dos pacientes do grupo PRF - obtiveram uma recuperação retardada ao passo que 100% do grupo PRF + obtiveram recuperação em menos de 1 mês. - $p < 0,05$ Melhor cicatrização e manutenção

							do alvéolo no grupo PRF +.
Giudice <i>et al.</i> (2018) ⁽⁴⁸⁾	Ensaio clínico, randomizado, cego, prospetivo	Cirurgia para remoção de tecido necrótico e recurso a PRF vs apenas cirurgia em pacientes com ONM* (grau II ou III)	74.7 ± 6.5 anos 9 H e 14 M	PRF +: 24 PRF -: 23	Integridade da mucosa, ausência de infeção, fístula, dor e re-intervenções.	1, 6 e 12 meses	<p>Maior integridade da mucosa atingida no grupo PRF + em todos os períodos, mas significativa apenas ao fim de 1 mês.</p> <p>Ausência de infeção significativamente superior no grupo de PRF + ao fim de 1 mês.</p> <p>Um paciente em cada grupo apresentou sinais de fístula ao fim de 6 meses.</p> <p>Significativamente maior necessidade de reintervenção cirúrgica no grupo PRF -.</p> <p>Maior dor no grupo PRF- ao fim de um mês.</p>
Kim <i>et al.</i> (2014) ⁽⁴⁹⁾	Estudo prospetivo, a <i>feasibility study</i>	Uso de PRF no tratamento de ONM sob BF.	71 anos	PRF +: 34	grau de “resolução” da doença	4 meses	77 % manifestaram resolução completa, 18% resolução retardada e apenas 6% sem resolução.
Miranda <i>et al.</i> (2021) ⁽⁵⁰⁾	Estudo retrospectivo controlado	Extração dentária + aplicação de PRF vs apenas extração dentária, em pacientes em tratamento com BF sem diagnóstico de ONM.	PRF +: 74,81 anos 11 M PRF -: 70.69 anos 1 H e 25 M	PRF +: 11 PRF -: 26	Desenvolvimento de ONM	1, 2, 3 e 6 meses	5 pacientes (19%) do grupo PRF- desenvolveu osteonecrose contrariamente ao grupo PRF +, no qual 0 pacientes manifestaram osteonecrose.
Nørholt <i>et al.</i> (2016) ⁽⁵¹⁾	Estudo prospetivo	Remoção de tecido necrótico seguido da colocação de aplicação de PRF em pacientes	68.5 anos (entre 54 e 83)	L-PRF +: 15	Sucesso cirúrgico, presença de infeção	7 a 20 meses	Sucesso cirúrgico em 14 pacientes (93%), sendo este 100% em pacientes no estágio II e 50% nos pacientes no estágio III da doença.

		com ONM (13 estágio II e 2 estágio III)	4 H/11M				
Özalp <i>et al.</i> (2021) ⁽⁵²⁾	Estudo retrospectivo	Procedimentos de remoção de tecido necrótico seguido de aplicação de PRF	72.4 ± 10.61 anos (entre 54 e 84 anos) 6 H e 7 M	L-PRF +: 13	"Fecho da mucosa", presença de infeção, osso exposto, fístula ou evidência de progressão da doença	20 meses, em média	9 pacientes manifestaram cicatrização completa, ao passo que 4 não.
Parise <i>et al.</i> (2022) ⁽⁵³⁾	Estudo caso-controlo	Extração dentária nos grupos de prevenção e cirurgia de remoção de tecido necrótico no grupo de tratamento em pacientes que tomavam ácido zoledrónico	61.9 anos (41 a 91 anos) 8 H e 12 M	Prevenção (PRF -): 7 Prevenção (PRF +): 8 Tratamento (PRF +): 5	Sucesso do tratamento cirúrgico	7, 15, 30, 90, 180 dias	A percentagem de sucesso foi 57% no grupo de prevenção de osteonecrose sem PRF, 100% no grupo de prevenção com uso de PRF e 80% no grupo de tratamento da osteonecrose com uso de PRF. Apenas no grupo sem uso da PRF se observou cicatrização lenta, deiscência e infeção.
Szentpeteri <i>et al.</i> (2022) ⁽⁵⁴⁾	Estudo retrospectivo	Cirurgia apenas vs Cirurgia + aplicação de PRF em pacientes com ONM	63.97 anos (57 M e 16 H) 68.42 anos (17 H e 11M)	PRF -: 73 PRF +: 28	Recuperação, melhoria do estágio da doença e percentagem de recaída	1, 2 semanas; 1, 3, 6 e 12 meses	No grupo PRF + verificamos maior percentagem de recuperação, melhor cicatrização e percentagem de recaída inferior, sendo estas diferenças estatisticamente significativas.
Tenore <i>et al.</i> (2020) ⁽⁵⁵⁾	Estudo retrospectivo	Cirurgia + antibioticoterapia + L-PRF + biomodulação vs Cirurgia + antibioticoterapia + L-PRF vs Antibioticoterapia + biomodulação (em pacientes no estadio	58.09 anos 8 H e 26 M	L-PRF +: 13 L-PRF -: 8 L-PRF -: 13	Cicatrização e evolução do estágio da doença	3 e 6 meses	O grupo que obteve melhor cicatrização foi o grupo PRF + biomodulação com 100 % de pacientes com cicatrização adequada seguido do grupo que usou PRF sem biomodulação (100% aos 3 meses e 50% aos 6 meses) e por último o grupo sem

		I e II da doença)					PRF que obteve 46% aos 3 meses e 39% aos 6 meses.
Zelinka <i>et al.</i> (2020) ⁽⁵⁶⁾	Estudo prospetivo	Cirurgia + aplicação de PRF em pacientes com diagnóstico de ONM	69 anos (entre 37 e 85) 24 H e 16 M	PRF +: 40	Sucesso de tratamento, grau de recorrência	12 meses	Obteve-se um sucesso de tratamento em 85% dos pacientes, sendo 94% nos pacientes em que foi possível remover todo o tecido necrótico.

*PRF: fibrina rica em plaquetas; *BF: Bifosfonatos; *ONM: Osteonecrose dos maxilares; *L-PRF: fibrina rica em plaquetas e leucócitos

5. Discussão

Entre os concentrados plaquetários (PC), a PRF é um concentrado autólogo, de segunda geração que tem ganho elevado interesse no campo da medicina dentária^(1-3,6,13). Diversas formas foram desenvolvidas nas últimas décadas, com destaque para a L-PRF, a A-PRF e a I-PRF^(2,3). A sua preparação parte do processo natural da coagulação que acontece durante a centrifugação do sangue, sem a adição de compostos como a trombina ou o cloreto de cálcio; vai ocorrendo a polimerização tridimensional de fibrina e o emaranhamento de numerosos fatores de crescimento numa rede de fibrina⁽⁵⁷⁾. Por ação das forças de gravidade, resulta um coágulo de fibrina, que contém plaquetas e leucócitos, a meio do tubo, entre o plasma acelular em cima e o resíduo eritrocitário no fundo⁽⁵⁷⁾.

A L-PRF não dissolve facilmente após a sua aplicação: esta forte matriz de fibrina protege da degradação fibrinolítica as células e os fatores de crescimento incorporados⁽⁶⁾. Assim, estes fatores de crescimento são libertados de forma gradual por um período que chega aos 28 dias⁽²⁾. Entre estes, destacam-se o TGF-beta 1 (fator de crescimento transformador beta-1), o PDGF (fator de crescimento derivado das plaquetas), o FGF (fator de crescimento dos fibroblastos), o VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular)^(2,5).

A L-PRF é um biomaterial complexo, capaz de estimular funções biológicas como a quimiotaxia, a angiogénese e a proliferação e diferenciação celular, além dum papel na auto-regulação inflamatória e na ação antibacteriana no local da lesão ou ferida⁽²⁾.

Além do importante papel na regeneração dos tecidos moles, já referido, a PRF tem também capacidade de estimular o crescimento ósseo. Foi demonstrado *in vitro* em ratos que os FC libertados gradualmente da PRF conseguiam provocar um efeito prolongado na proliferação e diferenciação dos osteoblastos⁽⁵⁸⁾ e estudos clínicos com avaliação histomorfológica mostraram que a PRF promove e acelera a regeneração e formação de novo osso⁽⁵⁹⁾.

Como referido, são numerosas as aplicações da PRF no âmbito da cirurgia oral ou maxilofacial. Em geral, é aplicada sob a forma de *pellets* ou membranas (através de compressão prévia)^(5,8). A presente revisão apresenta uma análise dos

resultados de ensaios em diversas áreas da cirurgia oral selecionados pela pesquisa segundo a metodologia descrita.



Figura 2: “Plug” de fibrina rica em plaquetas (retirado de Areewong et al. (2019)⁽²³⁾)

5.1. Alvéolo Pós extração (redução das comorbilidades e cicatrização)

A exodontia é um dos procedimentos cirúrgicos rotineiramente realizados pelo médico dentista. No entanto, a sua realização não é isenta de efeitos indesejados, principalmente quando falamos de dentes inclusos, comumente terceiros molares. A exodontia destes dentes envolve complicações pós-operatórias como dor, edema, trismo e até ocorrência de infecções como alveolite^(13,14).

Vários métodos são descritos para a diminuição de comorbilidades e melhoria da qualidade de vida do paciente no pós-operatório da realização deste ato clínico como a prescrição de medicação (AINEs, corticosteroides), a crioterapia, a piezocirurgia e outras abordagens cirúrgicas envolvendo ou não osteotomia^(13,14). Os concentrados plaquetários autólogos como a PRF surgem como alternativa e/ou complemento aos métodos citados, como veremos mais à frente.

A dor foi um parâmetro avaliado em todos os estudos. Apenas três dos estudos incluídos obtiveram diferenças significativas neste parâmetro (Daugela *et al.*⁽¹³⁾, Zahid *et al.*⁽¹⁵⁾ e Marenzi *et al.*⁽¹⁶⁾), sendo estes favoráveis aos grupos de PRF. A redução da dor pós-operatória pode dever-se à libertação gradual de fatores de crescimento e citocinas imersos nas plaquetas, leucócitos e na rede de fibrina⁽¹³⁾. Obteve-se uma melhor cicatrização e regeneração de tecidos moles nos grupos que usaram PRF nos estudos de Daugela *et al.*⁽¹³⁾ e de Marenzi *et al.*⁽¹⁶⁾. A membrana de PRF providencia proteção mecânica da ferida cirúrgica e favorece a

angiogénese. A formação de novos capilares sanguíneos resulta, por um lado, da expressão da integrina $\alpha v\text{-}\beta 3$ pelas células endoteliais induzida pela fibrina, que permite a ligação de proteínas estruturais necessárias como a fibronectina e a vitronectina; por outro, resulta da libertação FC como FGFb (*fibroblast growth factor basic*) e PDGF⁽¹⁶⁾.

Quanto à hemorragia não houve relato de diferenças significativas. Admite-se que o facto de a PRF contribuir para uma melhor regeneração de tecido epitelial e estimular a proliferação fibroblástica, favorecendo a cicatrização, diminui o risco de hemorragias^(13,14).

Dois estudos relataram menor edema nos grupos que recorreram a PRF (Zahid *et al.*⁽¹⁵⁾ e Ozgul *et al.*⁽¹⁷⁾). Apesar de nenhum dos estudos incluídos apontar motivos específicos para estes resultados, a melhor cicatrização devido aos fatores de crescimento e os componentes anti-inflamatórios presentes na PRF podem estar na origem dos mesmos.

Deve ser realçada a presença de 10% de casos de infeção no grupo de controlo (PRF-) no estudo de Gülşen *et al.*⁽¹³⁾ e 13,3% de casos de alveolite no grupo de controlo no estudo de Daugela *et. al.*⁽¹³⁾; comparativamente a nenhum caso nos grupos que recorreram a PRF. As propriedades imunológicas da PRF podem estar na origem destes resultados, em especial devido à presença de leucócitos na rede de fibrina; os linfócitos têm funções imunomoduladoras, sendo responsáveis por resposta específica do antígeno; os neutrófilos estão na linha da frente da imunidade inata e são células mediadoras da imunidade adaptativa, contribuindo para a prevenção da contaminação bacteriana na local cirúrgico; os macrófagos são envolvidos na fagocitose e libertam enzimas como a colagenase e a elastase, que facilitam o desbridamento tecidual e a reparação da ferida⁽¹³⁾.

Apesar de vários estudos incluídos manifestarem superioridade clínica nos parâmetros de dor, edema e cicatrização pós-operatória, não existiu homogeneidade de resultados, o que pode dever-se à existência de grupos de estudo com um volume limitado de pacientes, bem como diferentes formas de preparação de PRF e diferentes protocolos aplicados. Também é reportada alguma heterogeneidade na literatura relativamente ao potencial de redução de comorbilidades pós-operatórias^(13–20).

Ainda assim, conclui-se que em nenhum dos parâmetros se observa superioridade indiscutível da PRF. Por outro lado, também não são apontadas quaisquer desvantagens a não ser o maior número de etapas face ao tratamento convencional e o incómodo do paciente na punção venosa. Apesar de um grande volume de literatura recente^(13,15,16) defender o interesse da PRF após as extrações de terceiros molares, mantêm-se dúvidas quanto à real justificação clínica para esta aplicação, sendo necessária a realização de mais ensaios clínicos randomizados nesta área.

5.2. Preservação da crista alveolar e redução da reabsorção óssea

O osso alveolar é um tecido intimamente relacionado com o dente e o ligamento dentário, pelo que resultam alterações nos tecidos moles e duros circundantes após a realização de exodontias⁽²⁶⁾. Mesmo após exodontias simples sem complicações pós-operatórias é esperada diminuição na altura e na espessura óssea, sendo mais acentuada na última⁽²⁶⁾. Estas alterações podem constituir obstáculos à reabilitação oral através de implantes, uma vez que estes requerem quantidade e qualidade óssea adequadas. Surgiram assim procedimentos como a realização de implantes imediatos e a preservação da crista alveolar.

Podemos entender como técnicas de preservação da crista alveolar (ARP): “um conjunto de protocolos terapêuticos aplicados no momento da extração do dente, com o objetivo de prevenir essas mudanças (reabsorção óssea) e, portanto, reduzir a necessidade de aumento ósseo auxiliar no momento da colocação do implante”⁽²⁹⁾. Existem várias técnicas com diferentes protocolos, mas, de uma forma geral, baseiam-se no preenchimento do alvéolo pós-extracional com um substituto ósseo (autogénico, alogénico, xenogénico) que pode ser protegido por membranas reabsorvíveis^(26,29).

O uso de CP autólogos, sobretudo a PRF, surge como alternativa, quer como substituto ósseo, quer como membrana para o substituto ósseo escolhido. A fundamentação para o seu uso seria a capacidade de acelerar a reabsorção e formação de novo osso trabecular ao mesmo tempo que acelera o processo de reparação, devido aos abundantes fatores de crescimento⁽⁶⁰⁾.

São atribuídas à PRF a capacidade de regenerar osso, aumentar a proliferação e diferenciação de osteoblastos e promover a angiogénese. Além disto, também possui propriedades osteocondutivas e osteoindutivas que estimulam e aceleram a regeneração óssea⁽⁵⁾. As análises dos resultados dos estudos incluídos nesta revisão permitem avaliar estas propriedades em contexto clínico.

Nos sete estudos que comparam PRF vs. coágulo sanguíneo diferentes parâmetros foram avaliados para a avaliação da manutenção da crista, como formação óssea, volume ósseo, espessura óssea e altura óssea / perda de altura da crista. Não obstante, seis dos sete estudos obtiveram maiores percentagens ósseas face aos grupos controlo e consequentemente menor reabsorção óssea ao nível da crista. Apenas Abad *et al.*⁽²⁹⁾ não obteve diferenças significativas no que toca à manutenção da crista óssea. Esta discrepância pode dever-se aos diferentes métodos de medição de alterações ósseas⁽²⁹⁾, variações anatómicas entre os alvéolos de cada grupo⁽²²⁾, número reduzido de participantes no estudo⁽²⁸⁾ etc. Todos os restantes demonstraram vantagem clínica no uso de PRF quer com maior formação óssea^(21,23,25,28), quer com menor redução da altura/espessura da crista óssea^(24,25).

De Angelis *et al.*⁽²⁶⁾ obtiveram maior reabsorção óssea no grupo de PRF, sendo esta menor quando houve conjugação de enxerto + PRF. A espessura de tecido mole foi superior no grupo que usou apenas PRF.

Já Clark *et al.*⁽²⁷⁾ encontraram no seu estudo uma percentagem de osso vital maior no grupo PRF, e uma densidade mineral óssea superior no grupo de enxerto alógeno apenas. É referido também que o grupo de estudo que combinou PRF + enxerto foi aquele que sofreu menor diminuição de altura e espessura óssea, ainda que as diferenças não sejam significativas face aos grupos com PRF e enxerto apenas⁽²⁷⁾.

Sendo os enxertos ósseos materiais lentamente absorvidos usados para minimizar a reabsorção óssea e a PRF particularmente útil nas fases iniciais de regeneração de tecidos duros e moles, a sua combinação aparenta ser benéfica e pode explicar os resultados dos estudos anteriores⁽²⁶⁾. Os leucócitos emaranhados na PRF, em particular os linfócitos, além do seu potencial imunológico e antibacteriano, são fundamentais no processo de regeneração⁽¹⁹⁾. Como referido atrás, a PRF fornece

fatores de crescimento e citocinas que regulam a inflamação, promovem a vascularização e melhoram a regeneração de tecidos moles e duros⁽²⁶⁾.

Assim sendo, de acordo com os artigos incluídos, existe uma tendência favorável nos grupos que incluíram PRF, quer quando usada isoladamente, quer quando usada em conjugação com enxertos ósseos. Esta tendência é traduzida, em particular, nos parâmetros de volume e altura ósseos, que sofreram alterações significativamente inferiores face aos grupos em que este concentrado plaquetário não foi usado.

Deve ainda ser salientada a superioridade da PRF mencionada em vários dos artigos nos parâmetros da dor/desconforto pós-operatório^(22,24,25) e na regeneração/cicatrização de tecido mole^(21,22,26,28) mesmo não tendo sido estes os parâmetros primários usados na quantificação do sucesso de um procedimento de manutenção de crista óssea.

5.3. Implantologia oral

Esta parte dos resultados e discussão foi dividida em duas aplicações distintas: o efeito na osteointegração e estabilidade de implantes imediatos e a elevação do seio maxilar. Apesar de ambas avaliarem os benefícios da utilização da PRF em Implantologia, as diferenças e particularidades de cada um destes procedimentos torna útil esta divisão.

5.3.1. Uso em Implantes Imediatos

Os implantes dentários são o tratamento de eleição para a reabilitação de espaços edêntulos. Atualmente, implantes com superfícies adaptadas minimizam o tempo de cicatrização dos tecidos que circundam o implante, permitindo a utilização de carga imediata com taxas de sucesso interessantes^(31,36,37). Este tipo de procedimentos elimina algumas inconveniências dos implantes convencionais, como a preservação da quantidade óssea, diminui o período de tratamento, mantém a arquitetura alveolar, tendo uma relação custo-efetividade alta⁽³⁶⁾.

Vários materiais de enxerto podem ser usados para preencher o espaço entre o

corpo do implante e osso circundante, mantendo-se o enxerto autógeno como *gold standard*⁽³⁷⁾. Tendo sido estudado o potencial dos fatores de crescimento libertados gradualmente pela PRF, surgiram vários estudos que se propuseram a avaliar a sua eficácia como material de preenchimento deste espaço entre implante e osso. Muitos destes estudos foram incluídos nesta revisão e são mencionados nos seguintes parágrafos.

Começando pelos estudos que comparam o uso de PRF com a simples colocação de implante, os estudos de Diana *et al.*⁽³⁶⁾ e Tabrizi *et al.*⁽³¹⁾ registaram maiores valores de estabilidade de implante no grupo que utilizou PRF. Quanto à profundidade de sondagem avaliada e índice de placa não houve diferenças significativas entre grupos. O estudo de Cheruvu *et al.*⁽³³⁾ obteve maior espessura de tecido queratinizado e o estudo de Khan *et al.*⁽³⁵⁾ obteve menor índice de hemorragia nos grupos PRF+. O estudo de Cheruvu *et al.*⁽³³⁾ registou maior redução da altura da crista óssea no grupo PRF +, contrariamente aos estudos de Khan *et al.*⁽³⁵⁾ e Diana *et al.*⁽³⁶⁾ que registaram respetivamente menor perda óssea e maior altura da crista óssea, embora as diferenças não fossem significativas.

Diana *et al.*⁽³⁶⁾ identificaram 6 implantes no grupo PRF+ com um risco elevado de falha por baixo quociente de estabilidade (ISQ) inicial, no entanto, 4 deles adquiriram estabilidade adequada ao fim de 3 meses, o que sugere uma ação local da PRF aumentando a formação de novo osso circundante. É sugerido neste estudo que a utilização de PRF é particularmente útil em casos de ISQ entre 30-60, sendo que valores inferiores estão associados a taxas de insucesso superiores⁽³⁶⁾. A pertinência da PRF deve-se em boa medida à sua capacidade de aumentar a concentração de PDGF e exercer efeitos quimiotáticos sobre os osteoblastos e as células do tecido conetivo, além de mobilizar células mesenquimais durante a formação e remodelação óssea⁽³¹⁾.

Quanto aos estudos que comparam o uso de PRF vs. uso de enxerto na colocação de implantes apenas o estudo de Elbrashy *et al.*⁽³⁷⁾ avaliou a estabilidade dos implantes, que foi superior no grupo que usou enxerto aos 6 meses. Além disto, também registou maior perda óssea e maior redução das dimensões vestibulo-palatinas no grupo PRF+. Já o estudo de Baghel *et al.*⁽³⁰⁾ obteve maior densidade

óssea no grupo PRF+ (I-PRF) face ao grupo que usou aloenxerto, não obtendo diferenças nos restantes parâmetros.

Elbrashy e seus colaboradores⁽³⁷⁾ lembram que a PRF atua durante um breve período de poucas semanas em que liberta fatores de crescimento úteis na regeneração e remodelação óssea, ao passo que os enxertos ósseos são reabsorvidos ao longo de 6 meses, constituindo um suporte para que os osteoblastos se fixem e operem o processo regenerativo, evitando o colapso ósseo até ao final da remodelação. Ainda assim, apesar das distintas características destes biomateriais, ambos os estudos comparando PRF vs. enxerto ósseo obtiveram sucesso clínico em ambas as opções de tratamento^(30,37).

No que diz respeito aos estudos que usaram PRF de forma adjuvante a enxertos ósseos os resultados foram mais homogêneos. O estudo de Öncü *et al.*⁽³²⁾ obteve maiores valores de estabilidade do implante. Já o estudo de Işık *et al.*⁽³⁴⁾ obteve maior espessura óssea no grupo que usou PRF.

Işık *et al.*⁽³⁴⁾ enfatizam que o recurso a centrifugação horizontal com velocidades mais baixas permite uma maior concentração de plaquetas, leucócitos e fatores de crescimento, sugerindo que se usada em futuros estudos poderá traduzir-se em melhores resultados nesta área.

Pode assim afirmar-se, no que toca à comparação entre o uso de PRF e colocação de implante vs. a simples colocação de implante, os resultados foram, como seria exetável, favoráveis aos grupos com recurso à PRF (maior estabilidade de implante, menor índice de hemorragia e maior espessura de tecido queratinizado). Quanto aos estudos que compararam o uso de PRF + colocação de implante com outro tipo de enxertos (xenogénicos e alogénicos), a sua escassez e os resultados heterogêneos e contrastantes não permitem tirar conclusões claras; apesar de ambas as opções de tratamento se mostrarem viáveis. Contrariamente, os estudos que avaliaram o efeito adjuvante da PRF adicionada a enxertos ósseos mostram resultados similares, com vantagens como a maior estabilidade do implante e espessura óssea.

A inexistência da comparação do uso de PRF e enxerto autógeno empobrece esta secção da revisão, já que este último é o padrão ouro para este tipo de

procedimentos clínicos como mencionado anteriormente.

5.3.2. Elevação do seio maxilar

A atrofia do osso alveolar na região maxilar associada à perda óssea com a idade e à perda de dentes, entre outros fatores, traduz-se na reabsorção da crista e na pneumatização do seio maxilar. A altura do osso residual e a largura da crista alveolar insuficientes dificultam a colocação de implantes nesta região. A elevação do seio maxilar constitui uma abordagem efetiva para resolver este problema. Este procedimento é assegurado por técnicas usam enxertos autogénicos, alogénicos ou xenogénicos colocados imediatamente abaixo da membrana do seio maxilar, com elevada taxa de sucesso⁽⁴²⁾.

A PRF, graças à sua riqueza em fatores de crescimento e à libertação pelas plaquetas de fibronectina e vitronectina, consegue acelerar o processo de regeneração de tecidos moles e duros, promovendo a regeneração do osso e a formação de novo osso através da estimulação à fixação e proliferação de osteoblastos⁽¹⁶⁾.

Recentemente a PRF tem sido utilizada na elevação do seio maxilar. Revêm-se a seguir estudos relevantes do seu uso como material de enxerto único ou adjuvante a enxertos ósseos.

Os artigos que utilizaram PRF como enxerto único relataram que os grupos de teste (PRF+) obtiveram resultados superiores ao grupo de controlo (saline ou enxerto alogénico). Os estudos de Cho *et al.*⁽³⁸⁾ e Naqvi *et al.*⁽⁴²⁾ obtiveram maior altura óssea final (ambos 12 meses após cirurgia) face aos respetivos grupos de controlo e o estudo de Karagah *et al.*⁽⁴⁰⁾ que se focou na avaliação da estabilidade do implante obteve maior quociente de estabilidade no grupo que usou PRF.

Aparentemente a PRF revelou uma maior capacidade de ocupar o espaço abaixo da membrana do seio maxilar do que o *Saline*, induzindo maior formação óssea^(38,42). É reportada na literatura a capacidade da PRF em aumentar a proliferação e diferenciação dos osteoblastos⁽³⁸⁾. Outra vantagem referida por Karagah *et al.*⁽⁴⁰⁾ é o facto de que a PRF atua como um estabilizador da membrana do seio após a sua elevação e como um protetor e “barreira física”, diminuindo o

risco de perfuração da membrana sinusal.

Os artigos que utilizaram PRF em conjugação com enxerto em comparação com uma mistura de enxertos obtiveram resultados mais conflitantes. Harlos *et al.*⁽³⁹⁾ referiram maior área de tecido/osso formado no grupo que usou enxertos xenogénico + autogénico. No estudo de Kiliç *et al.*⁽⁴¹⁾, que considerou grupos com enxerto xenogénico apenas, com PRP e com PRF, não se registaram diferenças significativas, obtendo sucesso clínico com as três opções de tratamento. Já Nizam *et al.*⁽⁴³⁾ obtiveram maior percentagem de formação de tecido mole no grupo com PRF, mas a diferença não foi significativa. Por outro lado, Pichotano *et al.*⁽⁴⁴⁾ obtiveram maior percentagem de osso formado e menor percentagem de enxerto residual no grupo de PRF; relativamente ao quociente de estabilidade do implante, este foi inferior imediatamente após colocação do implante, mas no momento da colocação da coroa não se observou diferença com significado estatístico. Isto permitiu, de acordo com protocolo do estudo, concluir o implante aos 4 meses no grupo de estudo vs. 8 meses no grupo controlo. Por fim, Shiezadeh *et al.*⁽⁴⁵⁾ referem maior área de formação óssea no grupo PRF+ e menor percentagem de partículas residuais neste grupo.

Devido à heterogeneidade de resultados torna-se difícil colocar qualquer dos métodos de tratamento, com ou sem PRF, como superior. Por um lado, Harlos *et al.*³⁹ que obtém resultados inferiores com PRF realça o facto de que a L-PRF ser rapidamente reabsorvida, resultando um espaço vazio cuja regeneração óssea circundante é inferior àquele verificado com enxerto ósseo. Já Pichotano *et al.*⁽⁴⁴⁾ que obteve resultados contrários realça a desvantagem de DBBM (enxerto xenogénico) que demora até 8 meses a maturar, o que pode ser um obstáculo à colocação de implantes imediatos. Refere ainda que a adição de L-PRF e seus fatores de crescimento a este tipo de enxertos aumentam a formação óssea, a estabilidade do implante, favorecendo a osteointegração e aceleram a maturação e cicatrização tecidual⁽⁴⁴⁾.

No que toca ao uso de PRF como enxerto único em comparação com “Saline” ou enxerto alogénico, os resultados foram inequivocamente superiores, nomeadamente, nos parâmetros de altura óssea final e estabilidade do implante. Já quanto ao uso de PRF como adjuvante de enxertos ósseos, os resultados obtidos nos artigos não permitem afirmar uma superioridade clara. Contudo, tendo

em conta o potencial efeito vantajoso na cicatrização e osteointegração do implante, devido aos fatores de crescimento da PRF, parece importante a realização de novos ensaios clínicos randomizados com maior número de pacientes nesta área.

5.4. Gestão de pacientes com Osteonecrose dos maxilares (ONM)

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (BF) foi descrita pela primeira vez em 2003 por Marx⁽⁶¹⁾. Inicialmente os casos relacionavam-se com este tipo de terapêutica anti-reabsortiva, quer em alta dose em doentes de foro oncológico, quer em baixa dose em doentes com osteoporose. Posteriormente esta patologia rara foi reconhecida em doentes oncológicos tratados com agentes antiangiogénicos, como o denosumab, e ainda outros fármacos^(46,55), tendo sido cunhado o termo MRONJ (sigla inglesa de osteonecrose maxilar relacionada com medicação)⁽⁴⁶⁾. Apesar dos benefícios inequívocos da prescrição deste tipo de medicamentos (diminuição do risco de metástases em pacientes oncológicos e redução do risco de fraturas em pacientes com osteoporose e osteopenia), estes também acarretam consequências negativas, inibindo reabsorção óssea, aumentando a densidade óssea e prejudicando a angiogénese⁽⁵⁵⁾.

A definição de MRONJ implica a presença de osso exposto ou fístula que, quando sondada, mostra ter origem no osso maxilar, persistindo durante pelo menos oito semanas, em doente com exposição prévia ou em curso a terapêutica anti-reabsortiva ou antiangiogénica, na ausência de metastização local e de radioterapia aplicada à região maxilofacial⁽⁴⁶⁾. Embora possa ocorrer espontaneamente, a MRONJ resulta em até 80% dos casos de intervenções cirúrgicas dento-alveolares, em particular extrações⁽⁵⁰⁾.

Tudo isto pode traduzir-se numa cicatrização incompleta e na exposição óssea após procedimentos como exodontias ou colocação de implantes⁽⁵⁵⁾.

Atualmente, não há protocolo padronizado para o tratamento de casos de MRONJ, mas diversas estratégias de tratamento têm sido descritas na literatura, desde

abordagens conservadoras até tratamentos cirúrgicos mais invasivos⁽⁶²⁾. A tendência mais recente favorece a abordagem cirúrgica em fases mais precoces da doença. Na última década, surgiram alguns protocolos de tratamento envolvendo o uso de concentrados plaquetários, nomeadamente PRF, com o intuito de melhorar e acelerar a cicatrização tecidual.

A incidência de osteonecrose após a extração dentária foi estimada em 0.5% em doentes sob bifosfonatos por via oral, e entre 1.6 e 14.8% em doentes em tratamento com BF por via intravenosa⁽⁶³⁾.

Num estudo em que a PRF foi incluída no tratamento de extração dentária em doentes sob BF, não ocorreu qualquer caso de osteonecrose durante um longo follow up, o que sugere a sua utilidade na prevenção desta complicação nestes pacientes⁽⁶⁴⁾.

De seguida são avaliados os resultados dos estudos resultantes da pesquisa para esta revisão.

Cinco dos artigos aqui incluídos eram prospectivos^(46–49,51) e os restantes retrospectivos. Alguns dos estudos desta secção tiveram apenas um grupo de estudo no qual foi usado PRF no tratamento / prevenção de ONM e os restantes^(47,48,50,53–55) continham dois ou mais grupos de comparação, com e sem recurso à PRF. Apesar de elevada heterogeneidade dos estudos incluídos, de forma geral, estes tiveram em conta pacientes com e sem ONM com toma de bifosfonatos e avaliaram a taxa de contração da doença no pós-operatório do tratamento bem como o nível de cicatrização do local sujeito a cirurgia e agravamento ou não do estágio da doença.

Começando pelos artigos que incluíram apenas um grupo de estudo (PRF+) verificou-se uma elevada taxa de sucesso terapêutico (Alrmali *et al.*⁽⁴⁶⁾, Nørholt *et al.*⁽⁵¹⁾ e Zelinka *et al.*⁽⁵⁶⁾), cicatrização completa (Özalp *et al.*⁽⁵²⁾) e remoção completa de tecido necrótico (Zelinka *et al.*⁽⁵⁶⁾).

Quanto aos artigos com comparação de vários grupos de estudo, os resultados favoreceram os grupos com recurso à PRF. Foi registada uma recuperação acelerada, melhores cicatrização e pós-operatório nos grupos PRF+ (Asaka *et al.*⁽⁴⁷⁾, Giudice *et al.*⁽⁴⁸⁾, Parise *et al.*⁽⁵³⁾, Tenore *et al.*⁽⁵⁵⁾ e Szentpeteri *et al.*⁽⁵⁴⁾). Por fim, no estudo de Miranda *et al.*⁽⁵⁰⁾, em doentes sob bifosfonatos, mas sem

osteonecrose, submetidos a extração, nenhum dos pacientes PRF+ desenvolveu ONM, face a 19% no grupo PRF-.

Para a abordagem clínica da ONM pelo médico dentista os resultados dos estudos presentes nesta revisão são bastante homogêneos e altamente favoráveis à utilização da PRF quer na prevenção, quer no tratamento da ONM. Parâmetros como cicatrização adequada e acelerada, remoção completa de tecido necrótico, menor taxa de contração de ONM após procedimentos cirúrgicos e melhor pós-operatório foram alguns dos mais mencionados. Deve ser salientado que, os estudos aqui mencionados carecem de caráter randomizado e, portanto, os seus resultados devem ser interpretados de forma ponderada.

São múltiplos os mecanismos da PRF que levam a estes resultados, entre os quais a proliferação de fibroblastos e queratinócitos, que antagonizam os efeitos dos bifosfonatos, e a sua função antibacteriana. Adicionalmente, os já referidos mecanismos de formação e reparação óssea e regeneração e cicatrização de tecido mole⁽⁴⁶⁾.

Salienta-se que vários estudos incluídos nesta revisão recomendam o recurso a várias estratégias de tratamento em simultâneo para a gestão de pacientes com ONM, envolvendo, por exemplo, o recurso a PRF, antibioticoterapia, laser, além da cirurgia sempre que indicada^(48,55,56).

5.5. Limitações e perspectivas futuras

Após interpretação dos resultados obtidos e posterior discussão fundamentada dos mesmos torna-se necessário mencionar as principais limitações inerentes a esta revisão. Em primeiro lugar, esta foca-se em diversas aplicações da PRF no âmbito da cirurgia oral, sendo cada uma delas merecedora de revisões sistemáticas específicas e independentes, mais aprofundadas, com menor risco de viés associado e conclusões mais fidedignas. Em segundo lugar, foi verificada heterogeneidade de protocolos relativos à própria PRF aplicados nos diferentes estudos, mas esta não foi tida em consideração na discussão desta revisão, nem na interpretação de resultados. Esta heterogeneidade traduz-se nas diferenças de velocidade e tempo de centrifugação empregados na preparação da PRF, mas também nos diferentes tipos de PRF utilizados por cada estudo, incluindo L-PRF, A-PRF e i-PRF. Tendo cada um deles composições, características e propriedades distintas, seria útil uma análise individualizada. Em terceiro lugar, apesar de muitos dos parâmetros avaliados nos estudos incluídos para cada aplicação da PRF coincidirem, o método de medição dos mesmos diferiu, tendo sido usadas desde biópsias com análise histomorfológica, radiografias 3D (CBCT), radiografias bidimensionais (panorâmicas ou periapicais), além da óbvia avaliação clínica. Uma maior uniformidade no registo e avaliação de cada parâmetro seria ideal e desejável. Por último, alguns dos estudos incluídos nesta revisão sistemática integrativa apresentam um risco de viés moderado a elevado; adicionalmente, alguns estudos, particularmente na secção da ONM, não são de tipo randomizado, ou apresentam um desenho não adequado para a obtenção de conclusões seguras.

A realização de revisões sistemáticas baseadas unicamente em estudos prospetivos randomizados, com ou sem desenho *split-mouth*, permitiria conclusões com um nível de viés muito baixo e com maior poder científico.

Apesar das limitações mencionadas foi possível traçar perspectivas para o uso desta opção terapêutica. De uma forma geral, uma quantidade crescente de estudos parece consolidar o uso da PRF na prática clínica. Concretizando, a PRF permitiu alcançar resultados similares a enxertos ósseos, particularmente, enxertos

alogénicos e xenogénicos; e superiores face ao tratamento sem recurso a biomateriais, baseado apenas na formação de um coágulo. Também se revelou útil quando usada de forma adjuvante, por exemplo, com enxertos ósseos.

Desta forma, as perspetivas futuras da utilização da PRF são otimistas. No entanto, as considerações que teço nos seguintes parágrafos refletem apenas uma **opinião pessoal**, ainda que pareçam lógicas.

A PRF é uma opção de tratamento económica, simples e eficaz que poderá ser amplamente introduzida em consultas de medicina dentária, tanto em consultórios ou clínicas, como em hospitais privados ou públicos e centros de saúde.

O seu uso em estabelecimentos públicos de saúde poderá ser de duplo interesse, ultrapassando potenciais barreiras existentes em consultórios ou clínicas de menor dimensão, além de conceder acesso a um tratamento diferenciado a pacientes socialmente vulneráveis.

Estas barreiras prendem-se com a realização da punção venosa por parte do médico dentista, ainda que com devida licença, ou a necessidade de contratação de um enfermeiro, que é eliminada em contexto hospitalar, sendo necessária apenas uma coordenação interdisciplinar entre enfermagem e medicina dentária. Também os custos inerentes à aquisição de centrífugadora são mais comportáveis por instituições deste género. Adicionalmente, sendo a PRF útil na regeneração de tecido mole e duro, bem como, na redução de comorbilidades pós-operatórias o seu uso parece proficiente em instituições públicas onde são realizadas, com frequência, exodontias em pacientes com limitadas condições económicas. Muitos destes apresentam-se com lesões de cárie extensas ou doença periodontal avançada, sendo o tratamento único de muitas das peças dentárias a exodontia. Não havendo capacidade económica para o paciente optar por tratamentos de preservação da crista com enxertos ósseos ou com PRF numa clínica ou hospital privado esta poderia ser usada em estabelecimentos públicos, evitando, assim, inconvenientes na reabilitação posterior de regiões edêntulas com implantes, proporcionando ainda um pós-operatório mais tranquilo ao paciente. Além disto, o seu uso em procedimentos cirúrgicos na gestão de pacientes com ONM ou com risco de contração da mesma, pode ser particularmente útil, já que estes tipos de cirurgias se realizam com mais frequência em ambiente hospitalar.

Em clínicas privadas, o seu uso também se torna relevante, por exemplo, na

otimização do tratamento em procedimentos de Implantologia Oral, como a elevação do seio e a simples colocação de implantes, além dos procedimentos mencionados no parágrafo anterior para pacientes com capacidade económica ou preferência pela prática da medicina dentária em ambiente privado.

Os resultados desta revisão sistemática integrativa apontam para o potencial interesse numa introdução progressiva da mesma e na realização de estudos com populações mais alargadas e representativas.

6. Conclusão

Podemos assim tecer as seguintes considerações, de acordo com os artigos incluídos nesta revisão:

- No que toca ao uso no alvéolo pós-extração não existem dados inequívocos que justifiquem o seu uso para melhoria das comorbilidades do pós-operatório, mas o seu uso é benéfico na manutenção da crista alveolar, quer sozinha ou associada a enxertos ósseos.
- Quanto ao uso em Implantologia oral, em Implantes Imediatos a PRF aumenta a estabilidade do implante e a sua osteointegração quer sozinha, quer combinada com outros enxertos. Além disto, na elevação do seio maxilar, a PRF revela-se uma opção de tratamento viável quando usada sozinha, podendo também ser usada em combinação com enxertos ósseos.
- Por fim, o seu uso na prevenção e gestão de ONM foi apoiado pelos resultados desta revisão.
- Adicionalmente, a PRF revelou-se um método de tratamento económico e altamente eficaz na redução das comorbilidades pós-operatórias dos diferentes tratamentos incluídos nesta revisão.

Tratando-se de uma opção de tratamento económica, com resultados favoráveis e eficaz na redução de comorbilidades pós-operatórias é com alguma naturalidade que se antevê a integração do uso de PRF como método usual de tratamento nas diversas aplicações citadas. Subsistem, todavia, dúvidas quanto à sua superioridade ou não face a tratamentos convencionais, nomeadamente enxertos ósseos. A realização de mais ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas específicas para cada aplicação citada permitirão esclarecer estas dúvidas.

Referências bibliográficas:

1. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig*. julho de 2017;21(6):1913–27.
2. Agrawal AA. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World J Clin Cases*. 16 de maio de 2017;5(5):159–71.
3. Fan Y, Perez K, Dym H. Clinical Uses of Platelet-Rich Fibrin in Oral and Maxillofacial Surgery. *Dent Clin North Am*. abril de 2020;64(2):291–303.
4. Pietruszka P, Chruścicka I, Duś-Ilnicka I, Paradowska-Stolarz A. PRP and PRF-Subgroups and Divisions When Used in Dentistry. *J Pers Med*. 23 de setembro de 2021;11(10):944.
5. Liu R, Yan M, Chen S, Huang W, Wu D, Chen J. Effectiveness of Platelet-Rich Fibrin as an Adjunctive Material to Bone Graft in Maxillary Sinus Augmentation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trails. *BioMed Res Int*. 2019;2019:7267062.
6. Egierska D, Perszke M, Mazur M, Duś-Ilnicka I. Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in oral surgery: A narrative review. *Dent Med Probl*. 2023;60(1):177–86.
7. Feigin K, Shope B. Use of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Dentistry and Oral Surgery: Introduction and Review of the Literature. *J Vet Dent*. junho de 2019;36(2):109–23.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de março de 2021;372:n71.
9. Barker TH, Stone JC, Sears K, Klugar M, Tufanaru C, Leonardi-Bee J, et al. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for randomized controlled trials. *JBI Evid Synth*. 1 de março de 2023;21(3):494–506.
10. Moola S, Munn Z, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Lisy K, et al. Conducting systematic reviews of association (etiology): The Joanna Briggs Institute’s approach. *Int J Evid Based Healthc*. setembro de 2015;13(3):163–9.
11. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evid Synth*. outubro de 2020;18(10):2127–33.
12. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc*. setembro de 2015;13(3):147–53.
13. 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 Ger* 1985. 2018;49(5):377–88.
14. 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*. dezembro de 2017;20(12):1531–6.
15. 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*. 1 de outubro de 2019;20(10):1164–70.
16. Marenzi G, Riccitiello F, Tia M, di Lauro A, Sammartino G. Influence of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) in the Healing of Simple Postextraction Sockets: A Split-Mouth Study. *BioMed Res Int*. 2015;2015:369273.
17. 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.* 26 de novembro de 2015;11:37.

18. Pereira DA, Mendes PGJ, Prisinoto NR, de Rezende Barbosa GL, Soares PBF, de Oliveira GJPL. Advanced platelet-rich-fibrin (A-PRF +) has no additional effect on the healing of post-extraction sockets of upper third molars. A split mouth randomized clinical trial. *Oral Maxillofac Surg.* setembro de 2023;27(3):411–9.
19. 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.* dezembro de 2020;121(6):646–51.
20. Gülşen U, Şentürk MF. Effect of platelet rich fibrin on edema and pain following third molar surgery: a split mouth control study. *BMC Oral Health.* 24 de abril de 2017;17(1):79.
21. 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 Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* julho de 2017;75(7):1322–9.
22. Rodrigues EDR, Pontual AD, Macedo RA, Nascimento E, Vasconcelos BC. Evaluation of bone repair with platelet-rich fibrin following the extraction of impacted third molars - randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 1 de setembro de 2023;28(5):e433–41.
23. Areewong K, Chantaramungkorn M, Khongkhunthian P. Platelet-rich fibrin to preserve alveolar bone sockets following tooth extraction: A randomized controlled trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* dezembro de 2019;21(6):1156–63.
24. Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, et al. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* novembro de 2016;43(11):990–9.
25. Canellas JVDS, da Costa RC, Breves RC, de Oliveira GP, Figueredo CM da S, Fischer RG, et al. Tomographic and histomorphometric evaluation of socket healing after tooth extraction using leukocyte- and platelet-rich fibrin: A randomized, single-blind, controlled clinical trial. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* janeiro de 2020;48(1):24–32.
26. De Angelis P, De Angelis S, Passarelli PC, Liguori MG, Manicone PF, D’Addona A. Hard and Soft Tissue Evaluation of Different Socket Preservation Procedures Using Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin: A Retrospective Clinical and Volumetric Analysis. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* setembro de 2019;77(9):1807–15.
27. Clark D, Rajendran Y, Paydar S, Ho S, Cox D, Ryder M, et al. Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* abril de 2018;89(4):379–87.
28. Zhang Y, Ruan Z, Shen M, Tan L, Huang W, Wang L, et al. Clinical effect of platelet-rich fibrin on the preservation of the alveolar ridge following tooth extraction. *Exp Ther Med.* março de 2018;15(3):2277–86.
29. Abad CE, Sanz-Sanchez I, Serrano V, Sanz Esporin J, Sanz-Martin I, Sanz M. Efficacy of the application of leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) on alveolar ridge preservation. A randomized controlled clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* junho de 2023;25(3):592–604.
30. Baghel AS, Sahoo PK, Sharma J, Almutairi FJ, Adhyaru HG, Chhatbar R, et al. Assessment of Biograft-HT with I-PRF Graft in Immediate Dental Implant Placement. *J Pharm Bioallied Sci.* julho de 2023;15(Suppl 2):S1168–70.
31. Tabrizi R, Arabion H, Karagah T. Does platelet-rich fibrin increase the stability of implants in the posterior of the maxilla? A split-mouth randomized clinical trial. *Int J Oral*

Maxillofac Surg. maio de 2018;47(5):672–5.

32. Öncü E, Alaaddinoğlu EE. The effect of platelet-rich fibrin on implant stability. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015;30(3):578–82.
33. Cheruvu RNS, Katuri KK, Dhulipalla R, Kolaparthi L, Adurty C, Thota KM. Evaluation of soft tissue and crestal bone changes around non-submerged implants with and without a platelet-rich fibrin membrane: A randomized controlled clinical trial. *Dent Med Probl*. 2023;60(3):437–43.
34. Işık G, Özden Yüce M, Koçak-Topbaş N, Günbay T. Guided bone regeneration simultaneous with implant placement using bovine-derived xenograft with and without liquid platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. setembro de 2021;25(9):5563–75.
35. Khan ZA, Jhingran R, Bains VK, Madan R, Srivastava R, Rizvi I. Evaluation of peri-implant tissues around nanopore surface implants with or without platelet rich fibrin: a clinico-radiographic study. *Biomed Mater Bristol Engl*. 9 de janeiro de 2018;13(2):025002.
36. Diana C, Mohanty S, Chaudhary Z, Kumari S, Dabas J, Bodh R. Does platelet-rich fibrin have a role in osseointegration of immediate implants? A randomized, single-blind, controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. setembro de 2018;47(9):1178–88.
37. Elbrashy A, Osman AH, Shawky M, Askar N, Atef M. Immediate implant placement with platelet rich fibrin as space filling material versus deproteinized bovine bone in maxillary premolars: A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. junho de 2022;24(3):320–8.
38. Cho YS, Hwang KG, Jun SH, Tallarico M, Kwon AM, Park CJ. Radiologic comparative analysis between saline and platelet-rich fibrin filling after hydraulic transcrestal sinus lifting without adjunctive bone graft: A randomized controlled trial. *Clin Oral Implants Res*. novembro de 2020;31(11):1087–93.
39. Harlos MM, da Silva TB, Montagner PG, Teixeira LN, Gomes AV, Martinez EF. Histomorphometric evaluation of different graft associations for maxillary sinus elevation in wide antral cavities: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. agosto de 2022;26(8):1–9.
40. Karagah A, Tabrizi R, Mohammadhosseinzade P, Mirzadeh M, Tofangchiha M, Lajolo C, et al. Effect of Sinus Floor Augmentation with Platelet-Rich Fibrin Versus Allogeneic Bone Graft on Stability of One-Stage Dental Implants: A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 4 de agosto de 2022;19(15):9569.
41. Cömert Kılıç S, Güngörmüş M, Parlak SN. Histologic and histomorphometric assessment of sinus-floor augmentation with beta-tricalcium phosphate alone or in combination with pure-platelet-rich plasma or platelet-rich fibrin: A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. outubro de 2017;19(5):959–67.
42. Naqvi A, Mishra G, Shahi S, Shakarwal P, Singh A, Singh R. Comparison between Platelet-rich Fibrin and Saline Filling after Sinus Elevation without Adjunctive Bone Graft in Dental Implants Insertion Using CBCT. *J Contemp Dent Pract*. 1 de janeiro de 2023;24(1):9–15.
43. Nizam N, Eren G, Akcalı A, Donos N. Maxillary sinus augmentation with leukocyte and platelet-rich fibrin and deproteinized bovine bone mineral: A split-mouth histological and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res*. janeiro de 2018;29(1):67–75.
44. Pichotano EC, de Molon RS, de Souza RV, Austin RS, Marcantonio E, Zandim-Barcelos DL. Evaluation of L-PRF combined with deproteinized bovine bone mineral for early implant placement after maxillary sinus augmentation: A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. abril de 2019;21(2):253–62.
45. Shiezadeh F, Taher M, Shooshtari Z, Arab H, Shafieian R. Using Platelet-Rich Fibrin in Combination With Allograft Bone Particles Can Induce Bone Formation in Maxillary

- Sinus Augmentation. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* julho de 2023;81(7):904–12.
46. Alrmali A, Saleh MHA, Kurdi SMS, Sabri H, Meghil MM, Wang HL. Prevention and management of drug-induced osteonecrosis of the jaws using platelet-rich fibrin: A clinical feasibility study. *Clin Exp Dent Res.* outubro de 2023;9(5):791–8.
 47. Asaka T, Ohga N, Yamazaki Y, Sato J, Satoh C, Kitagawa Y. Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study. *Clin Oral Investig.* setembro de 2017;21(7):2165–72.
 48. Giudice A, Barone S, Giudice C, Bennardo F, Fortunato L. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* novembro de 2018;126(5):390–403.
 49. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* novembro de 2014;52(9):854–9.
 50. Miranda M, Gianfreda F, Raffone C, Antonacci D, Pistilli V, Bollero P. The Role of Platelet-Rich Fibrin (PRF) in the Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *BioMed Res Int.* 2021;2021:4948139.
 51. Nørholt SE, Hartlev J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* outubro de 2016;45(10):1256–60.
 52. Özalp Ö, Yıldırım N, Öztürk C, Kocabalkan B, Şimşek Kaya G, Sindel A, et al. Promising results of surgical management of advanced medication related osteonecrosis of the jaws using adjunctive leukocyte and platelet rich fibrin. *BMC Oral Health.* 1 de dezembro de 2021;21(1):613.
 53. Parise GK, Costa BN, Nogueira ML, Sassi LM, Schussel JL. Efficacy of fibrin-rich platelets and leukocytes (L-PRF) in tissue repair in surgical oral procedures in patients using zoledronic acid-case-control study. *Oral Maxillofac Surg.* setembro de 2023;27(3):507–12.
 54. Szentpeteri S, Schmidt L, Restar L, Csaki G, Szabo G, Vaszilko M. The Effect of Platelet-Rich Fibrin Membrane in Surgical Therapy of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* maio de 2020;78(5):738–48.
 55. Tenore G, Zimbalatti A, Rocchetti F, Graniero F, Gaglioti D, Mohsen A, et al. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) Using Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) and Photobiomodulation: A Retrospective Study. *J Clin Med.* 29 de outubro de 2020;9(11):3505.
 56. Zelinka J, Blahak J, Perina V, Pacasova R, Treglerova J, Bulik O. The use of platelet-rich fibrin in the surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: 40 patients prospective study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov.* setembro de 2021;165(3):322–7.
 57. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* março de 2006;101(3):e45-50.
 58. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* novembro de 2009;108(5):707–13.
 59. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al.

Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* março de 2006;101(3):e56-60.

60. Badran Z, Abdallah MN, Torres J, Tamimi F. Platelet concentrates for bone regeneration: Current evidence and future challenges. *Platelets.* março de 2018;29(2):105–12.

61. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* setembro de 2003;61(9):1115–7.

62. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* maio de 2022;80(5):920–43.

63. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* novembro de 2012;41(11):1397–403.

64. Şahin O, Tatar B, Ekmekcioğlu C, Aliyev T, Odabaşı O. Prevention of medication related osteonecrosis of the jaw after dentoalveolar surgery: An institution's experience. *J Clin Exp Dent.* agosto de 2020;12(8):e771–6.

Anexos



Aplicações clínicas da fibrina rica em plaquetas (PRF) no âmbito da cirurgia oral

GUMARÃES F¹, INFANTE M²
¹Estudante do 5º ano do M.I.M.D. no IUCS.
²Professor auxiliar do IUCS.

Introdução: Na prática da cirurgia oral (CO) a terapêutica regenerativa envolve a regeneração ou substituição de tecidos lesados, dificultada pela complexidade dos tecidos da cavidade oral. Nas últimas décadas surgiram materiais biológicos úteis na regeneração de tecidos, sobretudo concentrados plaquetários como a PRF.

Objetivo: Enumerar as aplicações clínicas da PRF na CO, suas vantagens e limitações face a opções terapêuticas convencionais.

Materiais e métodos: Foram usadas as bases de dados PubMed e EBSCO, sendo considerados artigos entre 2013 e 2023. As palavras-chave foram “PRF”, “oral surgery”, “implant”, “periodontal lesion”. Da pesquisa realizada resultaram 1510 artigos, tendo-se selecionado 31.

Resultados: As principais aplicações clínicas descritas foram: utilização no alvéolo pós-extracional, em Implantologia oral (regeneração óssea guiada – ROG – e elevação do seio maxilar – ESM), nos defeitos intraósseos, em recessões gengivais e em osteonecrose maxilar. Dos artigos incluídos, apenas três não obtiveram diferenças significativas, tendo os restantes melhores resultados nos grupos PRF+.

Discussão:

Alvéolo pós-extração ^{5,6,7,8,9,10,11}

Redução da dor pós-operatória e melhor cicatrização. Vários estudos relataram menor inchaço e menor ocorrência de alveolite face aos grupos de controlo.

Implantologia oral ^{12,13,14,15,16,17,18,19}

ROG: Valores superiores de quociente de estabilidade do implante e de regeneração tecidual.
ESM: Maior estabilidade e altura óssea face aos grupos de controlo.

Defeitos Intraósseos ^{20,21,22,23}

Menor perda de aderência final e maior preenchimento ósseo radiográfico face a grupos sujeitos apenas a cirurgia periodontal.

Recessões gengivais ^{24,25,26,27}

Menores valores finais de recessão gengival e de perda de aderência e maior espessura de tecido mole nos grupos PRF.

Osteonecrose dos maxilares (ONM) ^{28,29,30,31}

Num estudo foi usada de forma preventiva não se registando casos de ONM face a 5 casos no controlo. Melhor cicatrização e menor dor no pós-operatório de pacientes com ONM.



Figura 1: Descrição do protocolo de protocolo (adaptado de Abad et al. 2023) ¹¹. (A) Extração dentária. (B) Venipunção. (C) Centrifugação a 2700 rpm/12 min. (D) Coágulo inicial de L-PRF. (E) Membrana de L-PRF. (F) "Plug" de L-PRF. (G) Aplicação do L-PRF e sutura. (H) Formação do coágulo e sutura.

Bibliografia:



Conclusão: A PRF revelou amplo leque de aplicações no âmbito da cirurgia, periodontologia e implantologia, com vantagens adicionais de facilidade e baixo custo de produção.

Figura 3: E-Poster apresentado nas XXXII Jornadas da Medicina Dentária do IUCS

