



Autor: Alba Fuentes Rodriguez

**Efeitos da aplicação do plasma rico em plaquetas
na cirurgia dos dentes maiormente impactados/ dos sisos inferiores**

Relatório apresentado no Instituto Universitário de Ciências da Saúde

2018

**Orientador: Professor Doutor Marco André
Martins**



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu Alba Fuentes Rodríguez estudante de Medicina Dentária do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste Relatório de Estágio intitulado: efeitos da aplicação do plasma rico em plaquetas na cirurgia dos dentes maiormente impactados dos sisos inferiores

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

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

Gandra, Junho de 2018

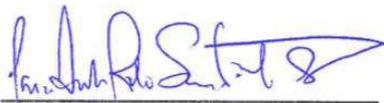


Aceitação do Orientador

DECLARAÇÃO

Eu, Marco André Martins, com a categoria profissional de Professor Auxiliar do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador do Relatório Final de Estágio intitulado: “Efeitos da aplicação do plasma rico em plaquetas na cirurgia dos dentes maiormente impactados/ dos sisos inferiores” da aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, Alba Fuentes Rodríguez, declara que sou de parecer favorável para que o Relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas conducentes à obtenção do Grau de Mestre Medicina Dentária.

Gandra, Setembro de 2018



(Professor Doutor Marco André Martins)

AGRADECIMENTOS

O meu agradecimento ao meu orientador Professor Doutor Marco André Martins e a Dr^a Maria Cristina Sant´Ana pela dedicação e apoio durante o decorrer da presente monografia e a todos os professores que partilharam comigo desde o início deste caminho por me terem transmitido os seus conhecimentos para me formarem profissional e pessoalmente.

Aos meus companheiros da “turma Italiana” que me acompanharam neste caminho e que de diferentes formas me ajudaram a crescer pessoalmente e profissionalmente.

A pessoa por quem comecei este caminho e que desde algum lugar continuas a guardar – me e com a tua generosidade ficaram ao meu lado as pessoas adequadas para superar tudo e conseguirem cumprir o meu objetivo que ia muito mais além de ser Doutora.

Os que não menciono, mas que são sabedores de que ficam comigo, sempre.

ÍNDICE GERAL

RESUMO	V
ABSTRACT	VI
CAPÍTULO I	1
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
3. MATERIAL E MÉTODOS	3
4. RESULTADOS	4
4.1. Propriedades do PRP	4
4.2. Eficácia do PRP e outros produtos similares no tratamento cirúrgico da extração do terceiro molar	12
5. DISCUSSÃO	16
6. CONCLUSÃO	20
8. ANEXOS	31
CAPÍTULO II	38
1. RELATORIO DOS ESTÁGIOS	38
1.1. Relatório de Atividades Práticas das Disciplinas de Estágio	38
1.1.1. Estágio em Clínica Hospitalar	38
1.1.2. Estágio em Clínica Geral Dentária	39
1.1.3. Estágio em Saúde Oral e Comunitária	39
2. ANEXOS	40
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41

RESUMO

O principal objetivo deste trabalho é determinar a eficácia do plasma rico em plaquetas e os benefícios na aceleração, cicatrização, regeneração e formação óssea em cirurgias de terceiros molares inferiores. A utilização de PRP como técnica de preservação alveolar é um método eficaz e seguro, indicado na cirurgia de extração de terceiros molares inferiores. O efeito do PRP na cirurgia de extração de terceiros molares inferiores centra-se na promoção de uma melhor e mais rápida regeneração dos tecidos periodontais. Os fatores de crescimento presentes no plasma e, particularmente, nos grânulos de secreção das plaquetas atuam diretamente nos fibroblastos e osteoblastos, promovendo a regeneração de tecidos moles e do osso, respectivamente. Além disso, exercem um efeito imunomodulador, ativando a formação de novos vasos sanguíneos e fibras nervosas como partes críticas do processo regenerador. Efetivamente, a regeneração apropriada dos tecidos periodontais, em termos de velocidade de reparação e qualidade de tecido novo, é a chave para a diminuição das complicações, e proporciona maior solidez aos tecidos.

Palavras-chave: plasma rico em plaquetas, factores de crescimento, factores de crescimento derivados das plaquetas, regeneração óssea, reparação tecidular.

ABSTRACT

The main objective of this work is to determine the efficacy of platelet rich plasma and the benefits of acceleration, healing, regeneration and bone formation in lower third molar surgeries. The use of PRP as an alveolar preservation technique is an effective and safe method, indicated in the extraction surgery of lower third molars. The effect of PRP on lower third molar extraction surgery is focused on promoting better and faster regeneration of periodontal tissues. Growth factors present in plasma and particularly in platelet secretory granules act directly on fibroblasts and osteoblasts, promoting the regeneration of soft tissues and bone, respectively. In addition, they exert an immunomodulatory effect, activating the formation of new blood vessels and nerve fibers as critical parts of the regenerative process. Effectively, proper regeneration of periodontal tissues in terms of repair speed and quality of new tissue is key to reducing complications, and provides greater tissue strength.

Key words: platelet rich plasma, growth factors, platelet-derived growth factor(PDGF), bone regeneration, tissue repair.

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

Os procedimentos de extração dos terceiros molares inferiores estão entre os atos cirúrgicos mais comuns na prática clínica da medicina dentária. Os dias após a extração podem ser caracterizados por um conjunto de sintomas de inflamação aguda, incluindo edema, dor intensa, associada ou não ao trismo e dificuldade em mastigar, com grande impacto no bem-estar desses pacientes. Entre as causas mais frequentes que levam à indicação da exodontia dos terceiros molares inferiores, são mencionadas lesões císticas ou neoplásicas localizadas no folículo dentário, profilaxia de problemas inflamatórios previsíveis ou indicações ortodônticas. A intensidade dos sintomas associados ao estágio de recuperação tem sido uma preocupação no atendimento desses pacientes, havendo algum risco de complicações que poderiam ser evitadas com a aplicação de novos métodos. A regeneração da ferida cirúrgica está associada a um processo inflamatório fisiológico. Por esse motivo, os agentes que beneficiam a regeneração e cicatrização de feridas estão a emergir como uma possível solução para este problema. Entre esses agentes, há o plasma rico em plaquetas e similares, que, recentemente, ganharam grande importância na área da cicatrização tecidual.¹

Durante as últimas décadas, foram efectuados diferentes estudos científicos que demonstram a importância da medicina regenerativa. Esta tem como objetivo a possibilidade de gerar elementos necessários para uma recuperação in vivo, e, também criar substitutos que se podem unir ao organismo e de sustentá-lo e estimulá-lo na sua própria capacidade inerente de regenerar-se e curar-se sozinho². Com o surgimento da necessidade de transplantes de órgãos e de terapias de reposição através de órgãos artificiais foi se norteando uma pesquisa além de abordagens tradicionais. Sendo assim, a medicina regenerativa é considerada hoje como uma solução terapêutica inovadora que pode não somente curar, mas também tratar doenças, principalmente doenças crônicas³

A principal característica para definir os benefícios da medicina regenerativa e cirurgia é que é possível utilizar várias abordagens tecnológicas, e não somente uma tecnologia específica. Dessa forma, a medicina regenerativa e a cirurgia regenerativa estão

relacionadas com os transplantes de órgãos e terapias tradicionais por meio de órgãos artificiais. Por isso, atualmente, a medicina e cirurgia regenerativa tornaram-se uma área interdisciplinar de pesquisas e de aplicações clínicas concentradas principalmente com o objetivo de reparar, substituir ou regenerar as células, tecidos ou órgãos⁴.

O PRP, plasma rico em plaquetas (platelet-rich plasma) foi a solução para um dos grandes desafios da prática clínica moderna, em medicina dentária, pois havia a necessidade de desenvolver aditivos capazes de regular a infecção e intensificar simultaneamente a cicatrização natural. Por tanto, o PRP é um concentrado plaquetário utilizado, hoje em dia, como técnica em várias áreas cirúrgicas, incluindo cirurgias de cabeça e pescoço, otorrinolaringologia, cirurgias estéticas, orais, maxilofaciais e também cardiovasculares⁴.

O PRP sendo um concentrado de plaquetas, é também uma concentração de seus produtos que nomeamos de fatores de crescimento (FC) e outras moléculas encarregadas da formação inicial do processo cicatricial. Logo, a medicina regenerativa proporcionará, futuramente, um equilíbrio que permitirá que os países possam arcar com os custos ligados ao aumento implacável na esperança média de vida da população. Esta pesquisa bibliográfica tem como objetivo enumerar as evidências científicas que têm surgido na literatura médica sobre o plasma rico em plaquetas e sua eficácia para acelerar a cicatrização de feridas, regeneração, formação de osso⁴.

2. OBJETIVOS

- Determinar a eficácia do plasma rico em plaquetas e benefícios na aceleração, cura, regeneração e formação óssea em cirurgia dos terceiros molares inferiores;
- Determinar o uso do PRP na cirurgia do terceiro molar inferior;
- Comparar a utilização do PRP e do PRF na cirurgia de terceiros molares.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa no banco de dados *PubMed* para identificar artigos, disponíveis, em texto completo, publicados entre 2003 e 2017. As palavras-chave utilizadas foram plasma rico em plaquetas, fatores de crescimento, fatores de crescimento derivados das plaquetas, regeneração óssea, reparação tecidual.

Foram incluídos os artigos escritos em inglês, disponíveis em texto completo, correspondendo a ensaios clínicos ou revisões bibliográficas relevantes para o cumprimento dos objetivos previamente estabelecidos nesta revisão da literatura científica.

Depois de usar as diferentes combinações de palavras-chave, foram selecionados 31 artigos que compõem as referências bibliográficas.

4. RESULTADOS

4.1. Propriedades do PRP

As plaquetas derivam dos megacariócitos residentes na medula óssea, correspondem a fragmentos celulares, de forma irregular, sem núcleo, e que medem de 2 a 4 micrómetros. Tem uma semi-vida a que vai de 8 a 12 dias. O seu papel fundamental na hemóstase e como fonte de fatores de crescimento, faz das plaquetas um elemento de importância crucial nos processos de reparação de feridas e regeneração de tecidos ⁵.

Dependendo da técnica de processamento empregada, resultam diferentes tipos de concentrados. Os mais conhecidos são o PRP puro, o PRP com leucócitos, e a Fibrina Rica em Plaquetas (PRF). O potencial destas substâncias como agentes biológicos em periodontologia recai nos fatores de crescimento armazenados nos grânulos alfa das plaquetas ⁵

O PRP foi introduzido na cirurgia oral por Whitman em 1997, e define-se como a porção de plasma com uma concentração de plaquetas 8 vezes superior a dos valores basais. Que vão desde 150.000 a 400.000 por μL ⁶

Assim, a altíssima concentração de plaquetas no PRP proporciona uma concentração igualmente elevada de sete fatores de crescimento principais na área da lesão cirúrgica, funcionando como uma fonte autóloga de PDGF e TGF- β graças a concentração de grande quantidade de plaquetas por meio da técnica de centrifugação ^{7,8}

As propriedades mais valiosas do PRP têm que ver com seu importante conteúdo de fatores de crescimento com efeitos específicos nas células implicadas na cicatrização e regeneração dos tecidos periodontais após o trauma cirúrgico das intervenções periodontais. As hormonas e os fatores de crescimento apresentam, assim como em outras partes do organismo, importantes funções no desenvolvimento da região oral. Vários estudos examinaram os efeitos de hormonas e fatores de crescimento presentes na circulação sistémica na saúde do osso e dos tecidos moles. Em particular, os fatores de crescimento regulam eventos do ciclo celular cruciais na cicatrização de feridas, como a proliferação, diferenciação, quimiotáxia e morfogéneses de tecidos e órgãos ⁹

Os fatores de crescimento podem atuar de forma autócrina, parácrina ou endócrina. São depositados na matriz extracelular, que serve como depósito, e então são liberados a partir da degradação da matriz. As suas interações com os receptores de superfície nas células alvo ativam vias específicas de sinalização intracelular que são, então, capazes de

introduzir a transcrição de ARN mensageiro e a síntese de proteínas necessárias para a regeneração do tecido. Estes fatores de crescimento, em combinação com outros fatores de transcrição, ativam, deste modo, um conjunto específico de genes. Os fatores de crescimento também induzem mudanças específicas ao nível celular. Todos esses efeitos estão controlados por mecanismos de retroalimentação onde participam proteínas de união e outros fatores de crescimento ⁹

Num nível mais específico, no processo de cura das feridas cirúrgicas periodontais, participam os fibroblastos, as células epiteliais gengivais, os fibroblastos do ligamento periodontal e os osteoblastos, que são todas células muito importantes para a reparação ou regeneração de todos os tecidos de suporte. Entre estas células estabelece-se uma série de interações a partir da lesão. A disfunção dos vasos sanguíneos na lesão levam à formação de fibrina e a agregação de plaquetas. Vários fatores de crescimento são secretados no tecido a partir das plaquetas e a partir das células adjacentes à lesão, incluindo o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), o fator transformador do crescimento β e o fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I). O osso e o cimento dentário podem também liberar fatores de crescimento durante os processos regenerativos ⁹.

As técnicas periodontais e de cirurgia oral podem aplicar estes fatores em tecidos moles e mineralizados. Por exemplo, a aplicação local de fatores de crescimento isoladamente é usada para promover a cura, especialmente a regeneração do tecido. Diversos estudos realizados durante os últimos 20 anos têm demonstrado que o PDGF, TGF- β , e IGF-I estão presentes no PRP e, devido ao seu impacto favorável na cicatrização, o uso destes fatores está associado a resultados prometedores ⁹

As características gerais dos fatores de crescimento mais importantes presentes no PRP são as seguintes: ⁹

O PDGF: é uma glicoproteína dimérica básica, constituída por dois polipeptídios unidos por meio de duas pontes dissulfeto, referidas como cadeias A e B. Existem três isoformas do PDGF: AA, BB (homodímeros) e o heterodímero AB. Todas as isoformas do PDGF são liberadas depois da adesão das plaquetas aos sítios de lesão. O PDGF é o fator de crescimento melhor conhecido quanto a seus efeitos no periodonto *in vivo*. Em estudos *in vitro*, todas as isoformas apresentam um efeito de ativação da proliferação celular nos fibroblastos do ligamento periodontal ⁹

O PDGF funciona também como um fator quimiotático para estes fibroblastos, de modo que dirige a migração destas células até os lugares de regeneração e a síntese de colágeno e outras proteínas por estas células, promovendo a aderência e favorecendo a diferenciação morfológica esperada nas vinte e quatro horas seguintes. Em modelos de periodontia reconstrutiva, a aplicação de PDGF incrementou a regeneração em defeitos da calote craniana empregando uma membrana apropriada como guia de regeneração. A administração de PDGF com membranas de barreira aumenta o ganho do tecido do ligamento periodontal em estudos em cães. Em lesões periodontais reproduzidas em um modelo animal com macacos, a altura do osso alveolar foi maior depois de uma dose única de PDGF. O PDGF também atua em combinação com outros fatores de crescimento⁹

Do IGF está presente em duas formas este fator de crescimento, a I e a II, cada uma das quais está formada por dois peptídeos de cadeia simples. O IGF une-se aos mesmos recetores que a insulina, e está implicado no desenvolvimento de muitos tecidos diferentes, incluindo os dentes. Ambas as formas do IGF são potentes fatores de crescimento para a sobrevivência das células hematopoiéticas, fibroblastos e células do sistema nervoso, e ambas formas podem estar presentes no osso, sendo o IGF-II o fator de crescimento mais abundante na matriz extracelular do osso. No entanto, na área da regeneração periodontal, se investigou mais o papel de IGF.I. Esta forma funciona como quimiotático no ligamento periodontal, e exerce potentes efeitos nestes fibroblastos e a síntese de proteínas⁹

O IGF-I estimula a formação do osso por proliferação e diferenciação, e é secretado pelos osteoblastos. Tem também efeitos quimiotáticos dependentes das doses em osteoblastos, células que são capazes de responder com proliferação a combinação de PDGF, IGF-I, TGF- β e Fator de Crescimento Epidérmico (EGF). Em estudos com ratos, a aplicação de IGF-I na superfície dos molares promove a cimentogénese depois da reimplantação⁹

Quando o IGF-I é aplicado em combinação com o PDGF, observa-se um incremento na osteogénese nas superfícies de implantes. A combinação destes fatores com membranas de barreira também incrementa a extensão do contato entre o implante e o osso. Os casos tratados com uma combinação de PDGF e IGF-I recombinantes em um veículo de metil celulose permitiu alcançar um preenchimento do defeito ósseo de 43%, enquanto que o grupo controle tratado com placebo só alcançou 18% de preenchimento ósseo⁹

O TGF- β : com o nome de fator transformador de crescimento corresponde a um conjunto de proteínas homodiméricas implicadas na formação e desenvolvimento de muitos tecidos. Uma vez secretados, os ligamentos unem-se aos receptores heterodiméricos transmembranosos, ativando uma série de proteínas intracelulares por fosforilação, que dão origem a uma via de sinalização intracelular que finaliza com a ativação de genes específicos. Estudos *in vitro* demonstraram que o TGF- β promove a produção de matriz extracelular em muitos tipos celulares, como nos fibroblastos do ligamento periodontal ⁹

O TGF- β aplicado por si só ou em combinação com PDGF, estimula a atividade proliferativa dos fibroblastos do ligamento periodontal. O TGF- β ativa a polimerização do gel de colagénio *in vitro*, e os seus efeitos estão influenciados pela combinação de PDGF e IGF. Além disso, o TGF- β estimula a biossíntese de colágeno tipo I e da fibronectina, e favorece o depósito de matriz óssea. *In vitro*, a aplicação de TGF- β por si só não demonstrou efeitos nos defeitos do osso, embora aumente a regeneração óssea. As infiltrações repetidas de TGF- β provocam a ossificação por meio da osteogénese endocondral, ou seja, a partir da mineralização ou ossificação de cartilagem em ossos largos ⁹

Quando o TGF- β foi aplicado com material osteogénico biodegradável em coelhos, o crescimento do osso nas lesões experimentais do crânio incrementaram significativamente. Em outro estudo, com um modelo canino, a aplicação de TGF- β recombinante com uma membrana de barreira promoveu significativamente a regeneração dos defeitos ósseos orais após dois meses de utilização. ⁹

Como pode se entender segundo o desenvolvimento até este ponto, não existem dúvidas acerca do papel dos fatores de crescimento no PRP, e se considera que são as principais substâncias ativas nele presentes. Porém, a utilização de ditos fatores de crescimento, que podem ser obtidos por síntese baseada em técnicas de ADN recombinante, ou a terapia génica dirigida a indução dos respectivos genes, constituem intervenções muito caras e ainda não disponíveis de forma geral. É por isso que a obtenção de PRP autólogo surgiu como uma solução inovadora, eficaz, segura e eficiente ^{8,9}

Por outro lado, os defeitos ósseos na cavidade oral variam amplamente tanto a extensão como a etiologia, podendo ser localizados a nível alveolar devido a doença periodontal ou se tratar de um problema generalizado devido a atrofia óssea. Exemplos de casos mais complexos estão representados por aqueles com episódios recorrentes de

inflamação destrutiva como parte da doença periodontal, isso se deve a que não só se requer a regeneração do osso alveolar, mas também outros componentes estruturais críticos, como o ligamento periodontal e o cimento da raiz. A regeneração do osso é um processo que requer o recrutamento, proliferação, migração e amadurecimento dos osteoblastos derivados das células mãe mesenquimatosas. As células mãe, em conjunto com os fatores de crescimento, são os elementos mais imprescindíveis na regeneração de qualquer tecido, e é aqui onde o PRP faz uma contribuição extraordinária ^{10,11,12}.

As vantagens e a utilização do PRP são as seguintes ⁸ facilidade de obter o PRP a partir do próprio sangue de cada paciente; possibilidade de controlar a dose ou concentração de diferentes fatores de crescimento liberados no produto final por meio da manipulação da técnica de processamento e a ativação do produto; o coágulo, produto final, é composto de fibrina, fibronectina e vitronectina, que são moléculas de adesão celular necessárias para a migração das células, processo em que o osso recebe o nome de osteocondução, além de que a epitelização de feridas e a consolidação de tecido ósseo maduro; por suas propriedades, favorece tanto a regeneração dos tecidos ósseos como dos tecidos moles e o epitélio da mucosa oral.

Existem diferentes métodos de aplicação do PRP. Em implantes dentários, as aplicações mais comuns estão orientadas a aceleração dos implantes autólogos empregados para a preparação do lugar de implantação, levantamento dos seios maxilares, integração óssea, aumentos rígidos, entre outros. Por outro lado, não se encontrou até hoje evidências de benefícios nos substitutos de osso desminerlizado, já que o alvo do PRP são as células mãe e as células osteoprogenitoras vivas. No entanto, observam -se efeitos positivos com a utilização de misturas de osso autólogo com substitutos de osso ⁶

É importante comentar que a concentração de fatores de crescimento no PRP pode variar amplamente de um indivíduo para outro, assim como sua relação com a concentração de plaquetas, a qual não é sempre proporcional. Neste sentido, existem ao menos dois fatores que influenciam na liberação de fatores de crescimento: a ativação plaquetária e a contaminação do produto com leucócitos inadequadamente separados do produto final de plaquetas ⁶

A angiogênese ou formação de vasos sanguíneos é um processo fundamental e crítico na regeneração de tecidos. Depois do estabelecimento da fase inflamatória, a resposta de cicatrização de feridas requer da angiogênese, a qual funciona como um

processo modelador de ativação, proliferação e migração das células endoteliais para a construção de uma nova rede de vasos sanguíneos a partir dos vasos sanguíneos preexistentes ou remanescentes.¹³

Por sua vez, as plaquetas desempenham um papel crítico na regulação da angiogênese. No entanto, a sua contribuição a reparação dos vasos sanguíneos no decorrer da reparação de feridas ainda não se compreende por completo^{14,15} Os grânulos alfa das plaquetas são reservatórios de fatores biológicos responsáveis pela resposta angiogénica das plaquetas¹⁶ Os principais fatores plaquetários implicados na angiogênese e suas funções eles são os seguintes:

O Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) regula a angiogênese, controla a proliferação, morfogênese, migração e sobrevivência das células endoteliais, e promove o crescimento e ramificação dos vasos sanguíneos^{17,18}

Em relação a PDGF, nas suas duas isoformas, está implicada no amadurecimento dos vasos sanguíneos e no recrutamento de células endoteliais progenitoras a partir da medula óssea. Também participa do recrutamento de pericitos e células musculares lisas vasculares para o desenvolvimento da parede vascular¹⁹⁻²¹

O Fator de Crescimento do Hepatócito (HGF) é um potente agente mitogénico para as células endoteliais e estimula a secreção de VEGF²²

O fator de Crescimento Básico dos Fibroblastos (bFGF): indica a proliferação celular e a formação de túbulos nas células progenitoras endoteliais. Estimula a secreção de VEGF nas células progenitoras endoteliais *in vitro*²³

O fator de Crescimento do Tecido Conectivo (CTGF): regula a remodelação vascular por meio do controlo de recrutamento de pericitos e induzindo a expressão de PDGF nas células endoteliais²⁴.

O Angiopietina mantém a permeabilidade dos vasos sanguíneos e induz a quimiotáctica dos pericitos^{25,26}

O Fator Derivado das Células do Estroma (SCGF): induz a quimiotáctica dos precursores endoteliais e incrementa a formação de estruturais vasculares²⁷

O Fator de crescimento epidérmico (EGF): induz a formação de túbulos, assim como a proliferação e migração das células endoteliais¹⁵

Outro processo favorecido pelo PRP é a regeneração do tecido nervoso periodontal. Para a regeneração do nervo periférico necessitam de vários fatores de crescimento e

citocinas que estão presentes no PRP, incluindo o TGF- β , PDGF, VEGF, IGF-I e bFGF. Embora se desconheçam os mecanismos através dos quais estes fatores de crescimento atuam em conjunto e procuram efetivamente para a reparação de feridas, os estudos realizados até hoje demonstraram resultados encorajadores quanto a este aspecto da regeneração dos tecidos conectivos²⁸ Seguidamente, descrevem-se os efeitos específicos dos mediadores presentes no PRP na neuroregeneração.

O TGF- β estimula a quimiotática de células endoteliais e a angiogênese. Secretada nos lugares de lesão pelos neurônios danificados, pelos macrófagos que chegam ao lugar de lesão e pelas células de Schwann degeneradas. Regula os efeitos mitógenos de outros fatores de crescimento, ativando as células mãe e recrutando os macrófagos ao lugar de lesão das terminações nervosas distais²⁹ Induz a proliferação de células mesenquimatosas indiferenciadas. Estimula o crescimento de neurites e regula a diferenciação de células mãe, e inibe a proliferação de linfócitos e macrófagos, tendo um necessário efeito imunomodulador³⁰

O PDGF estimula a atividade trófica nos neurônios, atuando através de cascatas de fosforilação com participação do trifosfato de fosfatidilinositol^{31,32} Induz a proliferação e diferenciação de células mãe, e a formação de bainha de mielina. Estimulando a quimiotática de neutrófilos e até os lugares de lesão, e participa na reepitelização e angiogênese dos tecidos³³

O PDGF é mitogênico para as células mesenquimatosas e osteoblastos. Está implicado na cicatrização de feridas de tecidos moles e duros, incluindo o desenvolvimento do sistema nervoso central. Estimula a produção de ácido hialurônico e glicosaminoglicanos, que são componentes da matriz extracelular³⁴

O VEGF: promove a angiogênese e a permeabilidade vascular. Regula a proliferação celular e media um efeito inibidor do apoptose. Estimula a mitogênese nas células endoteliais. Promove o crescimento dos vasos sanguíneos, a neurogênese e a neuroproteção. Media seus efeitos através dos recetores transmembranares: FLT-1 e FLK-1^{35,36}

O IGF-I: Inicia a formação do crescimento neuronal. Favorece a extensão posterior das fibras nervosas. Suprime a apoptose nos neurónios motores, sensitivo e simpático. Media seus efeitos através da via de trifosfato de fosfatidilinositol, induz a síntese dos ácidos graxos que iniciam o processo de mielinização³⁷ Ao ser liberado nas fibras

nervosas lesionadas, e estando seus receptores manifestados principalmente no axônio, as terminações nervosas, nas células mãe e nos corpos neuronais dos neurônios motores, promove um resultado de recuperação rápida ³⁸

O bFGF: contribui para o desenvolvimento embriológico, na angiogênese e na cura de feridas. Facilita a neuroproteção e a regeneração das células mãe. Após a lesão de um nervo periférico, aumenta a manifestação de bFGF e seu receptor de alta afinidade com domínio de tirosin-quinase FGFR-3 nos neurônios sensitivos e no lugar de lesão do nervo, induzindo a angiogênese e acelerando a cicatrização da ferida ¹⁵

Suas indicações mais comuns provadas na atualidade incluem sua utilização como substituto para o tecido conectivo ³⁹, como um material de implante nos procedimentos de dilatação de cavidades dentárias ⁴⁰, e como membrana de barreira para a regeneração periodontal ^{41,42}, entre outras.

No entanto, a efetividade dos diferentes concentrados é muito difícil de definir, já que existe uma grande variedade quanto a concepção de estudos, diferentes modalidades ou protocolos de utilização dos materiais, diferentes técnicas cirúrgicas, entre outros fatores. Embora existam experiências clínicas satisfatórias, ainda são necessários mais ensaios clínicos em grupos de pacientes específicos e com intervenções concretas, o que permitiria caracterizar melhor sua eficácia em cada caso e de acordo com a qualidade de cada produto obtido a partir de cada paciente. De qualquer forma, os aspectos do diagnóstico preciso, a seleção de técnicas cirúrgicas e outras medidas de manuseamento correspondem a fatores muito importantes na evolução e resposta ao tratamento em cada caso ^{42,43}.

O uso do PRP como *scaffolds* tem como vantagem a sua fácil preparação, a sua riqueza em fatores de crescimento naturais, o que permite a conformação de uma matriz de fibrina que ajuda ao aprisionamento ou armazenamento dos fatores de crescimento liberados localmente pelas plaquetas. Por outro lado, as principais desvantagens do PRP como *scaffolds* é que pode requerer a extração significativa de sangue de pacientes jovens, a necessidade de equipamento e reativos especiais para sua preparação, e que implica no aumento do custo total do tratamento ⁴⁴. Do mesmo modo, e apesar dos grandes avanços alcançados até hoje, existem limitações próprias de complexidade deste produto, e seguem investigando variedades desta técnica de processamento, como a presença de leucócitos que se espera poder adicionar algum efeito antimicrobiano, ou aspectos das especificações técnicas que podem se descrever em um produto desta natureza. Todos estes aspectos de

qualidade implicam um grande desafio no momento de estudar a eficácia, a segurança e custos do PRP e sua utilidade nos tratamentos de periodontologia e implantologia dental 45,46

4.2. Eficácia do PRP e outros produtos similares no tratamento cirúrgico da extração do terceiro molar

Entre os primeiros estudos experimentais esteve a comparação do PRP com outros materiais como a membrana de colágeno reabsorvível, material xenógeno bovino e material xenógeno combinado com PRP, comparando esses materiais com a cura espontânea de defeito ósseo pós-necrose. A mostra esteve comprovada por 106 pacientes, incluindo extrações tanto na mandíbula como no maxilar. Como resultado, se observou que todas as técnicas de regeneração guiada do osso obtiveram melhores resultados em comparação com o grupo controle aos 5 meses; mas, aos 12 meses, somente o grupo que recebeu a combinação de material bovino com PRP apresentou os melhores resultados estatisticamente, aproximando-se mais ao osso normal no que diz respeito a densidade óssea a longo prazo depois da intervenção ⁴⁷

Vivek et al, em 2009, realizou um ensaio clínico incluindo unicamente pacientes com problemas pós-extração bilaterais dos terceiros molares mandibulares. Este ensaio clínico com distribuição aleatória e controlado incluiu uma mostra de 10 pacientes, aos quais, depois da extração, foi aplicado PRP autólogo em um dos lados, deixando o lado contralateral como controle dentro do próprio paciente. As variáveis estudadas foram a dor pós-operatória, a cicatrização ou reparação do tecido, o sangramento gengival e a formação de tecido ósseo trabecular, aplicando um seguimento radiológico durante 4 meses para avaliar o progresso das mudanças ósseas. Os resultados demonstraram que a utilização de PRP é uma técnica segura, e que apresentou melhorias significativas com relação a dor pós-operatória, a regeneração do tecido ósseo, o sangramento, a formação de trabéculas e o aumento da densidade óssea nos lugares da extração. No geral, observou-se uma regeneração mais rápida do tecido nos lugares tratados com PRP em comparação com o grupo de controle ⁴⁸

Gawande et al, em 2009, comparou a eficácia da utilização de PRP em 20 pacientes com impacto bilateral de terceiros molares, aplicando PRP num lado e suturando sem adicionar PRP do lado oposto. Os resultados demonstraram uma rápida regeneração dos

tecidos, associada a diminuição do incômodo e complicações pós-operatórias, no lugar tratado com PRP em comparação com os lugares de controlo.⁴⁹

Aloy-Prósper et al, em 2010, publicaram resultados de uma revisão sistemática com base em ensaios clínicos com distribuição aleatória e controlados, publicados entre 1997 e 2009, com a intenção específica de avaliar o nível de profundidade e o de aderência de fixação na face distal dos segundos molares depois da extração dos terceiros molares inferiores. Como resultado, observou-se que vários autores já recomendavam a utilização de técnicas de regeneração óssea, particularmente em pacientes com problemas periodontais distais prévios à extração. Os procedimentos que mostraram os melhores resultados foram a utilização de osso desmineralizado e o PRP, enquanto que as membranas reabsorvíveis ou não reabsorvíveis não apresentaram melhoras significativas.⁵⁰

Ao comparar as técnicas de aplicação do osso autólogo, PRP e dos biomateriais: hidroxiapatite de cálcio e matriz óssea desmineralizada no tratamento de extração de terceiros molares mandibulares numa amostra de 82 pacientes, Arenaz-Búea et al demonstrou que o maior efeito acelerador da regeneração do tecido ósseo observou-se em pacientes tratados com osso autólogo e matriz óssea desmineralizada «, sem encontrar diferenças significativas em relação a dor, inflamação, trismo e infecção durante a recuperação pós-operatória. Por outro lado, observaram-se melhorias na regeneração dos tecidos moles⁵¹.

Van Hout et al, em 2011, publicaram uma revisão sistemática com base em ensaios clínicos que utilizam fatores de crescimento isolados, presentes no PRP, no tratamento de preservação alveolar comparado com enxerto ósseo. Especificamente, três ensaios clínicos com a utilização da proteína morfogenética do osso - BMP 2 - cumpriram os critérios de inclusão, e os seus resultados demonstraram uma diminuição do tempo pós-operatório, ausência de complicações no sítio dador de osso, uma redução da permanência intra-hospitalar e a redução geral dos custos do procedimento. No entanto, os autores ressaltam a necessidade de levar a cabo estudos adicionais para comprovar o papel da utilização deste tipo de produto⁵².

Singh et al, em 2012, publicaram os resultados do seu ensaio clínico onde utilizaram um produto que teve origem no PRP, o PRF. Com uma amostra de 20 pacientes submetidos a extração bilateral de terceiros molares inferiores, estes autores demonstraram

melhorias estatisticamente significativas com a utilização de PRF na preservação alveolar depois da extração de terceiros molares inferiores. Especificamente, melhorou a regeneração do tecido, a densidade óssea no lugar da extração e diminuiu a dor nos lugares tratados com PRF⁵³

Hoaglun e Lines, em 2013, realizaram um estudo observacional retrospectivo, com o qual demonstraram que a utilização de PRF como técnica de preservação alveolar é eficaz na prevenção da osteíte localizada nos lugares da extração de terceiros molares inferiores, que é a complicação mais frequente nesses casos. Além disso, observaram que a utilização de PRF acelerou a regeneração e melhorou o nível de retenção do coágulo, diminuindo o tempo requerido para o seguimento pós-operatório ou a necessidade de tratamentos adicionais para tratar as complicações⁵⁴

Com uma mostra de 25 pacientes, Kaul et al, obtiveram resultados satisfatórios com a aplicação de PRP na extração de terceiros molares inclusos, observando diminuição das rupturas e outras complicações de procedimento cirúrgico, além da melhoria na densidade óssea no lugar da extração e no tecido adjacente (comparada com a densidade prévia a extração), assim como uma maior redução da prova de profundidade aos 3 e 6 meses em comparação com o grupo de controle. Esta investigação descreveu as diferentes técnicas de obtenção do PRP, descrevendo a sua dupla centrifugação, e a adição de cloreto de cálcio para ativar a desgranulação dos grânulos α plaquetários⁵⁵

Por outro lado, Kaur e Anisha, em 2013, realizaram um ensaio clínico com 40 pacientes com terceiros molares inferiores inclusos, empregando uma técnica de preservação alveolar mista, que consiste na aplicação de PRP com cristais de hidroxiapatite nos 20 pacientes do grupo experimental, comparando os resultados obtidos nos outros 20 pacientes onde se realizou sutura sem aplicação prévia de nenhum método de preservação alveolar. Os resultados demonstraram melhorias significativas referente a cicatrização, densidade óssea e no aumento do volume ou inflamação local no grupo tratado com a combinação de PRP. Porém, os resultados não foram significativos nesse estudo em relação à avaliação da dor empregando a escala visual analógica⁵⁶

Girish et al, em 2013, por meio da utilização de uma análise radiográfica, empregando uma mostra de 22 pacientes com indicação de extração bilateral de terceiros molares, demonstraram a eficácia do PRF como intensificador da regeneração do tecido

ósseo depois da extração dentária, ainda recomendou a realização de estudos adicionais com mostras mais representativas ⁵⁷

A revisão sistemática publicada por Barona-Dorado et al em 2014, sobre a utilização de PRP na extração de terceiros molares inferiores retidos, permitiu identificar que, nesse momento, a informação disponível sobre esta técnica era insuficiente para recomendar de forma generalizada sua utilização especificamente em extração de terceiros molares retidos, ressaltando a necessidade de realizar ensaios clínicos com distribuição aleatória e controlados neste contexto clínico ⁵⁸

Ao comparar a técnica de PRP com a utilização de material sintético de hidroxiapatite e cristais bioativos em lugares contralaterais de extração de terceiros molares inferiores, Nathani et al, em 2015, demonstrou uma maior diminuição da dor, melhor regeneração de tecidos moles e ósseos em seu ensaio clínico controlado realizado com 10 pacientes ⁵⁹.

O PRP apresenta algumas limitações de utilização e, como tal, com a evolução dos materiais, surgiu um composto de segunda geração, o PRF – fibrina rica em plaquetas – que, em vários estudos é comparada a sua eficácia à utilização do PRP, um vez que têm a mesma origem.

Em 2015, Ozqui et al demonstrou a eficácia do PRF no nível de inflamação ou aumento de volume nas zonas bilaterais de extração de terceiros molares, sem identificar diferenças significativas em relação à variável da dor ⁶⁰

Utilizando uma mostra de 60 pacientes, 30 tratados com PRP e 30 correspondentes ao grupo de controle, Dutta et al obtiveram resultados estatisticamente significativos sobre a eficácia do PRP em termos de regeneração de tecidos moles e ósseos, assim como na densidade do osso ⁶¹.

Ao comparar o PRP com PRF, Yelemali e Saikrishna demonstraram, em 2015, resultados superiores e estatisticamente significativos para o PRF em termos de qualidade e tempo de regeneração tecidual, obtendo maior densidade do tecido ósseo em comparação com o PRP ⁶²

O grupo de investigadores de Baslardi et al não identificou um potencial para a indução de regeneração óssea ao aplicar PRF em comparação com a sutura sem aplicação de tratamento de preservação alveolar uma mostra de 20 pacientes com indicação de extração bilateral de terceiros molares inferiores impactados. Neste estudo, em que se

empregaram diferentes métodos radiológicos de última geração para a identificação de regeneração óssea, os resultados obtidos não foram estatisticamente significativos aos 30 e 90 dias ⁶³

Ao comparar a utilização de PRP, PRF, hidroxiapatita ou controle sem tratamento em uma mostra de 40 pacientes, Dutta et al, em 2016, encontraram resultados mais favoráveis com relação a regeneração tecidual, aumento de volume e complicações pós-extração com a utilização de PRP ou PRF em comparação com hidroxiapatita e o tratamento convencional ou controle, sem evidenciar diferenças significativas entre PRP e PRF ⁶⁴

Doiphode et al, em 2016, comparou a utilização de PRP e PRF na extração de terceiros molares inferiores, encontraram resultados equivalentes a utilização de ambas as técnicas em comparação com o controle sem tratamento, sem diferenças significativas entre os resultados obtidos com PRP e PRF, avaliando a indicação de ambas as técnicas para a preservação alveolar ⁶⁵

Mais recentemente, em 2017, Gandevivala et al, obtiveram melhores resultados com PRP em comparação com o tratamento convencional para a preservação alveolar pós-extração. No seu estudo, com 25 pacientes submetidos a extração bilateral de terceiros molares impactados e com seguimento de 2 meses, obtieram-se melhorias principalmente na regeneração tecidual, enquanto que as melhorias com relação a dor e a inflamação a curto prazo não foram significativas ⁶⁶

Por sua vez, também em 2017, Gülşen et al, no seu ensaio clínico com 30 pacientes com extração bilateral de terceiros molares inferiores inclusos, não encontrou diferenças significativas na utilização de PRF comparado com o tratamento convencional com relação as variáveis de dor, inflamação e regeneração tecidual ⁶⁷

5. DISCUSSÃO

5.1. Propriedades do PRP

O PRP, um produto extraído do sangue do próprio paciente é um material seguro pela sua compatibilidade com o organismo do próprio paciente, o que diminui as reações

de intolerância ou hipersensibilidade. Através de um cuidadoso método de extração, este produto concentra uma grande quantidade de substâncias naturais presentes nos fluídos e tecidos corporais do paciente, as mesmas que realizam funções específicas para a reparação e regeneração constante dos tecidos ⁵⁻¹⁵

Graças a estudos em animais e *in vitro* ^{9, 23}, foi possível constatar ao nível molecular e histológico os efeitos benéficos dos processos reparadores. Particularmente, os diversos fatores de crescimento contidos nos grânulos das plaquetas, que atuam de forma natural em toda ferida em condições normais, podem ser efetivamente concentrados e administrados diretamente sobre certas lesões, sendo de interesse particular os lugares de intervenção cirúrgica, como é o caso da cirurgia oral, especificamente, na extração de terceiros molares inferiores ³⁹⁻⁴⁶, uma das intervenções cirúrgicas mais frequentes na prática clínica odontológica e a que se associa a maior mobilidade pós-operatória.

Especificamente, foi demonstrada a eficácia do PRP e dos seus componentes em processos críticos de reparação de tecidos, como a angiogénese ^{15,(17-27)} e a neuro regeneração ²⁸⁻³⁸, ajudando a regeneração do tecido conectivo geral e exercendo um efeito imunomodulador.

Apesar das suas múltiplas vantagens conhecidas, e dos avanços no desenvolvimento de técnicas mais apropriadas para a obtenção de produtos como o PRP e PRF, ainda existem atualmente limitações importantes com relação ao controle de qualidade destes produtos. Isso devido a grande quantidade de parâmetros implicados, além da variabilidade de matéria-prima extraída de cada paciente. Assim, o subjacente estado de saúde de cada paciente, por si mesmo, poderia ser um determinante da qualidade do produto ⁶⁸

5.2. PRP e outros produtos similares no tratamento cirúrgico da extração do terceiro molar

Em geral, a maior parte dos estudos analisados nesta revisão bibliográfica apoiam a utilização de PRP como técnica de preservação alveolar na extração de terceiros molares inferiores, com resultados favoráveis e estatisticamente significativos observados principalmente na regeneração do osso e tecidos moles ^{47-50, 55, 56, 58, 59-61,66} Esta regeneração mais acelerada e eficaz associa-se a uma diminuição do tempo de recuperação e das complicações, graças a maior solidez do tecido neoformado. Especificamente, uma das

descobertas mais consistentes é a formação de osso trabecular, entre outros parâmetros ou indicadores de crescimento ósseo, sinais de regeneração óssea eficaz que podem controlar-se e avaliar com recursos a radiografias periapicais.

Por outro lado, a eficácia avaliada em parâmetros de dor ou inflamação somente foram demonstradas em três dos estudos analisados^{48, 49, 59}. Nestes, é provável que a subjetividade do sintoma doloroso possa influenciar os resultados, especialmente quando normalmente se utilizam instrumentos como a escala visual analógica, que está sujeita a variabilidade da sensação dolorosa de um paciente a outro, o que poderia explicar os resultados obtidos na variável de dor em alguns estudos⁵⁶

O estudo de Arenaz-Búa, com uma mostra de 82 pacientes, não obteve os melhores resultados para o PRP em comparação com o osso autólogo ou a matriz óssea desmineralizada, e ressaltaram as evidências a favor da não utilização de PRP para a regeneração de problemas ósseos. No entanto, neste estudo, o PRP foi aplicado sob duas formas, sozinho e combinado com outros biomateriais ou técnicas diversas, o que poderia mascarar as diferenças estatísticas nos resultados; outra possível limitação poderia ser referente a técnica de extração do PRP. Porém, o mesmo grupo de investigadores observou melhorias com relação a regeneração dos tecidos moles periodontais⁵¹. Por outro lado, alguns estudos que empregaram combinações de técnicas de preservação alveolar que obtiveram resultados favoráveis com as combinações de PRP com diversos materiais utilizados com o mesmo objetivo.^{47, 50}

A revisão bibliográfica publicada por Barona-Dorado et al em 2014 não encontrou diferenças significativas para a recomendação de PRF, especificamente na extração de terceiros molares inclusos.⁵⁸ No entanto, nesta publicação não é feita referência a casos especiais, como o fez Aloy-Prósper et al⁵⁰, quem destacou os melhores resultados obtidos especialmente em casos com problemas ósseos prévios.

A utilização de fatores de crescimento isolados, como as BMP2⁵², demonstraram no momento a eficácia específica deste composto, o qual está presente no PRP. Porém, pode se presumir que a qualidade do PRP como produto é superior, estudos posteriores, demonstraram que é mais favorável a utilização deste produto especialmente extraído de cada paciente, sem necessidade de desenvolvimento e produção adicionais a nível de indústria farmacêutica.

Os resultados obtidos por Yelemali e Saikrishna ⁶², a favor do PRF quando comparados ao PRP são justificáveis, segundo os mesmos autores, a metodologia mais simples empregada para a obtenção do PRF, assim como a liberação de fatores de crescimento, a qual se produz de forma mais controlada com o PRF, permitindo uma maior reprodutibilidade dos resultados ⁶². No entanto, outros estudos demonstraram que a utilização de PRF e PRP parece conduzir a resultados similares, e a utilização de PRF tem sido comparada com PRP para avaliar sua utilização, mais que para demonstrar a superioridade de um sobre outro^{64, 65}. Na realidade trata-se de dois produtos com propriedades similares, e que são extraídos do próprio paciente. Deste modo, ambos os produtos são recomendados atualmente, e se necessitaria estudos adicionais para poder identificar diferenças com relação a eficácia, se é que essas podem chegar a ser demonstradas.

Para ampliar o nível de evidência disponível em torno do PRP e PRF como produtos relativamente similares, foram incluídos 5 ensaios clínicos que avaliaram a utilização de PRF, encontrando três com resultados favoráveis ^{53, 54, 57} e dois com resultados desfavoráveis ou sem diferenças estatisticamente significativas nas variáveis comumente avaliadas ^{63, 67}.

Outras revisões sistemáticas realizadas recentemente também avaliam a utilização do PRP em diferentes procedimentos periodontais e implantologia. ⁶⁹.

. Além disso, tendo em conta a complexidade do produto e suas características únicas que o fazem tão difícil de padronizar, assim como as novas modalidades ou substitutos de PRP e de PRF, não ha dúvida de que as ciências odontológicas ainda têm muito que descobrir sobre esses métodos inovadores para a preservação alveolar a partir de produtos hemoderivados ⁶⁸

6. CONCLUSÃO

Os conhecimentos clínicos baseados na evidência científica permitem atualmente afirmar que a utilização de PRP como técnica de preservação alveolar é um método eficaz e seguro, especialmente indicado na cirurgia de extração de terceiros molares inferiores.

O efeito do PRP na cirurgia de extração de terceiros molares inferiores centra-se, principalmente, na promoção de uma melhor e mais rápida regeneração dos tecidos de suporte, incluindo tecidos ósseos e moles, o que se associa a uma recuperação mais rápida e menor incidência de complicações. Isto, apesar de que não ser sempre possível demonstrar melhorias significativas nos sintomas mais agudos que se apresenta normalmente associados ao procedimento cirúrgico de extração de terceiros molares inferiores, como a dor e o nível de inflamação durante os primeiros dias de extração.

Os fatores de crescimento presentes no plasma e, particularmente, nos grânulos de secreção das plaquetas atuam diretamente nos fibroblastos e osteoblastos, promovendo a regeneração de tecidos moles e do osso, respectivamente. Além disso, exercem um efeito imunomodulador, ativando a formação de novos vasos sanguíneos – angiogénese - e fibras nervosas como partes críticas do processo regenerador. Efetivamente, a regeneração apropriada dos tecidos de suporte, em termos de velocidade de reparação e qualidade de tecido novo, é a chave para a diminuição das complicações, e proporciona maior consolidação dos tecidos, acoplando assim os objetivos terapêuticos periodontais e os fundamentos da implantologia atual.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Almpani K, Kolokitha O-E. Role of third molars in orthodontics. *World Journal of Clinical Cases* : WJCC. 2015; 3(2):132-140.
2. Daar AS. The World Health Organization resolution on human organ transplantation: will it result in action? *Transplantation* 2005; 79(6):641-2.
3. Greenwood HL, Singer PA, Downey GP et al. Regenerative medicine and the developing world. *PLoS Med* 2006; 3(9):e381.
4. Robert E. Marx, DDS. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use *Journal Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 489-496.
5. Suárez-López del Amo F, Monje A, Padial-Molina M, Tang Z, Wang H-L. Biologic Agents for Periodontal Regeneration and Implant Site Development. *BioMed Research International.* 2015; 2015:957518. doi:10.1155/2015/957518. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609805/>
6. Fioravanti C, Frustaci I, Armellini E, Condo R, Arcuri C, Cerroni L. Autologous blood preparations rich in platelets, fibrin and growth factors. *Oral & Implantology.* 2015; 8(4):96-113. doi:10.11138/orl/2015.8.4.096. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5159895/>
7. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004; 91(1):4-15. <http://sci-hub.tw/10.1160/TH03-07-0440>
8. Leitner GC, Gruber R, Neumüller J, Wagner A, Kloimstein P, Höcker P, Körmöczy GF, Buchta C. Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sang.* 2006; 91(2): 135-9. <http://sci-hub.tw/10.1111/j.1423-0410.2006.00815.x>
9. Tözüm TF, Demiralp B. Platelet-rich plasma: a promising innovation in dentistry. *J Can Dent Assoc.* 2003; 69(10): 664. <http://www.cda-adc.ca/jcda/vol-69/issue-10/664.pdf>

10. Undale AH, Westendorf JJ, Yaszemski MJ, Khosla S. Mesenchymal Stem Cells for Bone Repair and Metabolic Bone Diseases. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009;84(10):893-902. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2755808/>
11. Marrelli M, Falisi G, Apicella A, Apicella D, Amantea M, Cielo A, et al. Behaviour of dental pulp stem cells on different types of innovative mesoporous and nanoporous silicon scaffolds with different functionalizations of the surfaces. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015 Oct-Dec;29(4):991-7. https://www.researchgate.net/publication/294890150_Behaviour_of_dental_pulp_stem_cells_on_different_types_of_innovative_mesoporous_and_nanoporous_silicon_scaffolds_with_different_functionalizations_of_the_surfaces
12. Tatullo M, Marrelli M, Falisi G, et al. Mechanical influence of tissue culture plates and extracellular matrix on mesenchymal stem cell behavior: A topical review. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2016;29(1):3-8. doi:10.1177/0394632015617951.
13. Oklu R, Walker TG, Wicky S, Hesketh R. Angiogenesis and current antiangiogenic strategies for the treatment of cancer. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Dec;21(12):1791-805; quiz 1806. doi: 10.1016/j.jvir.2010.08.009.
14. Eming SA, Brachvogel B, Odorisio T, Koch M. Regulation of angiogenesis: wound healing as a model. *Prog Histochem Cytochem*. 2007;42(3):115-70. <http://sci-hub.tw/10.1016/j.proghi.2007.06.001>
15. Martínez CE, Smith PC, Palma Alvarado VA. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update. *Frontiers in Physiology*. 2015; 6:290. doi:10.3389/fphys.2015.00290. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4611136/>
16. Peterson JE, Zurakowski D, Italiano JE, Michel LV, Fox L, Klement GL, Folkman J. Normal ranges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets. *Am J Hematol*. 2010; 85(7): 487-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20575035>

17. Park KM, Gerecht S. Harnessing developmental processes for vascular engineering and regeneration. *Development*. 2014;141(14):2760-2769. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4197623/>
18. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011;473(7347):298-307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4049445/>
19. Raz O, Lev DL, Battler A, Lev EI. Pathways Mediating the Interaction between Endothelial Progenitor Cells (EPCs) and Platelets. Camussi G, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e95156. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4046960/>
20. Dimmeler S. Platelet-derived growth factor CC--a clinically useful angiogenic factor at last? *N Engl J Med*. 2005; 352(17):1815-6. <http://sci-hub.tw/10.1056/NEJMcibr050670>
21. Herbert SP, Stainier DYR. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2011; 12(9):551-564. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319719/>
22. Matsumura A, Kubota T, Taiyoh H, Fujiwara H, Okamoto K, Ichikawa D et al. HGF regulates VEGF expression via the c-Met receptor downstream pathways, PI3K/Akt, MAPK and STAT3, in CT26 murine cells. *Int. J. Oncol*. 2013; 42: 535–42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233163>
23. Litwin M, Radwańska A, Paprocka M, Kieda C, Dobosz T, Witkiewicz W, Baczyńska D. The role of FGF2 in migration and tubulogenesis of endothelial progenitor cells in relation to pro-angiogenic growth factor production. *Mol Cell Biochem*. 2015; 410(1-2):131-42. <http://sci-hub.tw/10.1007/s11010-015-2545-5>
24. Hall-Glenn F, De Young RA, Huang B-L, et al. CCN2/Connective Tissue Growth Factor Is Essential for Pericyte Adhesion and Endothelial Basement Membrane Formation during Angiogenesis. Emanuelli C, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e30562. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3282727/>

25. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2011; 105 Suppl 1: S13-33. <http://sci-hub.tw/10.1160/THS10-11-0720>
26. Hwang B, Lee SH, Kim JS, Moon JH, Jeung IC, Lee NG, et al. Stimulation of angiogenesis and survival of endothelial cells by human monoclonal Tie2 receptor antibody. *Biomaterials.* 2015; 51:119-28. <http://sci-hub.tw/10.1016/j.biomaterials.2015.01.062>
27. De Falco E, Porcelli D, Torella AR, Straino S, Iachininoto MG, Orlandi A, et al. SDF-1 involvement in endothelial phenotype and ischemia-induced recruitment of bone marrow progenitor cells. *Blood.* 2004; 104(12):3472-82. <http://www.bloodjournal.org/content/104/12/3472.long?sso-checked=true>
28. Huang Y, Bornstein MM, Lambrichts I, Yu H-Y, Politis C, Jacobs R. Platelet-rich plasma for regeneration of neural feedback pathways around dental implants: a concise review and outlook on future possibilities. *International Journal of Oral Science.* 2017;9(1):1-9. doi:10.1038/ijos.2017.1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5379164/>
29. Gordon T, Sulaiman O, Boyd JG. Experimental strategies to promote functional recovery after peripheral nerve injuries. *J Peripher Nerv Syst.* 2003; 8 (4): 236–250. <http://sci-hub.tw/10.1111/j.1085-9489.2003.03029.x>
30. Sulaiman W, Dreesen TD. Effect of local application of transforming growth factor- β at the nerve repair site following chronic axotomy and denervation on the expression of regeneration-associated genes. *Laboratory investigation. J Neurosurg.* 2014; 121 (4): 859–874. http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2014.4.JNS131251?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&
31. Graham S, Leonidou A, Lester M, Heliotis M, Mantalaris A, Tsiridis E. Investigating the role of PDGF as a potential drug therapy in bone formation and fracture healing. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18 (11): 1633–1654. <http://sci-hub.tw/10.1517/13543780903241607>

32. Yamazaki T, Sabit H, Oya T, Ishii Y, Hamashima T, Tokunaga A. Activation of MAP kinases, Akt and PDGF receptors in injured peripheral nerves. *J Peripher Nerv Syst* 2009; 14 (3): 165–176. <http://sci-hub.tw/10.1111/j.1529-8027.2009.00228.x>
33. Burnouf T, Goubran HA, Chen TM, El-Ekiaby M, Radosevic M. Blood-derived biomaterials and platelet growth factors in regenerative medicine. *Blood Rev* 2013; 27 (2): 77–89. <http://sci-hub.tw/10.1016/j.blre.2013.02.001>
34. Hellman U, Malm L, Ma LP, Larsson G, Mörner S, Fu M, et al. Growth factor PDGF-BB stimulates cultured cardiomyocytes to synthesize the extracellular matrix component hyaluronan. *PLoS One* 2010; 5 (12): e14393. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0014393>
35. Mackenzie F, Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development* 2012; 139 (8): 1371–1380. <http://dev.biologists.org/content/139/8/1371.long>
36. Hermann DM, Zechariah A. Implications of vascular endothelial growth factor for postischemic neurovascular remodeling. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29 (10): 1620–1643. <http://sci-hub.tw/10.1038/jcbfm.2009.100>
37. Liang G, Cline GW, Macica CM. IGF-1 stimulates de novo fatty acid biosynthesis by Schwann cells during myelination. *Glia* 2007; 55 (6): 632–641. <http://sci-hub.tw/10.1002/glia.20496>
38. Nagata K, Itaka K, Baba M, Uchida S, Ishii T, Kataoka K. Muscle-targeted hydrodynamic gene introduction of insulin-like growth factor-1 using polyplex nanomicelle to treat peripheral nerve injury. *J Control Release*. 2014; 183:27-34. <http://sci-hub.tw/10.1016/j.jconrel.2014.03.021>
39. Shepherd N, Greenwell H, Hill M, Vidal R, Scheetz JP. Root coverage using acellular dermal matrix and comparing a coronally positioned tunnel with and without platelet-rich plasma: a pilot study in humans. *J Periodontol*. 2009; 80(3): 397-04. <http://sci-hub.tw/10.1902/jop.2009.080438>

40. Khairy NM, Shendy EE, Askar NA, El-Rouby DH. Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in maxillary sinus augmentation (randomized clinical trial). *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 42(2): 249-55. <http://sci-hub.tw/10.1016/j.ijom.2012.09.009>
41. Kawase T, Kamiya M, Kobayashi M, Tanaka T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2015 May;103(4):825-31. <http://sci-hub.tw/10.1002/jbm.b.33262>
42. Chambrone L., Tatakis D. N. Periodontal soft tissue root coverage procedures: a systematic review from the AAP regeneration workshop. *Journal of Periodontology.* 2015;86:S8–S51. <http://sci-hub.tw/10.1902/jop.2015.130674>
43. Döri F, Kovács V, Arweiler NB, Huszár T, Gera I, Nikolidakis D, Sculean A. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral: a pilot study. *J Periodontol.* 2009; 80(10):1599-605. <http://sci-hub.tw/10.1902/jop.2009.090058>
44. Gathani KM, Raghavendra SS. Scaffolds in regenerative endodontics: A review. *Dental Research Journal.* 2016; 13(5):379-386. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5090995/>
45. Agrawal AA. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World Journal of Clinical Cases.* 2017; 5(5):159-171. doi:10.12998/wjcc.v5.i5.159. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434315/>
46. Cano-Durán JA, Peña-Cardelles J-F, Ortega-Concepción D, Paredes-Rodríguez VM, García-Riart M, López-Quiles J. The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Journal of Clinical and Experimental Dentistry.* 2017;9(8):e1051-e1059. doi:10.4317/jced.54154.

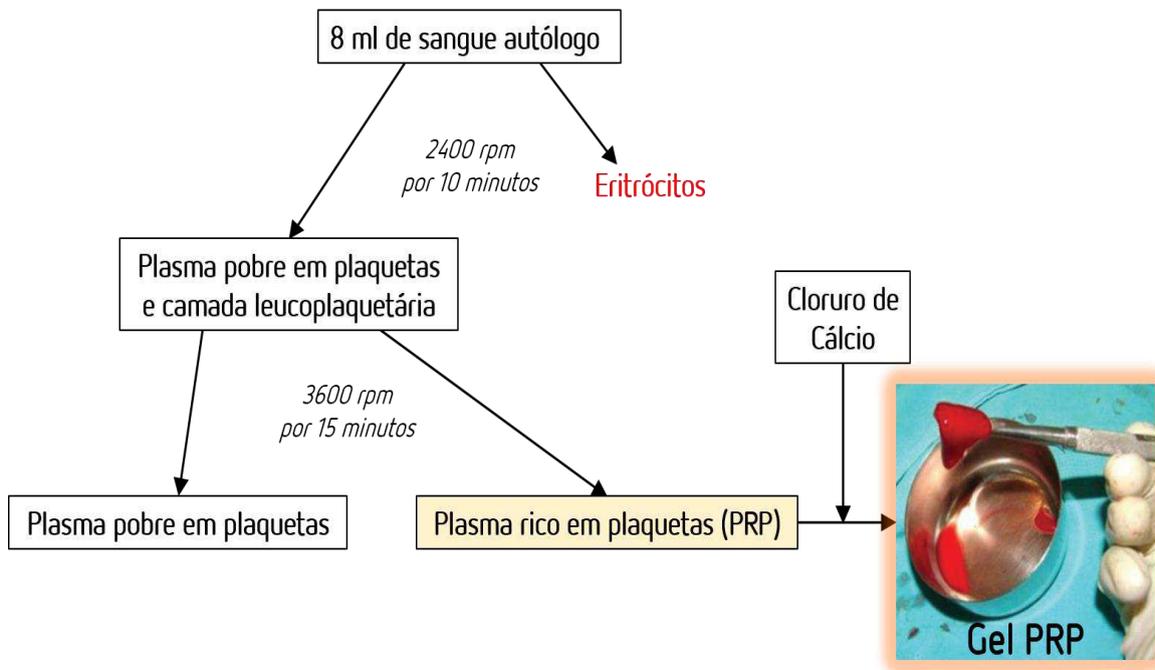
47. Dominiak M, Lysiak-Drwal K, Gedrange T, Zietek M, Gerber H. Efficacy of healing process of bone defects after apicectomy: results after 6 and 12 months. *J Physiol Pharmacol.* 2009; 60 Suppl 8:51-5. https://www.researchgate.net/profile/Marzena_Dominiak/publication/51443119_Efficacy_of_healing_process_of_bone_defects_after_apicectomy_results_after_6_and_12_months/links/54e912a00cf27a6de10fe701.pdf
48. Vivek GK, Sripathi Rao BH. Potential for osseous regeneration of platelet rich plasma: a comparative study in mandibular third molar sockets. *Journal of Maxillofacial & Oral Surgery.* 2009; 8(4): 308-311. doi: 10.1007/s12663-009-0075-y. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3454099/>
49. Gawande PD, Halli R. Efficacy of platelet rich plasma in bone regeneration after surgical removal of impacted bilateral mandibular third molars: pilot study. *Journal of Maxillofacial & Oral Surgery.* 2009; 8(4):301-307. doi: 10.1007/s12663-009-0074-z. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3454101/>
50. Aloy-Prósper A, García-Mira B, Larrazabal-Morón C, Peñarrocha-Diago M. Distal probing depth and attachment level of lower second molars following surgical extraction of lower third molars: a literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15(5): e755-9. http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv15_i5_p755.pdf
51. Arenaz-Búa J, Luaces-Rey R, Sironvalle-Soliva S, Otero-Rico A, Charro-Huerga E, Patiño-Seijas B, et al. A comparative study of platelet-rich plasma, hydroxyapatite, demineralized bone matrix and autologous bone to promote bone regeneration after mandibular impacted third molar extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15(3): e483-9. http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv15_i3_p483.pdf
52. Van Hout WMMT, Mink van der Molen AB, Breugem CC, Koole R, Van Cann EM. Reconstruction of the alveolar cleft: can growth factor-aided tissue engineering replace autologous bone grafting? A literature review and systematic review of results obtained with bone morphogenetic protein-2. *Clinical Oral*

- Investigations. 2011;15(3):297-303. doi:10.1007/s00784-011-0547-6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3089722/>
53. Singh A, Kohli M, Gupta N. Platelet Rich Fibrin: A Novel Approach for Osseous Regeneration. *Journal of Maxillofacial & Oral Surgery*. 2012;11(4):430-434. doi:10.1007/s12663-012-0351-0.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3485469/>
54. Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of Localized Osteitis in Mandibular Third-Molar Sites Using Platelet-Rich Fibrin. *International Journal of Dentistry*. 2013; 2013:875380. doi:10.1155/2013/875380.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3638712/>
55. Kaul RP, Godhi SS, Singh A. Autologous Platelet Rich Plasma After Third Molar Surgery: A Comparative Study. *Journal of Maxillofacial & Oral Surgery*. 2012;11(2):200-205. doi:10.1007/s12663-011-0311-0.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3386415/>
56. Kaur P, Anisha M. Efficacy of Platelet Rich Plasma and Hydroxyapatite Crystals in Bone Regeneration After Surgical Removal of Mandibular Third Molars. *Journal of Maxillofacial & Oral Surgery*. 2013; 12(1):51-59. doi: 10.1007/s12663-012-0382-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589510/>
57. Girish Rao S, Bhat P, Nagesh KS, et al. Bone Regeneration in Extraction Sockets with Autologous Platelet Rich Fibrin Gel. *Journal of Maxillofacial & Oral Surgery*. 2013; 12(1): 11-16. doi:10.1007/s12663-012-0370-x.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589514/>
58. Barona-Dorado C, González-Regueiro I, Martín-Ares M, Arias-Irimia O, Martínez-González JM. Efficacy of platelet-rich plasma applied to post-extraction retained lower third molar alveoli. A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2014; 19(2):e142-e148. doi:10.4317/medoral.19444.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4015052/>

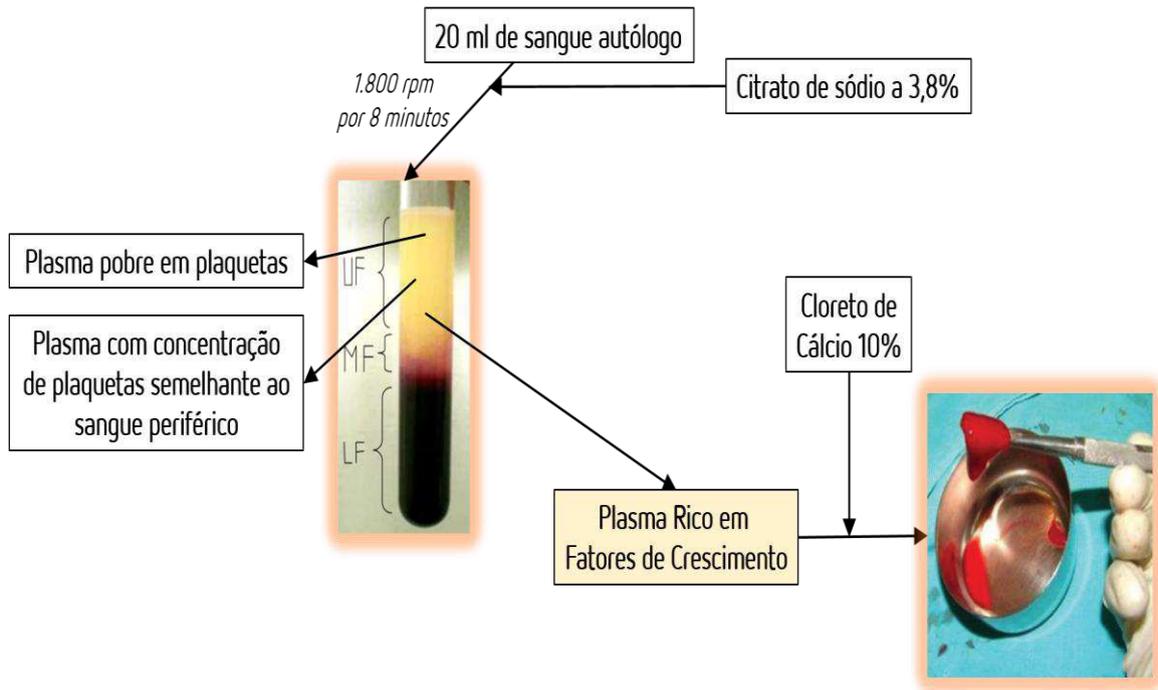
59. Nathani DB, Sequeira J, Rao BHS. Comparison of platelet rich plasma and synthetic graft material for bone regeneration after third molar extraction. *Annals of Maxillofacial Surgery*. 2015; 5(2): 213-218. doi: 10.4103/2231-0746.175762. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4772563/>
60. Ozgul O, Senses F, Er N, et al. Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: Randomized multicenter split-mouth clinical trial. *Head & Face Medicine*. 2015; 11:37. doi:10.1186/s13005-015-0094-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4660809/>
61. Dutta SR, Singh P, Passi D, Patter P. Mandibular Third Molar Extraction Wound Healing With and Without Platelet Rich Plasma: A Comparative Prospective Study. *Journal of Maxillofacial & Oral Surgery*. 2015; 14(3):808-815. doi:10.1007/s12663-014-0738-1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511884/>
62. Yelamali T, Saikrishna D. Role of Platelet Rich Fibrin and Platelet Rich Plasma in Wound Healing of Extracted Third Molar Sockets: A Comparative Study. *Journal of Maxillofacial & Oral Surgery*. 2015; 14(2): 410-416. doi: 10.1007/s12663-014-0638-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444657/>
63. Baslarli O, Tumer C, Ugur O, Vatankulu B. Evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2015; 20(1): e111-e116. doi:10.4317/medoral.19999. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4320413/>
64. Dutta SR, Passi D, Singh P, Sharma S, Singh M, Srivastava D. A randomized comparative prospective study of platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and hydroxyapatite as a graft material for mandibular third molar extraction socket healing. *National Journal of Maxillofacial Surgery*. 2016;7(1):45-51. doi:10.4103/0975-5950.196124. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5242074/>
65. Doiphode AM, Hegde P, Mahindra U, Santhosh Kumar SM, Tenglikar PD, Tripathi V. Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in

- alveolar defects after removal of impacted bilateral mandibular third molars. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2016;6(Suppl 1):S47-S52. doi:10.4103/2231-0762.181167. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4863483/>
66. Gandevivala A, Sangle A, Shah D, et al. Autologous Platelet-rich Plasma after Third Molar Surgery. *Annals of Maxillofacial Surgery*. 2017; 7(2):245-249. doi:10.4103/ams.ams_108_16. A, Sangle A, Shah D, Tejnani A, Sayyed A, Khutwad G, Patel AA. Autologous Platelet-rich Plasma after Third Molar Surgery. *Annals of Maxillofacial Surgery*. 2017; 7(2): 245-249. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5717902/>
67. Gülşen U, Şentürk MF. Effect of platelet rich fibrin on edema and pain following third molar surgery: a split mouth control study. *BMC Oral Health*. 2017; 17:79. doi: 10.1186/s12903-017-0371-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404677/>
68. Agrawal AA. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World Journal of Clinical Cases*. 2017;5(5):159-171. doi:10.12998/wjcc.v5.i5.159. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434315/>
69. Hou X, Yuan J, Aisaiti A, Liu Y, Zhao J. The effect of platelet-rich plasma on clinical outcomes of the surgical treatment of periodontal intrabony defects: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2016;16:71. doi:10.1186/s12903-016-0261-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4987973/>
70. Fierro-Serna VM, Martínez Rider R, Hidalgo Hurtado JA, Toranzo Fernández JM, Pozos-Guillén AJ. Colocación de plasma rico en factores de crecimiento postextracción de terceros molares inferiores: reporte de un caso. *Revista odontológica mexicana*. 2011; 15(2): 109-114.

8. ANEXOS

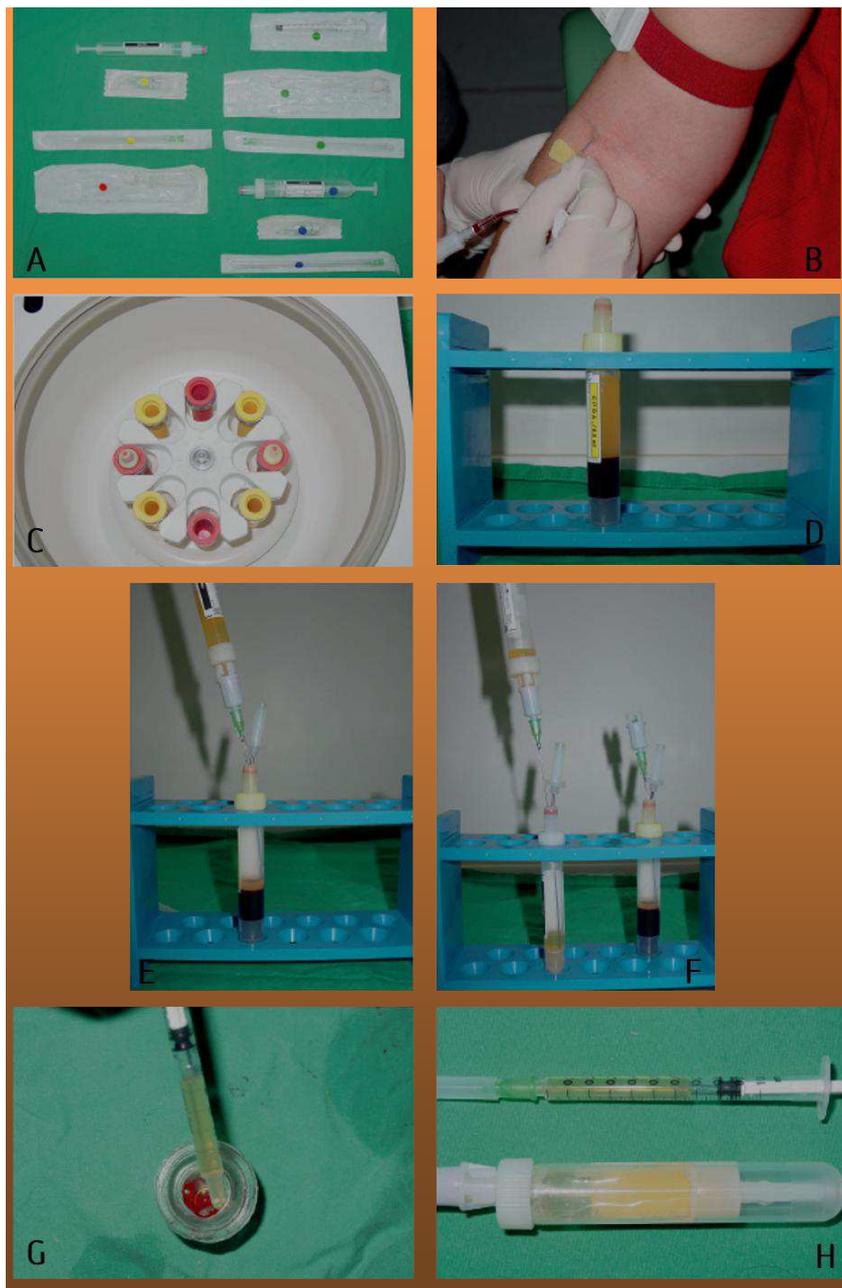


Anexo 1: De acordo com o protocolo convencional de duas centrifugações, após a extração do sangue do paciente, é realizado um primeiro processo de centrifugação, que permite separar a amostra de sangue em três partes: um sedimento inferior avermelhado correspondente ao acúmulo de hemácias; uma parte intermediária constituída por leucócitos e uma alta concentração de plaquetas; e na parte superior um sobrenadante amarelado correspondente ao plasma com baixo teor de plaquetas. Posteriormente, as duas camadas mais superficiais são extraídas e o sedimento eritrocitário é descartado, para então realizar uma segunda centrifugação. A segunda centrifugação tem o objetivo de separar os leucócitos das plaquetas. As plaquetas, submersas no plasma, formam assim uma camada densa, que é Plasma Rico em Plaquetas ou PRP. Para obter o gel de PRP, o citrato de cálcio é normalmente adicionado como ativador^{9,53,59}

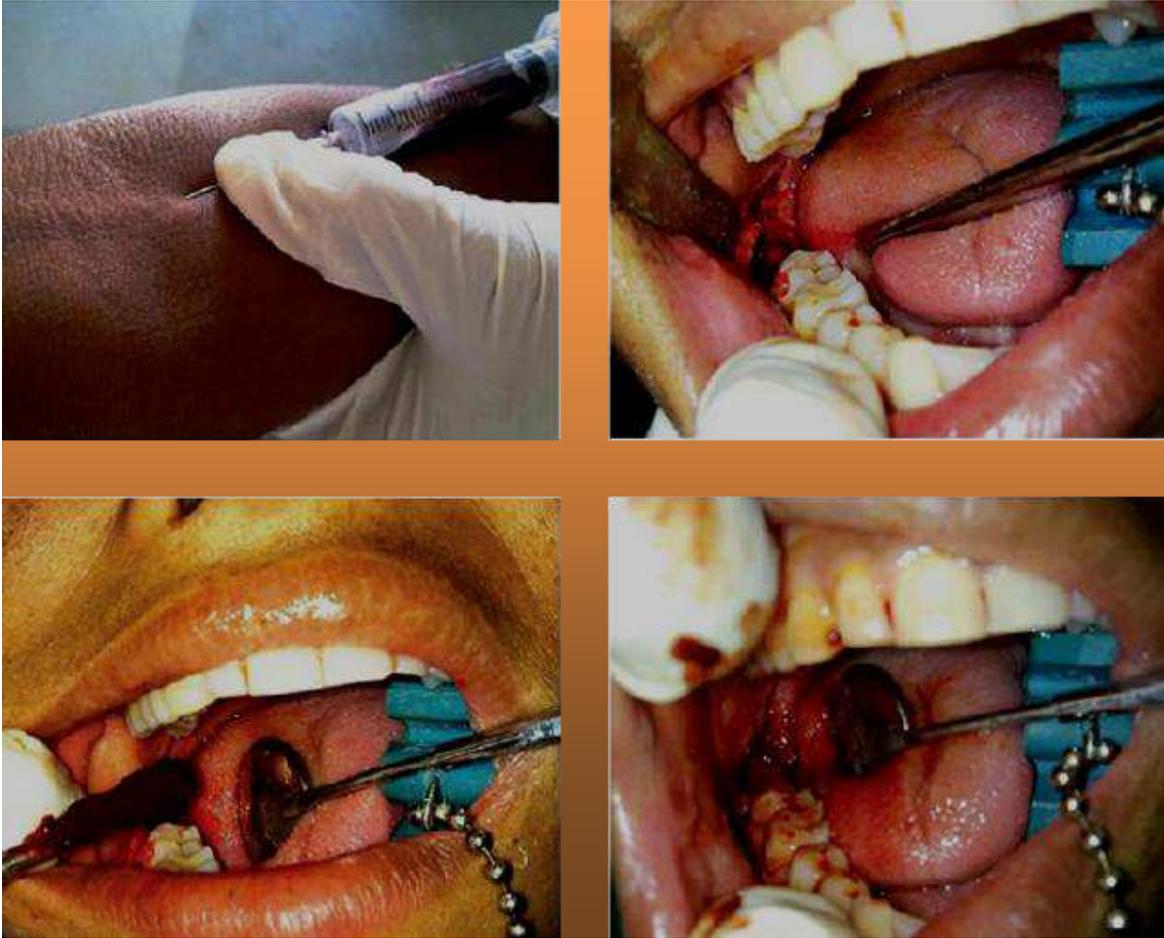


Anexo 2: Protocolo (plasma rico em fatores de crescimento).

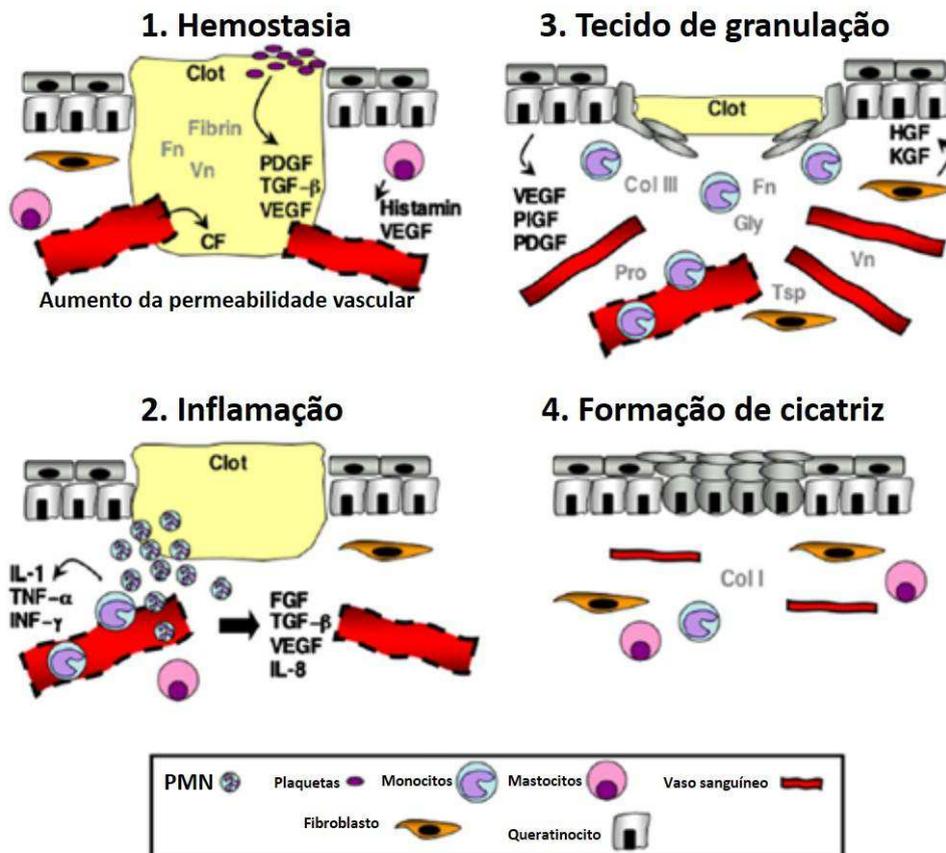
Pouco antes do procedimento cirúrgico, a quantidade necessária de sangue é atraída para o paciente (20 cc) para obter plasma rico em fatores de crescimento. De acordo com o protocolo o sangue do paciente é vertido em tubos estéreis (vacutainer) com o anticoagulante citrato de sódio a 3,8%; Subsequentemente, o plasma é centrifugado a 1800 rpm durante 8 minutos, . O plasma obtido é separado em frações por pipetagem meticulosa, evitando criar turbulência e misturar nas três frações. Os primeiros 500 μL correspondem ao plasma pobre em plaquetas; os próximos 500 μL de plasma têm um número semelhante ao do sangue periférico; e a fração de plasma mais rica em plaquetas e fatores de crescimento são 500 μL imediatamente acima da série vermelha. Após a pipetagem, a formação de um coágulo é induzida pela adição de 10% de cloreto de cálcio, permitindo agir por aproximadamente 5 a 8 minutos⁷⁰



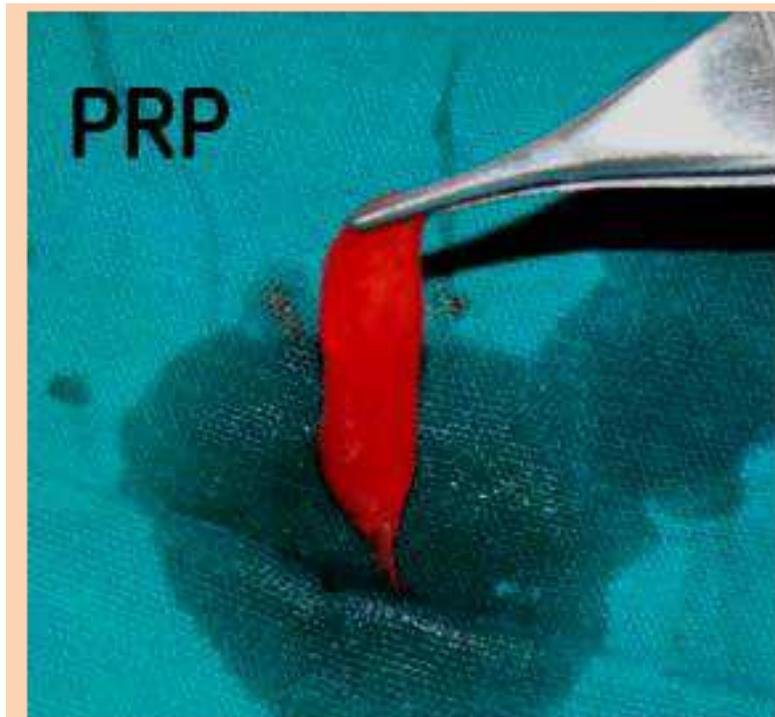
Anexo 3: A) Kit de plasma rico em plaquetas codificado por cores. B) O sangue do paciente é retirado no consultório odontológico. C) O tubo é centrifugado a 2400 rpm por 10 minutos. Uma segunda centrifugação é realizada a 3600 rpm por 15 minutos. D) Após a centrifugação inicial, os eritrócitos se acumulam no fundo do tubo. E) O sobrenadante é removido por meio de uma cânula longa. F) Após a segunda centrifugação, o plasma rico em plaquetas é removido por uma cânula longa. G) Plasma rico em plaquetas (na seringa) e plasma pobre em plaquetas (no tubo de centrifugação). Este último pode ser usado para cobrir a área cirúrgica. H) O plasma rico em plaquetas é misturado com cloreto de cálcio e trombina para iniciar a cascata de coagulação e esta mistura é então transferida para o defeito⁹



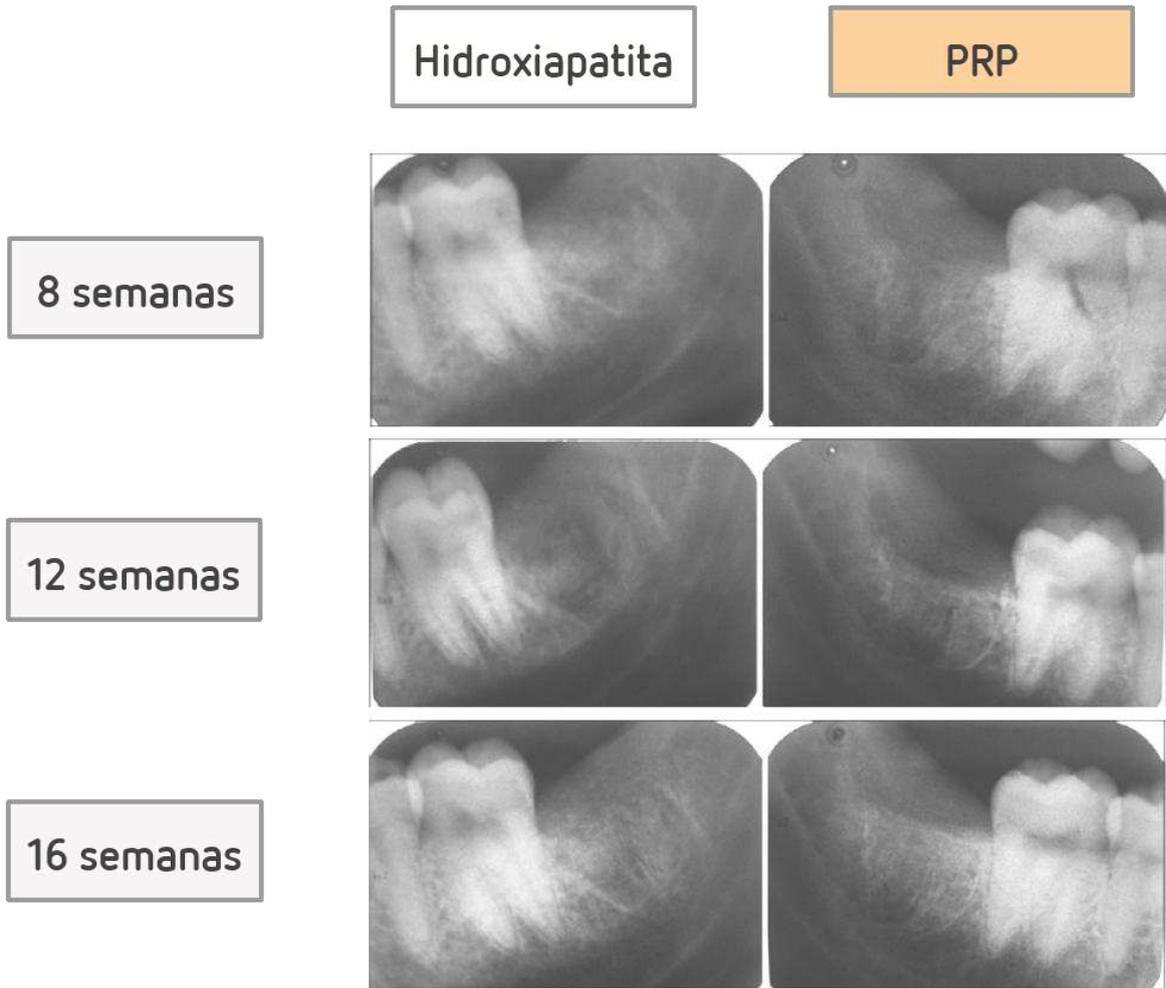
Anexo 4: Imagens representativas mostrando os períodos pré, intra e pós-operatório de extração cirúrgica do terceiro molar inferior com enxerto de PRP⁶⁴



Anexo 5: Modelo de diferentes fases do reparo de feridas e seu impacto na angiogênese. A hemostasia é causada pelo vazamento de constituintes sanguíneos e fatores vasocativos no local da ferida. O aumento da permeabilidade vascular contribui para o vazamento de constituintes do sangue para o ambiente da ferida. O plugue hemostático consiste em plaquetas e moléculas de ECM (Fn, fibronectina; Vn, vitronectina), que facilitam a invasão e migração de células endoteliais. O influxo de PMNs e MF caracteriza a fase inflamatória do reparo; diferentes subconjuntos de leucócitos liberam fatores de crescimento angiogênico e citocinas pró-inflamatórias, que controlam o recrutamento de células inflamatórias e endoteliais para o local da ferida. Durante a formação do tecido de granulação, a MF ativada, as células endoteliais e os fibroblastos formam uma unidade funcional essencial para o crescimento eficiente dos vasos sanguíneos. Os fibroblastos depositam uma complexa matriz provisória da ferida constituída por glicosaminoglicanos (Gly), proteoglicanos (Pro), colágeno III (Col III), trombospondina (Tsp), Fn e Vn, que promovem a formação do tubo endotelial e o crescimento dos vasos. A transformação do tecido de granulação em tecido cicatricial é caracterizada pela regressão dos capilares e diferenciação dos vasos sanguíneos recém-formados em estruturas vasculares maduras. Este processo está associado à diminuição da inflamação, presença de miofibroblastos e substituição da matriz provisória da ferida em matriz colagenosa (FC, fatores de coagulação) ¹⁴



Anexo 6: amostras de PRP e PRF⁶²



Anexo 7: Demonstração da evolução radiológica da regeneração do tecido ósseo após a extração dos terceiros molares inferiores, comparando a técnica de aplicação do PRP e hidroxiapatita. Observa-se que a técnica do PRP está associada a uma melhor progressão, obtendo um tecido ósseo mais denso (59).

CAPÍTULO II

1. RELATORIO DOS ESTÁGIOS

O Estágio de Medicina dentária é o período no qual o aluno complementa os conhecimentos teóricos com a prática clínica, tendo como objetivo a preparação para o exercício profissional. O Estágio no Instituto Universitário de Ciências da Saúde do Norte, está dividido em três componentes: Estágio de Clínica Geral Dentária, Estágio Hospitalar e Estágio de Saúde Oral Comunitária.

1.1. Relatório de Atividades Práticas das Disciplinas de Estágio

1.1.1. Estágio em Clínica Hospitalar

O Estágio Hospitalar decorreu no Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa em Penafiel no período compreendido entre Setembro de 2017 e Agosto de 2018, com uma carga total de **120** horas. Foi supervisionado pelo Mestre Rui A. Bezerra, Mestre Paula Malheiro. Este estágio apresenta uma dinâmica que permite ao aluno melhorar a sua qualidade de trabalho e autonomia. Foi também importante interagir com pacientes com limitações cognitivas e/ou motoras, pacientes poli medicados e com patologias de várias especialidades médicas, permitindo correlacionar conceitos teóricos com a prática clínica.

Os atos clínicos realizados neste estágio encontram-se discriminados no anexo- Tabela 1.

1.1.2. Estágio em Clínica Geral Dentária

O Estágio de Clínica Geral Dentária decorreu na Unidade Clínica Nova Saúde, no Instituto Universitário Ciências da Saúde, em Gandra–Paredes.

O estágio compreendeu um total de **180** horas, num período entre Setembro de 2017 a Agosto de 2018 sendo supervisionado pelo Prof. Doutora Filomena Salazar, Prof. Doutora Maria do Pranto, mestre Luís Santos, mestre José Baptista, mestre Paula Malheiro, Prof. Doutora Cristina Coelho.

Permitiu a aplicação prática de conhecimentos teóricos adquiridos ao longo de 5 anos de curso tendo como objetivo proporcionar ao aluno competências médico-dentárias de forma a aprimorar a sua autonomia, profissionalismo e relação com o paciente. Os atos clínicos realizados neste estágio encontram-se discriminados no anexo-Tabela 2.

1.1.3. Estágio em Saúde Oral e Comunitária

No total, o estágio teve a duração de **120** horas sob a supervisão do Prof. Doutor Paulo Rompante.. Numa primeira fase decorreu no Instituto Superior de Ciências da Saúde do Norte, as tarefas desenrolam-se tendo por base o Programa Nacional de Promoção de Saúde Oral (PNPSO) da Direcção Geral da Saúde (DGS), Ministério da Saúde de Portugal Continental. Primeiramente o aluno deve começar por elaborar um plano de atividades e neste expor a promoção para a saúde oral, a motivação e a prevenção das doenças orais em cada dos grupos incluídos no PNPSO: adultos, grávidas, séniores, HIV + e indivíduos com Síndrome da Imuno-Deficiência Adquirida (SIDA), crianças 0-5 anos, crianças 6-7 anos, crianças 8-9 anos e adolescentes.. Numa segunda fase foi implementado na Escola Básica Susão de Valongo tendo como base o Programa Nacional de Promoção e Saúde Oral. Fizeram parte deste estágio o levantamento de dados epidemiológicos recorrendo a inquéritos fornecidos pela OMS, apresentações em PowerPoint sobre a saúde oral, jogos didáticos e a realização de uma atividade prática de escovagem dentária para os alunos. Todas as atividades tiveram o objetivo a promoção e manutenção da saúde oral

A aprendizagem retirada deste estágio é o trabalho em equipa e o acento da minha formação pessoal e académica.

2. ANEXOS

Tabela 1. Frequência dos atos médico-dentários no Estágio em Clínica Hospitalar –Total (n. =117)

ATO CLÍNICO	OPERADOR	ASSISTENTE	TOTAL
Dentisteria	44	5	49
Exodontia	29	7	36
Destartarização	17	5	22
Endodontia	6	-	6
Triagem	3	1	4
Total	99	18	117

Tabela 2. Frequência dos atos médico-dentários no Estágio de Clínica Geral Dentária –Total (n. = 36)

ATO CLÍNICO	OPERADOR	ASSISTENTE	TOTAL
Dentisteria	9	2	11
Exodontia	10	2	12
Destartarização	1	-	1
Endodontia	1	-	1
Triagem	4	-	4
Reabilitação Oral	3	3	6
Outras	1	-	1
Total	29	7	36

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A assimilação dos 3 estágios permitiu um crescimento a nível pessoal e profissional, pela diversidade e multidisciplinariedade de situações vividas. Forneceu bases fundamentais à prática clínica, tornando-me um profissional mais eficiente, confiante e apto.