FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE
Especialização em Implantodontia

Rafaela Martins Santos

L-PRF EM IMPLANTODONTIA:
Revisão da literatura

Goiânia
2021

Rafaela Martins Santos

L-PRF EM IMPLANTODONTIA:

Revisão da literatura

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Orientador: Marcus Fernandes dos Santos de Jesus

Área de concentração: Implantodontia

DEDICATÓRIA E AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ter me dado força para enfrentar todas as dificuldades durante todo esse tempo de curso. E dedico aos meus pais que nunca mediram esforços para que meus sonhos fossem realizados e que eu pudesse chegar até aqui. Agradeço aos meus familiares, amigos e ao meu namorado por toda a paciência e companherismo. Gratidão aos meus professores do curso por todo conhecimento transmitido. Sem vocês nada disso seria possível.

RESUMO

A Fibrina Rica em Leucócitos e Plaquetas (L-PRF) é um biomaterial autólogo concentrado, oriundo da centrifugação do sangue do paciente, sem acréscimo de coagulante ou quaisquer materiais, contendo plaquetas, leucócitos e diversas proteínas em uma matriz de fibrina. Essa membrana proporciona uma arquitetura fisiológica benéfica no processo de cicatrização. O objetivo do presente trabalho foi revisar a literatura científica, visando avaliar as diferentes abordagens terapêuticas, vantagens, limitações, mudanças de protocolo relacionados ao uso de L-PRF na Implantodontia, com escopo de incrementar na prática clínica dos cirurgiões-dentistas. Para tal, um levantamento bibliográfico em três bases de dados, PubMed, EBSCO, Scielo, foi realizado. Artigos publicados entre 1998 a 2019 foram considerados. Os artigos selecionados relataram os diversos efeitos positivos, tais como performance de cicatrização e regeneração óssea na Implantodontia. A literatura apresentou que a membrana é benéfica em casos de elevação do assoalho do seio maxilar, preservação alveolar, regeneração óssea guiada e peri-implantite, com um baixo custo e elevada taxa de sucesso. Demonstrou-se uma terapia promissora que, entretanto, demanda a existência de mais ensaios clínicos randomizados e estudos longitudinais para proservação dos casos.

Palavras-chave: Fibrina Rica em Plaquetas; Implantação Dentária; Materiais Biocompatíveis.

ABSTRACT

Leukocyte and Platelet Rich Fibrin (L-PRF) is a concentrated autologous biomaterial, derived from the centrifugation of the patient's blood, without the addition of coagulant or any materials, containing platelets, leukocytes and various proteins in a fibrin matrix. This membrane provides a beneficial physiological architecture in the healing process. The objective of the present study was to review the scientific literature, aiming to evaluate the different therapeutic approaches, advantages, limitations, protocol changes related to the use of L-PRF in Implantology, with the aim of increasing the clinical practice of dentists. For this, a bibliographic survey in three databases, PubMed, EBSCO, Scielo, was carried out. Articles published between 1998 to 2019 were considered. The selected articles reported several positive effects, such as healing performance and bone regeneration in Implantology. The literature has shown that the membrane is beneficial in cases of elevation of the maxillary sinus floor, alveolar preservation, guided bone regeneration and peri-implantitis, with a low cost and high success rate. A promising therapy has been demonstrated, which, however, demands the existence of more randomized clinical trials and longitudinal studies for the preservation of cases.

Key-words: Platelet-Rich Fibrin;Dental Implantation; Biocompatible Materials.

1 INTRODUÇÃO

Os concentrados de plaquetas têm sido utilizados há mais de meio século. Incialmente, eram constituídos de plaquetas e fibrinogênio concentrado com polimerização induzida por trombina e cálcio, sendo nominada Plasma Rico em Plaquetas (PRP) (DOHAN et al., 2006; EHRENFEST et al., 2009; SCHÄR et al., 2015; SIMONPIERI et al., 2012). Essa primeira geração de concentrados plaquetários apresentava como desvantagens o elevado custo financeiro, a dependência do operador e o tempo de produção prolongado (DOHAN EHRENFEST et al., 2012; ÖNCÜ et al., 2016). Entretanto, ao decorrer dos anos, os protocolos iniciais passaram por modificações devido a dificuldade de execução da técnica, surgindo, deste modo, os protocolos de Plasma Rico em Fibrina (PRF) (DOHAN et al., 2006), muito mais eficazes graças a biocompatibilidade e facilidade de manuseio, visto que não necessitam da utilização de anticoagulantes ou trombina bovina para obtenção (DOHAN et al., 2006; EHRENFEST et al., 2009; DOHAN EHRENFEST et al., 2012; CASTRO et al., 2017). Após, houve o surgimento da Fibrina Rica em Leucócitos e Plaquetas (L-PRF), pertencente a segunda geração de concentrados de plaquetas (DOHAN EHRENFEST et al., 2012; ÖNCÜ et al., 2016).

O Plasma Rico em Plaquetas é definido como o volume do plasma autólogo que apresenta plaquetas acima do nível basal, o qual comparado a uma fração do plasma centrifugado, obtém até cinco vezes a mais de plaquetas acima do esperado. O papel terapêutico está no processo de cicatrização e no reparo tecidual, através da inflamação, proliferação e remodelação. O PRP pode ser realizado por kits descartáveis com as técnicas “abertas e fechadas”, tendo a necessidade do envolvimento farmacêutico no manejo (ÖNCÜ et al., 2016). Em contrapartida, o Plasma Rico em Fibrina é o concentrado de plaquetas, autólogo em sua totalidade, de fácil manejo, custo reduzido, demonstrando-se eficaz em comparação com os antecessores na obtenção de plaquetas e fatores de liberação de crescimento. A aquisição ocorre através da centrifugação do sangue, sem o uso de nenhum anticoagulante no tubo de coleta, resultando em três camadas: glóbulos vermelhos (parte inferior), plasma (pobre em plaquetas na parte superior) e o PRF no meio (SHAH et al., 2017).

A utilização do L-PRF na odontologia abrange diversas áreas, em virtude das taxas de sucesso, elevação e preservação do alvéolo. O emprego dá-se em aplicações de enxerto, incluindo regeneração de tecido guiado em defeitos intraósseos e envolvimento de furca grau II, regeneração de óssea guiada em casos de preservação, aumento de alvéolo em lesões endodônticas-periodontais combinadas, aumento de tecido duro e mole ao redor dos implantes, a fim de adicioná-lo a enxertos ósseos, aumentando o volume e (KARIMI et al., 2019). No campo da medicina, o L-PRF tem a função de regeneração dos tecidos e cicatrização de feridas, como úlcera de pé em pacientes diabéticos, úlcera venosa da perna, úlcera de pressão ou feridas complexas (KARIMI et al., 2019; PINTO et al., 2018). Outras especialidades médicas, como a dermatologia, utiliza o concentrado, combinando com ácido hialurônico, sendo empregadas em cirurgias plásticas (KARIMI et al., 2019).

Na literatura, diversas variações do L-PRF estão sendo retratadas. As mesmas são provenientes de vários protocolos de aquisição, modificando velocidade da centrifugação e tempo. Cada protocolo gera distintas consistências e concentrações das células e, por conseguinte, distintos mecanismos biológicos. Assim sendo, nomeações diferentes foram estabelecidas. O P-PRF, Fibrina Rica em Plaquetas Puras possui duas etapas de centrifugação originando um menor número de leucócitos disponíveis (SHAH et al., 2017; KUMAR et al., 2013). Ghanaati *et al*. (2014) elaboraram a A-PRF, Fibrina Rica em Plaquetas Avançadas, utilizando uma centrifugação de 1500rpm por 14 minutos, gerando baixa densidade de fibrina e coágulos menores. Essa membrana também se desfaz de maneira integral entre os três primeiros dias, não possibilitando a liberação das moléculas presentes na resposta regenerativas (DOHAN EHRENFEST et al., 2018). Já Mourão *et al*. (2015) formularam a I-PRF, Fibrina Rica em Plaquetas Injetáveis, obtidas com uma centrifugação de 3300rpm em dois minutos, desassociando somente os componentes sanguíneos e, a camada de líquido presente na parte superior do tubo é utilizada a fim de ajuntar as partículas dos insumos de enxerto, concedendo um aspecto mais consistente.

Na implantodontia, o L-PRF tem mostrado que os alvéolos que recebem o concentrado apresentam resposta positiva em relação ao aumento da regeneração óssea, bem como na aceleração da osseointegração dos

implantes dentários (DING et al., 2019). Além disso, há vantagens relacionadas a preservação do osso alveolar e implantes imediatos (STRAUSS et al., 2018), levantamento do seio maxilar (XUAN et al., 2014), peri-implantite (SHAH et al., 2017) regeneração de tecidos moles (TEMMERMAN et al., 2018) e aumento do rebordo alveolar, associado ao uso de osso bovino e tela de titânio (CORTELLINI et al., 2018).

Deste modo, o objetivo do presente trabalho foi revisar a literatura científica, visando avaliar as diferentes abordagens terapêuticas com uso de Fibrina Rica em Leucócitos e Plaquetas (L-PRF) na Implantodontia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Processo de Obtenção do L-PRF

Inicialmente, coleta-se o sangue do paciente antes do procedimento. O material é processado sem adição de anticoagulante em um tubo de 10mL em uma centrífuga. O processo de obtenção preliminar do L-PRF é fundamentado na velocidade de centrifugação a 3000 rotações por minuto (rpm) dentro de um período de tempo de 10 minutos, o qual, ao passar dos anos, está sendo alterado por um protocolo que ocasiona membranas mais resistentes e ordenadas, de 2700 rpm por 12 minutos. A ausência de adição de anticoagulante resulta em uma rápida ativação, com as plaquetas do sangue contra as paredes do tubo, provocando o início da cascata da coagulação. Previamente a trombina se converter em fibrina, o fibrinogênio encontra-se na parte superior do tubo. Após, há a obtenção do coágulo de fibrina na parte intermediária do tubo, situada entre o plasma acelular (superior) e os glóbulos vermelhos (inferior) (DOHAN et al., 2006; AGRAWAL, 2017).

O L-PRF se assemelha a um gel autólogo de fibrina, portador de características cicatriciais. A finalidade de sua obtenção é concentrar plaquetas e desprender citocinas no coágulo de fibrina (MARX et al., 1998; DOHAN et al., 2003). Todas as reações do processo de coagulação geram o fibrinogênio, uma proteína solúvel, o qual se transmuta pela ação da trombina em fibrina insolúvel, ao mesmo tempo que a fibrina polimerizada compõe a matriz cicatricial primitiva da ferida local (CLARK, 2001; HINSBERGH et al., 2001). A fibrina é, então, a ativação do fibrinogênio, molécula plasmática. É uma molécula existente ricamente nas plaquetas e no plasma, atuando no processo de agregação plaquetária no decorrer da hemóstase. A mesma possui a habilidade de estabelecer um aglomerado de plaquetas, organizando um bloqueio das injúrias vasculares no processo de coagulação (CLARK, 2001; MOSESSON et al., 2001).

Deste modo, gera-se um aglomerado de fibrina em três dimensões e homogêneo, superiores aos coágulos naturais (DOHAN et al., 2006). Ademais, há a elevação de citocinas intrínsecas nas malhas da fibrina. Isso

gera um acréscimo na longevidade das citocinas, as quais sofrem o efeito em longo prazo, estando disponíveis somente durante a remodelação inicial da matriz cicatricial. Logo, as citocinas ficam disponíveis no período em que há o início da remodelação da matricial, o momento exato no qual elas necessitam de promover a reconstrução da área afetada (CLARK, 2001).

A aquisição do material sanguíneo para obtenção dos concentrados plaquetários foi pauta de discussão, pois os cirurgiões-dentistas não estavam autorizados a efetuar a coleta para determinada finalidade. Mas, no ano de 2015, o Conselho Federal de Odontologia (CFO) lançou a resolução número 158, regulamentando, no artigo 1, o uso de agregados plaquetários autólogos, com escopo de utilização unicamente autóloga, não transfusional, concedendo a classe odontológica esse direito, somente quando constatada a capacitação para tal (CFO, 2021).

2.2 Uso do PRF em Cirurgias de Elevação do Assoalho do Seio Maxilar

O procedimento de elevação do assoalho do seio maxilar constitui-se em uma técnica para aumento da quantidade vertical de osso na região posterior da maxila, a qual, frequentemente, possui altura óssea restrita. A utilização de osso autógeno é classificada como o padrão referência nesse processo pelas propriedades osteocondutivas e osteoindutivas. Mas, devido a morbidade na região doadora, há o acréscimo contínuo de estudos, explorando os demais tipos de biomateriais (TAJIMA et al., 2013).

Hatano *et al*. (2007) e Lundgren *et al*. (2008) propuseram que a utilização de osso na cirurgia de elevação do seio não é totalmente indispensável, sendo que há um reparo ósseo através do próprio coágulo sanguíneo. Sendo assim, o implante é inserido após a elevação, performando-se como tendas e, o *gap* existente entre o implante e a membrana é ocupado pelo coágulo sanguíneo, viabilizando uma regeneração óssea guiada. Visto que, nem sempre um coágulo é estabilizado na região, lança-se mão de alternativas, oriundas do sangue, como o L-PRF e concentrados plaquetários.

O L-PRF atua como um coágulo sanguíneo potencializado, sendo um forte auxiliar no procedimento cirúrgico de elevação do seio maxilar, otimizando a regeneração do óssea entre o implante e osso (MAZOR et al., 2009). Ao ser incorporado a materiais biocompatíveis, como osso particulado, há uma capacidade maior de ganho ósseo, quando comparado com a não adição. Uma vez que é um material autógeno, sem gastos exorbitantes e de manejo simples, a incorporação dá-se em vários tipos de técnicas, tal como acessos alveolares com osteótomos e osteotomias laterais, preservando a membrana do seio no trans-operatório, mantendo elevada e favorecendo a formação de osso (KANAYAMA et al., 2016).

Em casos do L-PRF como biomaterial solo, uma melhor eficácia, com maiores ganhos está na instalação concomitante de vários implantes, os quais atuam como “parafusos tipo tendas”, sustentando a membrana sinusal, etapa essencial para o êxito (XUAN et al., 2014; TAJIMA et al., 2013; SIMONPIERI et al, 2011; JANG et al., 2010). No momento em que existe acréscimo de material osteocondutor, tal qual Sticky bone, acontece a liberação em maior quantidade dos fatores de crescimento, principalmente na primeira semana, ocasionando um melhor impulsionamento da osteogênese do biomaterial. Outrossim, gera uma dissipação menor do material e, consequentemente, menor quantidade de biomaterial na elevação e instalação dos implantes (XUAN et al., 2014; JANG et al., 2010).

Um adendo muito importante na instalação de implantes da região posterior da maxila é a chance de perfuração da membrana do seio, possibilitando a existência de complicações pós-operatórias, mas não necessariamente no sucesso da terapia implantar a longo prazo. As membranas de L-PRF atuam como adjuvantes a fim de reduzir essa intercorrência, bem como no reparo devido a alta biocompatibilidade, espessura propícia para recobrimento da região e período de reabsorção entre 10 e 14 dias (KANAYAMA et al., 2016; TOFFLER et al., 2010; ALI et al., 2015; CANELLAS et al., 2017).

2.3 Uso do L-PRF na Preservação Alveolar

O escopo da preservação alveolar é proteger os tecidos duros e moles posteriormente ao processo de extração dentária, a fim de otimizar a instalação de implantes em posição propícia, potencializando as reabilitações bucais (STRAUSS et al., 2018). O L-PRF possui benefícios na manipulação do alvéolo após exodontias, reduzindo o processo de reabsorção fisiológica de maneira prognosticável e garantida (AGRAWAL, 2017).

Os protocolos padronizados para instalação de implantes estão voltados para um tratamento mais perdurável, objetivando obedecer ao período necessário para osseointegração. Deste modo, com o passar dos anos, implantes de carga imediata se destacam, pois o acréscimo de biomaterial nas áreas de defeito ósseo conduz a um crescimento da área de contato entre osso e implante, beneficiando a osseointegração. Fisiologicamente, a conservação do coágulo na região tem a capacidade de ocupar os espaços vazios, mas há possibilidade de uma reabsorção mais intensa, gerando prejuízos estéticos, em especial, nas áreas com espaços maiores que dois milímetros (ŞIMŞEK et al., 2016).

As vantagens da utilização de um protocolo imediato estão na preservação do contorno papilar, manutenção mais adequada dos tecidos peri-implantares, cicatrização eficaz de tecidos moles e menor reabsorção óssea ao decorrer dos anos, aprimorando quesitos estéticos e funcionais (MARRELLI; TATULLO., 2013).

O L-PRF é um material auspicioso para ganho de rebordo alveolar durante a instalação de implantes de carga imediata, mas, é estritamente necessário que haja uma adequada estabilidade primária. Embora esse material reduza a reabsorção óssea após extrações, quando utilizado solo ou com acréscimo de outros matérias biocompatíveis, em casos de qualidade óssea deficiente, um processo de preservação óssea alveolar concomitantemente com o protocolo convencional de instalação implantar necessita de apreciação (CANELLAS et al., 2017; DIANA et al., 2018).

Dentre os benefícios da utilização do L-PRF nesses casos encontra-se o a restauração de defeitos peri-implantares (LEE et al., 2012). Ding *et al*. (2019) utilizaram L-PFR incorporado com células mesenquimais oriundas de adipócitos em três pacientes com osteorradionecrose reabilitados com implantes. Exames tomográficos, histológicos e biomecânicos demostraram que houve formação de nervos, ossos, pele e vasos, havendo reparo próximo da totalidade no contato osso e implante, sendo uma nova e viável abordagem paradigmática. Tais achados ratificam o L-PRF como colaborador fundamental em implantes imediatos, reduzindo os custos na utilização de biomateriais. Mas as pesquisas relacionadas a avaliação dos eventos biológicos provenientes do L-PRF são limitadas a defeitos ósseos corticais e outros e maiores tipos de reparos ainda perduram de modo discutível (LEE, et al., 2012; FAOT et al., 2017).

2.4 Uso do L-PRF na Regeneração Óssea Guiada

A Regeneração Óssea Guiada (ROG) tem a capacidade de ser empregada em diversas situações clínicas, com objetivo de proteger o sítio cirúrgico, retirando as células de tecido mole, proporcionando, assim, regeneração óssea. O procedimento mais realizado na ROG é por meio de enxertos, visto que não é comum realizar esse tipo de regeneração posteriormente a extrações dentárias, posicionando barreiras de membranas. A ROG frequentemente sucede lesões com histórico de altos índices de reabsorção. Assim sendo, em geral, é aplicada com materiais para enxerto ósseo, pois o osso possui crescimento lento, fazendo com que os fibroblastos e células preencham o espaço vazio com mais eficiência, arquitetando um tecido mole mais agilmente que o crescimento ósseo. A principal finalidade desse tipo de regeneração é a criação de barreiras de membrana, dificultando que células inoportunas atinjam o espaço ocupado pelo coágulo (SCHWARZ et al., 2012).

O processo de cicatrização conseguinte a extração dentária demora 60 dias, começando pelo desenvolvimento do coágulo de sangue e, após, revestimento por tecido conjuntivo. Em situações ideais, há a preservação

alveolar e o reparo do volume, mas sem a ROG, torna-se fatal a reabsorção da crista alveolar, causando modificações na dimensão do alvéolo, com perda de 40 a 50% de espessura óssea e de 1,5 a 2mm de altura no intervalo de seis meses e um ano. O pico da reabsorção acontece nos primeiros três meses, com um índice de perda de 11% em 5 anos (LIU; KERNS, 2014).

Após a realização do enxerto e formação da barreira da membrana, há a ocupação do coágulo, sustentando as células de fatores de crescimento, como citocinas (interleucina 8 – IL8) e plaquetas. Ocorre também a absorção do coágulo e produção de tecido de granulação, abastado de capilares sanguíneos, iniciando o processo de angiogênese. Os capilares carregam as células osteogênicas, as quais depositam matriz osteóide, gerando progressivamente osso lamelar e osso compacto cortical (SCHWARZ et al., 2012).

O L-PRF possui a capacidade de regeneração óssea, consistindo em uma alternativa completamente reabsorvível, consistente, moldável e passível de sutura, o qual desprende elevados índices de plaquetas e células no período de 28 dias, favorecendo a angiogênese (CHOUKRON; MIRON et al., 2017).

O aumento do rebordo alveolar é empregado a fim de reparar as deficiências alveolares previamente a instalação dos implantes. Blocos ósseos autógenos são comumente utilizados nos protocolos para reestabelecimento de rebordo alveolar atrófico, mas gera uma elevação da morbidade pelo local cirúrgico concessor, com chances de intercorrências após o procedimento, tal qual a reabsorção do enxerto (CORTELLINI et al., 2018).

A utilização da ROG almejando uma futura instalação de implantes possui resultados confiáveis para o aumento ósseo. O PRF em estado líquido (i-PRF) vem sendo aplicado na apresentação do sticky bone para agrupar o enxerto ósseo particulado (MOURAO et al., 2015). Em casos que requerem aumento vertical, as membranas fortalecidas com titânio, conjuntamente com L-PRF, demonstraram produção de osso após oito semanas. Também há a viabilidade da utilização do sticky bone (PRF adicionado a partículas de osso bovino) com telas de titânio, proporcionando um aumento do rebordo em três dimensões (AGRAWAL, 2017). Além disso, o sticky bone pode proporcionar

ganho de 4,7mm de osso, sendo eficaz em casos de aumento horizontal (CORTELLINI et al., 2018).

A combinação de L-PRF com enxertos ósseos vem apresentando significativos índices de ganho de osso e, em casos de enxertos autógenos em bloco, reduzem a remodelação do osso enxertado (POTRES et al., 2016; PRIPATNANONT et al., 2017), dado que a taxa de reabsorção de enxertos em bloco pode atingir 50%. Em um ensaio clínico controlado, Moussa *et al.,* (2016) avaliaram clínica e radiograficamente o uso de PRF combinado com enxerto em bloco retirado do osso palatino no grupo teste, enquanto o controle recebia somente o enxerto. O grupo que utilizou a associação obteve menor reabsorção do enxerto. Já o estudo clínico randomizado de Hartlev (2019) demonstrou que não houve ganho ósseo depois de seis meses, tanto em casos com membrana de colágeno reabsorvível (BIOGUIDE®), quanto com L-PRF no protocolo de ROG.

2.5 Uso do L-PRF em Peri-Implantite

O uso do L-PRF está ganhando espaço devido ao fácil manuseio, aplicação, custo baixo e ausência de modificação bioquímica. Em se tratando de defeitos peri-implantares, estudos ainda são considerados como iniciantes, mas por causa dos benefícios já estabelecidos e constituição autóloga do material possui perspectivas considerado como favoráveis (SHAH et al., 2017; PREJA, 2014).

O intuito do uso desta membrana está associado com o caráter biológico e a oportunidade de incrementação em blocos de defeitos mais complexos. O L-PRF possui capacidade de preencher um defeito ósseo relacionado a peri-implantite, seja através da utilização solo ou pela associação com enxerto ósseo (DOHAN EHRENFEST et al., 2018).

Em um ensaio clínico randomizado conduzido por Hamzacebi *et al*. (2015), comparou-se a eficácia da utilização de L-PRF e retalho convencional na peri-implantite. Ao todo, dezenove pacientes com perda óssea foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. O grupo L-PRF foi tratado com *scaffold* de fibrina, enquanto o grupo controle com a técnica cirúrgica

convencional de retalho de acesso. Passados três e seis meses do procedimento cirúrgico, o grupo que utilizou a membrana possuiu um maior decréscimo na profundidade de sondagem e maior obtenção de nível de inserção clínica, quando confrontados com o grupo controle. Ademias, o crescimento de mucosa queratinizada durante os seis meses foi maior no grupo que lançou mão da membrana ($P<0,001$). Deste modo, os autores concluíram que o biomaterial oferece resultados mais satisfatórios que a cirurgia de retalho convencional.

Os defeitos peri-implantares pequenos são passíveis de regeneração somente com o uso a membrana. Mas, defeitos mais complexos, tais quais deiscências ou caráter supra-ósseo, há a necessidade de combinação com enxerto, almejando uma regeneração óssea guiada. A mesma fundamenta-se na habilidade do enxerto ósseo atuar como mantenedor de espaço, bem como as membranas atuarem como matriz que possibilita a organização das células e o surgimento de uma nova vascularização, etapa fundamental para o processo de regeneração (CORTELLINI et al., 2018; HAMZACEBI et al., 2015).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipos de estudos

Ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos prospectivos e retrospectivos, estudos in vitro, série de casos, revisões sistemáticas e meta-análises foram considerados elegíveis para inclusão nesta revisão de literatura.

3.2 Perguntas focadas

Esta revisão concentrou-se na seguinte pergunta: “O uso de L-PRF associado com biomateriais resulta em um melhor resultado do tratamento com implantes?”

Em seguida, as definições de população, intervenção, resultado e desenho do estudo (PICO) foram desenvolvidas com base na pergunta focada da seguinte maneira:

- População: Pacientes tratados com implantes que receberam biomaterial de enxerto associado ou não a L-PRF.
- Intervenção: Uso de L-PRF.
- Comparação: Pacientes que receberam apenas biomaterial com membranas sintética ou de origem animal.
- Resultados: Osseointegração do implante e do enxerto.
- Desenho do estudo: Revisão da literatura.

3.3 Métodos de busca para identificação de estudos

Uma pesquisa bibliográfica foi realizada no PUBMED (via National Library of Medicine), SCIELO e Ebsco (via Dentistry & Oral Sciences Source), através da utilização das seguintes combinações de termos de pesquisa: “Dental implants” AND “Platelet Rich Fibrin” OR “Platelet Rich Plasma” AND “Regenerative Medicines” AND “Bone Grafting” OR “Bone Regeneration” AND “Osseointegration”. Foi realizada uma busca manual em revistas especializadas em implante e cirurgia oral e maxilofacial e as referências bibliográficas dos artigos selecionados nas bases de dados também foram

analisadas em busca de algum trabalho relevante para esta revisão. As estratégias de pesquisa detalhadas estão descritas na tabela 01 e os resultados da busca estão detalhados na tabela 02, 03 e na figura 01.

Tabela 01. Estratégia de busca e critérios de seleção		
Questão Focada (PICO)	• O uso de L-PRF associado com biomateriais resulta em um melhor resultado do tratamento com implantes?	
Estratégia de Busca	População	#1 “Dental implants”
	Intervenção	#2 “Platelet Rich Fibrin” OR “Platelet Rich Plasma” AND “Regenerative Medicines”
	Comparação	#3 “Bone Grafting” OR “Bone Regeneration”
	Resultados	#4 “Osseointegration”
	Combinações de Busca	#1 AND #2
Buscas nas Bases de dados	Linguagem	Inglês, Português e Espanhol
	Base de dados	PubMed, EBSCO, Scielo
	Limitação de Tempo	Sem limite de tempo
Critérios de seleção	Critérios de Inclusão	• Ensaios clínicos randomizados e não randomizados; • Estudos prospectivos e retrospectivos; • Estudos in vitro; • Série de casos; • Revisões sistemáticas e meta-análises.
	Critérios de exclusão	• Relatos de caso; • Trabalhos que não avaliem o uso de biomateriais associados a implantes dentais; • Trabalhos de revisão de literatura.

3.4 Seleção de estudos

Uma revisão preliminar dos títulos e resumos foi realizada para determinar se os artigos atendiam ao objetivo pretendido para o estudo. Os artigos compilados pela combinação de palavras-chave foram inseridos no gerenciador de citações Mendeley e as duplicatas foram removidos. Se o estudo não atendesse aos critérios de inclusão, indicou-se a exclusão. No entanto, se o artigo foi considerado limítrofe pelo revisor e não pôde ser excluído definitivamente com base nas informações obtidas dos títulos e resumos, foram analisados por meio de textos completos.

4 RESULTADOS

4.1 Banco de dados

No geral, a pesquisa bibliográfica identificou um total de 157 artigos, sendo 32 estudos clínicos ou laboratoriais voltados para Implantodontia (Tabela 1). Os 157 artigos foram selecionados através da busca primária, restando 153 artigos após a remoção dos artigos duplicados no gerenciador de citações Mendeley.

Tabela 02. Estratégias de busca no PubMed.

Itens de pesquisa	Artigos Identificado (PubMed)	Artigos selecionados
“Dental implants” AND “Platelet Rich Fibrin”	103	53
“Platelet Rich Plasma” AND “Regenerative Medicines” AND “Bone Grafting”	0	0
“Platelet Rich Plasma” AND “Bone Regeneration” AND “Osseointegration”	54	5

Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos, foram selecionados 83 para análise posterior na revisão integrativa, 23 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão (Figura 1).

4.2 Características do estudo

Dos 32 estudos clínicos ou laboratoriais selecionados, 23 foram com seres humanos, 8 foram em animais (5 coelhos, 2 cachorros e 1 ovelha) e 1 com cultura de células, o L-PRF e seus derivados foram utilizados para osseointegração (5 estudos), regeneração óssea (2 estudos), defeito ósseo (4 estudos), elevação do assoalho do seio maxilar (5 estudos) e preservação e/ou aumento de tecido ósseo e gengival e/ou alveolar (16 estudos).

4.3 Itens de dados e coleta

Os resumos dos artigos incluídos foram preparados e as informações sobre o desenho do estudo, tipo de concentrado sanguíneo, uso clínico e resultado foram organizados na Tabela 2.

4.4 Resultados principais

A osseointegração (ÖNCÜ et al., 2016; DING et al., 2019; DIANA et al., 2018; MEDIKERI et al., 2018; ÖNCÜ; ALAADDINOGLU, 2015; TABRIZI et al., 2017), elevação do assoalho do seio maxilar (XUAN et al., 2014; ,26,30,31,33) preservação e/ou ganho alveolar, de tecidos moles e de osso (TEMMERMAN et al., 2018; MARRELLI; TATULLO, 2013; PRIPATNANONT et al., 2017; MOUSSA et al., 2016; HARTLEV et al., 2019;ANITUA, 1999; ALZAHRANI et al., 2017; TEMMERMAN et al., 2016; THAKKAR et al., 2016; MARENZI et al., 2015; BOORA et al., 2015; HEHN et al., 2016) podem ser aprimoradas com a utilização de L-PRF e seus derivados.

Um defeito ósseo de três paredes pode mostrar uma mais formação de osso novo e reosseointegração, bem como atividade de remodelação óssea mais rápida com o PRF (DING et al., 2019) e maiores reduções médias de profundidade de sondagem e mais ganhos no nível de inserção clínica ao passar dos meses (HAMZACEBI et al., 2015).

Em casos de associação da membrana a partículas Bio-Oss® para aumento ósseo no seio maxilar, a formação óssea nos locais de enxerto é significativamente maior do que quando Tisseel® é usado (XUAN et al., 2014). Com a utilização solo, pode haver ganho em torno de 3,4 mm (TOFFLER et al., 2010).

A utilização de PRF de forma local adjacente ao implante dentário pode impedir reabsorção óssea, auxiliando na estabilidade (ÖNCÜ et al., 2016; DIANA et al., 2018; ÖNCÜ; ALAADDINOGLU, 2015).

Autor (ANO)	Tipo de Estudo	Concentrado Sanguíneo	Uso	Resultado
Alzahrani et al. (2017)	Ensaio clínico	PRF	Preservação alveolar	O uso de PRF acelera a cicatrização do alvéolo após a extração do dente, pelo aumento do preenchimento ósseo e redução da reabsorção da largura do osso alveolar
Anitua (1999)	Ensaio clínico	PRGF	Preservação alveolar	Nenhum efeito negativo foi e encontrado no uso de PRGF. Houve epitelização em 100% dos casos e regeneração óssea de osso maduro em maior quantidade e qualidade
Boora et al. (2015)	Ensaio clínico randomizado	PRF	Cicatrização dos tecidos ósseo e gengival	O PRF pode ser considerado um biomaterial de cicatrização com potencial efeito benéfico no tecido peri-implantar, como um adjuvante terapêutico na colocação de implante de dente único na região anterior da maxila
Cortellini et al. (2018)	Coorte	L-PRF	Regeneração óssea guiada	O L-PRF pode ser uma técnica adequada para aumentar as cristas alveolares deficientes
Diana et al. (2018)	Ensaio clínico randomizado cego	PRF	Osseointegração	Não houve efeito significativo do PRF em implantes imediatos com estabilidade primária adequada
Ding et al. (2019)	Laboratorial in vivo	PRF	Formação de osso e osseointegração	Lâminas de ASC combinadas com PRF autóloga podem ser uma estratégia de engenharia de tecidos promissora para a formação óssea em implantação imediata
Faot et al. (2017)	Laboratorial in vivo	L-PRF	Defeito ósseo	O tratamento com L-PRF não aumentou a regeneração óssea nesses defeitos de tamanho não críticos após 28 dias

Ghanaati et al. (2014)	Ensaio clínico	PRF e A-PRF	Regeneração óssea e de tecidos moles	O A-PRF pode influenciar a regeneração óssea e de tecidos moles, principalmente pela presença de monócitos / macrófagos e seus fatores de crescimento
Hamzacebi et al. (2015)	Ensaio clínico randomizado	PRF	Perda óssea peri-implantar	A aplicação de PRF na perda óssea peri-implantar forneceu melhores resultados clínicos do que a cirurgia de retalho convencional
Hartlev et al. (2019)	Ensaio clínico randomizado	PRF	Aumento do rebordo alveolar	Houve uma quantidade significativamente maior de reabsorção óssea na região dos incisivos e caninos do que na região dos pré-molares da maxila
Hehn et al. (2016)	Ensaio clínico randomizado	PRF	Aumento do tecido gengival e ósseo	O aumento de partes moles com PRF realizado com a técnica de retalho dividido não pode ser recomendado para espessamento de mucosa fina
Jang et al. (2010)	Laboratorial in vivo	PRF	Defeito ósseo peri-implantar	Um defeito peri-implantar pode ser reparado com sucesso pela aplicação do PRF e pó de fibrina de seda
Kanayama et al. (2016)	Coorte prospectiva	PRF	Elevação do assoalho do seio maxilar	O PRF promoveu ganho ósseo endossínico quando usada como material de enxerto na abordagem crestal para elevação do assoalho do seio
Lee et al. (2012)	Laboratorial in vivo	PRF	Defeito peri-implantar	O defeito peri-implantar de 3,0 × 5,0 mm (largura × comprimento) foi reparado com sucesso pela aplicação de PRF sozinho
Marenzi et al. (2015)	Ensaio clínico randomizado boca dividida cego	L-PRF	Cicatrização de tecidos moles	O uso de L-PRF no preenchimento de alvéolos pós-extração pode ser proposto como um procedimento útil para controlar a dor pós-operatória e promover o processo de cicatrização de partes moles, reduzindo os efeitos adversos precoces da inflamação

Marrelli et al. (2013)	Observacional retrospectivo	PRF	Cicatrização dos tecidos ósseo e gengival	Em todos os 127 casos, houve o recobrimento completo dos implantes dentários, com tecidos moles neoformados de espessura variável entre 1 e 3 mm
Medikeri et al. (2018)	Estudo prospectivo	PRF	Osseointegração	O uso adjuvante de PRF com DFDBA em locais infectados periapicamente produziu uma redução significativa na reabsorção óssea e cura óssea acelerada durante o estágio inicial pós-extração
Moussa et al. (2016)	Ensaio clínico controlado	PRF	Formação de osso	A reabsorção da superfície do bloco ósseo palatino autógeno é significativamente diminuída pelo uso de cobertura de PRF
Öncü et al. (2015)	Ensaio clínico randomizado	PRF	Osseointegração	A aplicação de PRF aumentou a estabilidade do implante durante o período de cicatrização inicial, conforme evidenciado por maiores valores de ISQ. A aplicação simples deste material parece fornecer osseointegração mais rápida
Öncü et al. (2016)	Laboratorial in vivo	L-PRF	Osseointegração	A aplicação de L-PRF pode aumentar a quantidade e a taxa de formação de osso novo durante o período de cicatrização inicial e fornece uma osseointegração mais rápida em torno dos implantes
Potres et al. (2016)	Laboratorial in vivo	PRF	Regeneração óssea vertical	MinerOss parece ser eficaz no aumento ósseo vertical com colocação simultânea de implantes
Pripatnanont et al. (2017)	Estudo clínico prospectivo	PRF	Formação de osso	A alteração dimensional do enxerto em bloco coberto com PRF e membrana reabsorvível foi mínima, e o enxerto de sínfise foi menos reabsorvido do que o enxerto de ramo

Schär et al. (2015)	Laboratorial in vitro	L-PRF e L-PRP	Processo de cicatrização	Em comparação com o L-PRP, o L-PRF apresentou maiores quantidades de TGF-β1 liberado, uma liberação de fatores de crescimento a longo prazo e uma indução mais forte da migração celular
Simonpieri et al. (2011)	Longitudinal	L-PRF	Elevação do assoalho do seio maxilar	O uso de L-PRF como material de preenchimento único durante a elevação e implante simultâneos do seio nasal parece ser uma opção cirúrgica confiável, promovendo a regeneração óssea natural
Şimşek et al. (2016)	Laboratorial in vitro	PRF	Defeito ósseo peri-implantar	A adição de PRF ou rifamicina ao DFDBA teve um efeito positivo significativo na consolidação óssea em defeitos ósseos peri-implantar. O grupo DFDBA-plus-PRF apresentou os maiores percentuais de formação de osso novo e BIC
Tabrizi et al. (2017)	Ensaio clínico randomizado boca dividida	PRF	Osseointegração	O uso de PRF pode aumentar a estabilidade pós-inserção de implantes dentários colocados na região posterior da maxila durante o período de cicatrização
Tajima et al. (2013)	Ensaio clínico	PRF	Elevação do assoalho do seio maxilar	A elevação do seio com a colocação simultânea do implante usando PRF como único material de preenchimento pode promover a regeneração óssea natural
Temmerman et al. (2016)	Ensaio clínico randomizado boca divida	L-PRF	Preservação alveolar	O uso de L-PRF como material obturador de alvéolo para preservação da dimensão horizontal e vertical do rebordo três meses após a extração dentária é benéfico

Temmerman et al. (2018)	Ensaio clínico randomizado boca dividida	L-PRF	Aumento da mucosa queratinizada peri-implantar	O L-PRF pode aumentar a largura da mucosa queratinizada ao redor dos implantes. Além disso, o uso resulta em menor tempo cirúrgico, com menos desconforto e dor pós-operatória para os pacientes em comparação ao enxerto gengival livre
Thakkar et al. (2016)	Ensaio clínico randomizado	PRF	Preservação alveolar	Embora o DFDBA seja considerado um material de enxerto ideal, o PRF pode ser usado como um adjuvante do DFDBA para preservação do alvéolo
Toffler et al. (2010)	Ensaio clínico	PRF	Elevação do assoalho do seio maxilar	A técnica OMSFE / PRF apresentada para elevação do assoalho do seio e colocação de implante demonstra um alto grau de segurança e sucesso em locais com altura do osso subantral residual de 5 a 8 mm
Xuan et al. (2014)	Laboratorial in vivo	PRF	Elevação do assoalho do seio maxilar	Quando o PRF é usado como adjuvante às partículas Bio-Oss® para aumento ósseo no seio maxilar, a formação óssea nos locais de enxerto é significativamente maior do que quando Tisseel® é usado

5 DISCUSSÃO

A aplicação de agregados plaquetários em cirurgias para aumento da quantidade de osso foi incrementado na prática clínica por causa da habilidade de liberação de fatores de crescimento. O Plasma Rico em Plaquetas (PRP), juntamente com o Plasma Rico em Fatores de Crescimento (PRGF) é a primeira geração, proposto inicialmente por Marx *et al*. (1998) e Anitua (1999), respectivamente. A distinção entre ambos e o Plasma Rico em Fibrinas está na obtenção oriunda do modo de gelificação, sendo o PRF mais benéfico. A Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF) participa da segunda geração, a qual foi concebida por Choukron *et al.* (2006), com objetivo de otimizar a prática, por meio do uso de agregados plaquetários, sem adição de coagulantes, tornando a técnica mais simples.

Mazor *et al*. (2009) conduziram uma avaliação em uma série de casos de levantamento do seio com o L-PRF como único material associada a instalação imediata de implante em vinte pacientes. Os mesmos foram examinados antes do procedimento com exames imaginológicos, radiografia panorâmica e tomografia computadorizada volumétrica tridimensional, após 6 meses, para explorar a altura óssea, bem como o ganho. O acréscimo de osso variou entre 7 e 13 mm e nenhum implante foi perdido, fortalecendo o volume ósseo regenerado da cavidade sinusal até o ápice do implante.

Esses resultados corroboram com os achados da revisão sistemática de Ali *et al*. (2015), englobando oito estudos clínicos que examinaram o uso de L-PRF em cirurgias de elevação do seio. Destes, três utilizaram unicamente a membrana para o preenchimento e, cinco, associaram com substitutos ósseos. No primeiro caso, os achados foram promissores como material solo na elevação e instalação imediata do implante e, nos outros, demonstrou agilizar o processo de maturação com aloenxerto de osso liofilizado desmineralizado.

Em relação a Regeneração Óssea Guiada, a revisão sistemática de Strauss *et al.* (2018) constatou que duas pesquisas analisaram as alterações das dimensões do alvéolo apenas com o uso do L-PRF, obtendo redução da taxa de reabsorção entre oito semanas e seis meses. Além disso, ambos os autores dispuseram de mais de um coágulo, sendo que foram inseridos dois e

três a sete membranas, respectivamente (ALZAHRANI et al., 2017; TEMMERMAN et al., 2016). A quantidade de membranas no sítio e o volume sanguíneo podem alterar o resultado final (CASTRO et al., 2017) e modificar ambiente da célula no alvéolo. Um estudo analisou a preservação do alvéolo associando L-PRF e DFDBA (THAKKAR et al., 2016). No grupo que utilizou a membrana, a largura do ápice teve menor reabsorção e alterações de dimensões no período de seis meses. Porém, não podemos equiparar esse estudo com os supracitados devido a associação com enxerto e a utilização de uma única membrana de L-PRF.

Semelhantemente, em 2018, Medikeri *et al*. realizaram um estudo prospectivo para investigar a combinação de L-PRF e aloenxertos de osso liofilizado descalcificado (DFDBA) na longevidade de implantes de titânio instalados imediatamente após exodontias em locais com lesões no periápices em oito pacientes. A associação preencheu o espaço entre o implante e o alvéolo. Índice de placa, sangramento gengival e estética gengival foram avaliados no período de três, seis e doze meses, obtendo uma tomografia computadorizada de feixe cônico ao final. Houve um menor índice de placa, fechamento total do espaço interproximal e sobrevida do implante em 91,7%, mas sem alterações no índice de sangramento, nível gengival vestibular. O uso de L-PRF e DFDBA nesses casos diminuiu significativamente a reabsorção óssea após a exodontia.

Já Marenzi *et al.* (2015) descreveram um progresso na cicatrização de tecido mole através do Índice de Cura Modificado (ICM) após uma, duas e três semanas em procedimento de uso de L-PRF em exodontias. Analisou-se vinte e seis pacientes que passaram por várias exodontias, totalizando 108 extrações dentárias. Uma semana depois da cirurgia o ICM nos grupos experimental e controle foram, respectivamente, 4,8 ± 0,6 e 5,1 ± 0,9. Mas, há um vasto arsenal de índices de cura na literatura e, fundamentado apenas nesse estudo, não podemos obter uma verdade absoluta. Ademais, um fator extremamente importante, porém pouco relatado nos estudos são os aspectos e particularidades dos pacientes, os quais interferem na reabsorção óssea.

Quanto ao processo de integração após a colocação de implante, a revisão sistemática de Strauss *et al.* (2018) incluiu quatro estudos. Dois ensaios clínicos randomizados examinaram o coeficiente de estabilidade do

implante no uso do L-PRF previamente a instalação do implante. Tais valores demonstraram-se maiores no grupo teste, sugerindo que o L-PRF ocasionou o aumento da estabilidade na etapa inicial (ÖNCÜ; ALAADDINOGLU, 2015; TABRIZI et al., 2017). Outra pesquisa constou que houve menor perda óssea marginal quando a membrana estava presente (BOORA et al., 2015). Entretanto, todos esses estudos apresentam como limitação o tempo de acompanhamento pós-operatório, restringindo-se a três meses.

Diferentemente, Hehn *et al.* (2016) analisaram, por meio de um ensaio clínico randomizado, se o L-PRF era capaz de provocar o aumento do tecido mole da mucosa ao redor do implante. No grupo PRF houve perda de tecido peri-implantar quando confrontado com o grupo controle. Essa diferença foi relacionada ao tipo de retalho, dividido e, ao fenótipo gengival fino.

6 CONCLUSÃO

Os achados desta revisão de literatura corroboram com os benefícios apontados quanto a utilização do L-PRF no processo de aceleração da cicatrização, elevação do assoalho do seio maxilar, preservação alveolar, regeneração óssea guiada e peri-implantite, com elevada taxa de sucesso, principalmente quando associado a outros tipos de biomateriais. Demonstrou-se uma terapia promissora que, entretanto, demanda a existência de mais ensaios clínicos randomizados e estudos longitudinais para proservação dos casos, especialmente relacionados a peri-implantite.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, A. A. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. World journal of clinical cases, v. 5, n. 5, p. 159, 2017.

ALZAHRANI, A. A.; MURRIKY, A.; SHAFIK, S. Influence of platelet rich fibrin on post-extraction socket healing: A clinical and radiographic study. The Saudi dental journal, v. 29, n. 4, p. 149-155, 2017.

ANITUA, E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. International journal of Oral and maxillofacial Implants, v. 14, n. 4, p. 529-535, 1999.

BOORA, P.; RATHEE, M.; BHORIA, M. Effect of platelet rich fibrin (PRF) on peri-implant soft tissue and crestal bone in one-stage implant placement: a randomized controlled trial. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, v. 9, n. 4, p. ZC18, 2015.

CANELLAS, J. V. S.; RITTO, F. G.; MEDEIROS, P. J. D. Evaluation of postoperative complications after mandibular third molar surgery with the use of platelet-rich fibrin: a systematic review and meta-analysis. International journal of oral and maxillofacial surgery, v. 46, n. 9, p. 1138-1146, 2017.

CASTRO, A. B. et al. Regenerative potential of leucocyte-and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. Journal of clinical periodontology, v. 44, n. 2, p. 225-234, 2017.

CFO. Conselho Federal de Odontologia. Resolução no 158, Brasília (2015). Disponível em: <http://cfo.org.br/website>. Acesso em 08 de março de 2021.

CHOUKROUN, J. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, v. 101, n. 3, p. e56-e60, 2006.

CLARK, R. A. F. Fibrin and wound healing. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 936, n. 1, p. 355-367, 2001.

CORTELLINI, S. et al. Leucocyte-and platelet-rich fibrin block for bone augmentation procedure: A proof-of-concept study. Journal of clinical periodontology, v. 45, n. 5, p. 624-634, 2018.

DIANA, C. et al. Does platelet-rich fibrin have a role in osseointegration of immediate implants? A randomized, single-blind, controlled clinical trial. International journal of oral and maxillofacial surgery, v. 47, n. 9, p. 1178-1188, 2018.

DING, L. et al. Bone regeneration of canine peri-implant defects using cell sheets of adipose-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich fibrin membranes. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, v. 77, n. 3, p. 499-514, 2019.

DOHAN EHRENFEST, D. M. et al. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. Platelets, v. 29, n. 2, p. 171-184, 2018.

DOHAN, D. et al. Platelet concentrates. Part 2: Associated biology. Implantodontie, v. 12, p. 17-25, 2003..

DOHAN, D. M. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, v. 101, n. 3, p. e37-e44, 2006.

EHRENFEST, D. M. Dohan; RASMUSSON, L.; ALBREKTSSON, T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). Trends in biotechnology, v. 27, n. 3, p. 158-167, 2009.

FAOT, F. et al. The effect of L-PRF membranes on bone healing in rabbit tibiae bone defects: micro-CT and biomarker results. Scientific reports, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2017.

GHANAATI, S. et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. Journal of Oral Implantology, v. 40, n. 6, p. 679-689, 2014.

HAMZACEBI, B.; ODUNCUOGLU, B.; ALAADDINOGLU, E. E. Treatment of Peri-implant Bone Defects with Platelet-Rich Fibrin. International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, v. 35, n. 3, 2015.

HARTLEV, J. et al. Cone beam computed tomography evaluation of staged lateral ridge augmentation using platelet-rich fibrin or resorbable collagen membranes in a randomized controlled clinical trial. Clinical oral implants research, v. 30, n. 3, p. 277-284, 2019.

HATANO, N.; SENNERBY, L.; LUNDGREN, S. Maxillary sinus augmentation using sinus membrane elevation and peripheral venous blood for implant-supported rehabilitation of the atrophic posterior maxilla: case series. Clinical implant dentistry and related research, v. 9, n. 3, p. 150-155, 2007.

HEHN, J. et al. The effect of PRF (platelet-rich fibrin) inserted with a split-flap technique on soft tissue thickening and initial marginal bone loss around implants: results of a randomized, controlled clinical trial. International journal of implant dentistry, v. 2, n. 1, p. 1-10, 2016.

HINSBERGH, V. W. M.; COLLEN, A.; KOOLWIJK, P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 936, n. 1, p. 426-437, 2001. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. (2001). The structure and biological feature so fibrinogen and fibrin. *Ann N YAcad Sci*, 936, 11-30.

JANG, E. S. et al. Restoration of peri-implant defects in immediate implant installations by Choukroun platelet-rich fibrin and silk fibroin powder combination graft. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, v. 109, n. 6, p. 831-836, 2010.

KANAYAMA, T. et al. Crestal approach to sinus floor elevation for atrophic maxilla using platelet-rich fibrin as the only grafting material: a 1-year prospective study. Implant dentistry, v. 25, n. 1, p. 32-38, 2016.

KARIMI, K.; ROCKWELL, H. The benefits of platelet-rich fibrin. Facial Plastic Surgery Clinics, v. 27, n. 3, p. 331-340, 2019.

KUMAR, R. Vinaya; SHUBHASHINI, N. Platelet rich fibrin: a new paradigm in periodontal regeneration. Cell and tissue banking, v. 14, n. 3, p. 453-463, 2013.

LEE, J. W. et al. Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology, v. 113, n. 4, p. 459-463, 2012.

LIU, J.; KERNS, D. G. Suppl 1: Mechanisms of guided bone regeneration: A review. The open dentistry journal, v. 8, p. 56, 2014.

LUNDGREN, S. et al. Bone reformation with sinus membrane elevation: a new surgical technique for maxillary sinus floor augmentation. Clinical implant dentistry and related research, v. 6, n. 3, p. 165-173, 2004.

MARENZI, Gaetano et al. Influence of leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the healing of simple postextraction sockets: a split-mouth study. BioMed research international, v. 2015, 2015.

MARRELLI, M.; TATULLO, M. Influence of PRF in the healing of bone and gingival tissues. Clinical and histological evaluations. Eur Rev Med Pharmacol Sci, v. 17, n. 14, p. 1958-62, 2013.

MARX, R. E. et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, v. 85, n. 6, p. 638-646, 1998.

MAZOR, Z. et al. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. Journal of periodontology, v. 80, n. 12, p. 2056-2064, 2009.

MEDIKERI, R. S. et al. Effect of PRF and Allograft Use on Immediate Implants at Extraction Sockets with Periapical Infection—Clinical and Cone Beam CT Findings—. The Bulletin of Tokyo Dental College, v. 59, n. 2, p. 97-109, 2018.

MIRON, R. J.; CHOUKROUN, J. (Ed.). Platelet rich fibrin in regenerative dentistry: biological background and clinical indications. John Wiley & Sons, 2017.

MOURÃO, C. F. A. B. et al. Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 42, n. 6, p. 421-423, 2015.

MOUSSA, M.; EL-DAHAB, O. A.; EL NAHASS, H. Anterior Maxilla Augmentation Using Palatal Bone Block with Platelet-Rich Fibrin: A Controlled Trial. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, v. 31, n. 3, 2016.

ÖNCÜ, E. et al. Posıtıve effect of platelet rich fibrin on osseointegration. Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal, v. 21, n. 5, p. e601, 2016.

ÖNCÜ, E.; ALAADDINOGLU, E. E. The effect of platelet-rich fibrin on implant stability. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, v. 30, n. 3, 2015.

PINTO, N. R. et al. Leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. Platelets, v. 29, n. 5, p. 468-475, 2018.

POTRES, Z. et al. Assisted Wound Healing and Vertical Bone Regeneration with Simultaneous Implant Placement: A Histologic Pilot Study. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, v. 31, n. 1, 2016.

PREEJA, C.; ARUN, S. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. The Saudi Journal for Dental Research, v. 5, n. 2, p. 117-122, 2014.

PRIPATNANONT, P.; THANAKONE, P.; LEEPONG, N. Dimensional Change and Microstructure of Intraoral Bone Block Grafts Covered with Platelet-Rich Fibrin and a Barrier Membrane in Ridge Augmentation: A Pilot Investigation. International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, v. 37, n. 5, 2017.

SCHÄR, M. O. et al. Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro. Clinical Orthopaedics and Related Research®, v. 473, n. 5, p. 1635-1643, 2015..

SCHWARZ, F. et al. Treatment of soft tissue recessions at titanium implants using a resorbable collagen matrix: a pilot study. Clinical oral implants research, v. 25, n. 1, p. 110-115, 2014.

SHAH, R. et al. An Update on the Protocols and Biologic Actions of Platelet Rich Fibrin in Dentistry. The European journal of prosthodontics and restorative dentistry, v. 25, n. 2, p. 64-72, 2017..

SIMONPIERI, A. et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. Current pharmaceutical biotechnology, v. 13, n. 7, p. 1231-1256, 2012.

SIMONPIERI, A. et al. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte-and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. Implant dentistry, v. 20, n. 1, p. 2-12, 2011.

ŞIMŞEK, Sancar et al. Histomorphometric evaluation of bone formation in peri-implant defects treated with different regeneration techniques: an experimental study in a rabbit model. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, v. 74, n. 9, p. 1757-1764, 2016.

STRAUSS, F. J.; STÄHLI, A.; GRUBER, R. The use of platelet-rich fibrin to enhance the outcomes of implant therapy: A systematic review. Clinical oral implants research, v. 29, p. 6-19, 2018.

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. International journal of oral and maxillofacial surgery, v. 47, n. 5, p. 672-675, 2018.

TAJIMA, Nobutaka et al. Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, v. 28, n. 1, 2013.

TEMMERMAN, A. et al. L-PRF for increasing the width of keratinized mucosa around implants: A split-mouth, randomized, controlled pilot clinical trial. Journal of periodontal research, v. 53, n. 5, p. 793-800, 2018.

TEMMERMAN, A. et al. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. Journal of clinical periodontology, v. 43, n. 11, p. 990-999, 2016.

THAKKAR, D. J. et al. A comparative evaluation of extraction socket preservation with demineralized freeze-dried bone allograft alone and along with platelet-rich fibrin: A clinical and radiographic study. Contemporary clinical dentistry, v. 7, n. 3, p. 371, 2016.

TOFFLER, M.; TOSCANO, N.; HOLTZCLAW, D. Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin: an early report on 110 patients. Implant dentistry, v. 19, n. 5, p. 447-456, 2010.Ali S, Bakry SA, Abd-Elhakam H. (2015). Platelet-rich fibrin in maxillary sinus augmentation: a systematic review. *J Oral Implantol*, *41* (6), 746-753.

XUAN, F. et al. A comparative study of the regenerative effect of sinus bone grafting with platelet-rich fibrin-mixed Bio-Oss® and commercial fibrin-mixed Bio-Oss®: an experimental study. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, v. 42, n. 4, p. e47-e50, 2014.