



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

LUANA GARCIA COSTA

**USO DO PRF ASSOCIADO A ENXERTO ÓSSEO NA
REGENERAÇÃO PERIODONTAL**

Londrina
2022

LUANA GARCIA COSTA

**USO DO PRF ASSOCIADO A ENXERTO ÓSSEO NA
REGENERAÇÃO PERIODONTAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Estadual de Londrina - UEL, como
requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dra. Luciana Prado Maia
Andraus

Londrina
2022

Inserir ficha catalográfica

A ficha catalográfica é elaborada pelo próprio autor.
Orientações em:

<http://www.uel.br/bc/ficha/>

LUANA GARCIA COSTA

USO DO PRF ASSOCIADO A ENXERTO ÓSSEO NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Luciana Prado Maia Andraus
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dra. Maria Beatriz Bergonse Pereira
Pedriali
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 09 de junho de 2022.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me deu oportunidades, força e coragem para superar desafios que nem mesmo eu sabia que era capaz, por me sustentar nos dias difíceis e por estar sempre comigo ao longo da minha caminhada.

À minha família, em especial meus pais, Gilberto Viera Costa e Márcia Garcia dos Santos Costa, que nunca mediram esforços para tornar meu sonho realidade e sonharam comigo desde o início, foram a minha maior força, sem eles nada disso seria possível.

Aos meus irmãos, Bruna Garcia Costa e Lucas Garcia Costa, que me deram suporte quando precisei, me ensinando a seguir em frente e sendo meu porto seguro.

Às minhas amigas que me acolheram e me ajudaram durante a minha formação acadêmica, especialmente minha amiga Carolina Cortez e sua família que se tornaram minha segunda casa, serei eternamente grata.

À minha dupla, Ligia Sayanne, que foi minha companheira e sempre esteve ao meu lado nos momentos bons e ruins.

Aos professores que contribuíram para que a conclusão desse trabalho fosse possível, em especial a minha orientadora Prof.^a Dr^a. Luciana Prado Maia pela dedicação, sempre dando apoio e sendo um exemplo de profissional.

E, por fim agradeço a Universidade Estadual de Londrina e a todos de que, alguma forma, direta ou indiretamente, proporcionaram a realização dessa trajetória.

**“Nada é tão nosso quanto nossos sonhos”
- Friedrich Nietzsche**

RESUMO

COSTA, Luana Garcia; ANDRAUS, Luciana Prado Maia. **Uso do PRF associado a enxerto ósseo na regeneração periodontal**: revisão de literatura. 2022. 33. Trabalho de Conclusão de Curso Graduação Odontologia – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina 2022.

A Fibrina Rica em Plaquetas é capaz de acelerar a cicatrização de tecidos moles e duros, sendo comumente empregada na odontologia. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura avaliando sua eficácia associada ao enxerto ósseo na regeneração periodontal. Para isso foi realizada uma busca no PubMed utilizando as palavras-chave “enxerto ósseo”, “fibrina rica em plaquetas” e “regeneração periodontal”. A Periodontia busca métodos regenerativos para reestabelecer as estruturas de suporte perdidas, desenvolvendo procedimentos que utilizam biomateriais, como membranas, que podem ou não serem associadas a enxertos ósseos. Nesse contexto surgiram os materiais bioativos, como os agregados plaquetários. A Fibrina Rica em Plaquetas, segunda geração de agregados plaquetários, é obtida através do sangue do próprio indivíduo por meio de um processo de centrifugação simples e sem incorporação de aditivos. A literatura mostra que fibrina, plaquetas, leucócitos, fatores de crescimento e citocinas combinados apresentam um potencial elevado na regeneração óssea e de tecidos moles, aumentando o potencial regenerativo, sendo responsável pela sua revascularização e por guiar o processo de cicatrização, favorecendo a regeneração óssea ideal e reduzindo o desconforto pós-operatório. Sua utilização resulta na maturação e consolidação mais rápida do enxerto e maior densidade óssea, aumentando a taxa de osteogênese e qualidade do osso recém-formado. Sendo assim, pode-se concluir que a associação da Fibrina Rica em Plaquetas a enxertos ósseos pode promover bons resultados, melhorando a cicatrização e a regeneração periodontal além de reduzir a morbidade pós-operatória.

Palavras-chave: Enxerto ósseo; Fibrina Rica em Plaquetas; Regeneração periodontal.

ABSTRACT

COSTA, Luana Garcia; ANDRAUS, Luciana Prado Maia. **Use of platelet-rich fibrin associated with bone graft in periodontal regeneration**: revisão de literatura. 2022. 33. Trabalho de Conclusão de Curso Graduação Odontologia – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina 2022.

Platelet-rich fibrin is capable of accelerating the healing of soft and hard tissues, being commonly used in dentistry. The objective of this work is to carry out a literature review evaluating its effectiveness associated with bone grafting in periodontal regeneration. For this, a search was carried out on PubMed using the keywords “bone graft”, “platelet-rich fibrin” and “periodontal regeneration”. Periodontics seeks regenerative methods to reestablish lost support structures, developing procedures that use biomaterials, such as membranes, which may or may not be associated with bone grafts. In this context, bioactive materials, such as platelet aggregates, emerged. Fibrin Rich in Platelets, the second generation of platelet aggregates, is obtained from the individual's own blood through a simple centrifugation process without the incorporation of additives. The literature shows that fibrin, platelets, leukocytes, growth factors and cytokines combined have a high potential in bone and soft tissue regeneration, increasing the regenerative potential, being responsible for their revascularization and for guiding the healing process, favoring ideal bone regeneration and reducing postoperative discomfort. Its use results in faster maturation and consolidation of the graft and greater bone density, increasing the rate of osteogenesis and the quality of the newly formed bone. Therefore, it can be concluded that the association of Fibrin Rich in Platelets to bone grafts can promote good results, improving healing and periodontal regeneration in addition to reducing postoperative morbidity.

Key-words: Bone graft; Platelet Rich Fibrin; Periodontal regeneration.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplo esquemático dos 3 estratos de centrifugação após processamento do PRF.....	20
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMP	Proteína Morfogênica Óssea
EGF	Fator de Crescimento Epitelial
FGF- β	Fator de Crescimento de Fibroblastos
HA	Hidroxiapatita
IGF	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
MSCs	Células-tronco Mesenquimais Indiferenciadas
PDGF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
PRF	Fibrina Rica em Plaquetas
PRP	Plasma Rico em Plaquetas
RTG	Regeneração tecidual guiada
TGF- β	Fator de Crescimento Transformador
VEGF	Fator de Crescimento Epitelial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1	Regeneração periodontal	14
2.2	Enxertos ósseos.....	15
2.3	Fibrina rica em plaquetas (PRF).....	18
2.4	Fibrina rica em plaquetas (PRF) associado a enxerto ósseo	20
3	DISCUSSÃO	24
4	CONCLUSÃO	26
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

A periodontite é uma condição inflamatória crônica de etiologia bacteriana (NUÑEZ et al., 2019). O início da propagação da doença periodontal ocorre por meio da disbiose da microbiota oral comensal (placa dentária), que interage com as defesas imunológicas do hospedeiro, levando à inflamação e conseqüentemente à doença (KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017). Caso não seja tratada pode levar a perda precoce da estrutura dental (LI et al., 2019). Essa doença é comumente encontrada em adultos, mas pode também ocorrer em crianças e adolescentes. A quantidade de tecido destruído normalmente é proporcional aos níveis de placa bacteriana na superfície dentária, resposta imune do hospedeiro e fatores de risco relacionados (KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017).

A Periodontia tem buscado métodos regenerativos para restabelecer as estruturas de suporte dentário que foram perdidas em decorrência da doença periodontal. A regeneração tem por definição a reprodução ou reconstituição de uma estrutura perdida ou ferida. Histologicamente a regeneração periodontal representa a regeneração dos tecidos de suporte dentário, que são o ligamento periodontal, osso alveolar e cemento, sobre uma superfície radicular previamente afetada (REYNOLDS; AICHELMANN-REIDY; BRANCH-MAYS, 2010). Na tentativa de promover a regeneração periodontal foram desenvolvidos procedimentos utilizando membranas que permitem o repovoamento celular seletivo na superfície radicular, ao mesmo tempo em que essas barreiras são responsáveis por retardar a migração apical do epitélio, excluindo o tecido gengival da ferida em processo de cicatrização, favorecendo o processo de cura (REYNOLDS; AICHELMANN-REIDY; BRANCH-MAYS, 2010). Essas membranas podem ser usadas isoladamente, ou associadas a enxertos ósseos (REYNOLDS et al., 2003; TARALLO et al., 2020). Apesar desses materiais regenerativos serem empregados atualmente, a introdução de agentes biomiméticos, como derivados da matriz do esmalte e concentrados de plaquetas, promovem novas oportunidades para melhores resultados no tratamento periodontal (ANITUA; CUGAT; SÁNCHEZ, 2018; DE ANGELIS et al., 2019; HOFFMANN et al., 2006).

Os concentrados plaquetários, chamados de plasma rico em plaquetas (PRP), são produtos derivados do sangue (DOHAN et al., 2006b). O PRP é uma modificação da cola de fibrina de sangue autólogo e é utilizado com intuito de

fornecer fatores de crescimento em altas concentrações aos locais que necessitam de enxertia óssea, entretanto possui algumas limitações técnicas e regenerativas (ARUNACHALAM; PULIKKOTIL; SONIA, 2016; SÁNCHEZ; SHERIDAN; KUPP, 2003).

Após a primeira geração de agregados plaquetários (PRP) a Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) foi desenvolvida por Choukroun em 2005, sendo considerada a segunda geração de concentrados plaquetários, podendo ser utilizada como alternativa ou associada a outros materiais de enxertia (LI et al., 2019; THORAT; BAGHELE; PS, 2017). O PRF possui elevada concentração de fatores de crescimento, como fator de crescimento transformador ($TGF-\beta$), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), fator de crescimento epitelial (EGF) e fator de crescimento de fibroblastos ($FGF-\beta$); Esse biomaterial é totalmente autógeno e sua formação ocorre por um processo simples de centrifugação, sem necessidade de incorporar aditivos (CASTRO et al., 2019; DOHAN et al., 2006a; ZHOU et al., 2018).

A obtenção do PRF é feita por meio da coleta de sangue do próprio paciente (DOHAN et al., 2006b). Por possuir constituintes do sangue favoráveis à cicatrização e imunidade, o PRF é considerado um biomaterial de cura que agiliza o fechamento de feridas e cicatrização da mucosa, incluindo a diminuição significativa da dor e desconforto (LI et al., 2019) Contudo, seus efeitos na regeneração periodontal ainda não estão completamente elucidados.

Portanto, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura avaliando os benefícios do uso do PRF associado ao enxerto ósseo na regeneração periodontal.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 REGENERAÇÃO PERIODONTAL

A periodontite não tratada leva a destruição dos tecidos periodontais, o que inclui osso alveolar, ligamento periodontal e cemento radicular, resultando em perda progressiva de inserção periodontal, perda óssea e possivelmente a perda do dente (PIHLSTROM; MICHALOWICZ; JOHNSON, 2005). O tratamento periodontal convencional tem o objetivo de controlar a infecção, visando a redução ou eliminação das bactérias do biofilme subgingival com objetivo de interromper o processo inflamatório, porém, não possui capacidade de restaurar as estruturas de suporte que foram perdidas em decorrência da doença (HYNES et al., 2012). No tratamento de uma bolsa periodontal com remoção de biofilme das raízes afetadas, células epiteliais da gengiva irão repovoar a ferida, estabelecendo uma interface entre os tecidos moles e a raiz do dente por meio da formação de um epitélio juncional longo. Atualmente, um dos principais objetivos das abordagens cirúrgicas regenerativas é evitar que esse processo reparador aconteça (NUÑEZ et al., 2019), já que a regeneração periodontal se refere à restauração completa dos tecidos de suportes funcionais da estrutura dentária, o que inclui osso alveolar, cemento e ligamento periodontal (ARUNACHALAM; PULIKKOTIL; SONIA, 2016).

A regeneração periodontal pode ser obtida pela técnica de regeneração tecidual guiada (RTG), que é realizada por meio da utilização de biomateriais como membranas, que possuem a função de agir como uma barreira entre os tecidos moles gengivais e a raiz afetada, bloqueando as células do tecido epitelial e conjuntivo gengival, e possibilitando que somente as células do ligamento periodontal as quais possuem capacidade de promover a regeneração periodontal, povoem a ferida (NUÑEZ et al., 2019).

O uso da técnica de regeneração tecidual guiada demonstrou capacidade de promover regeneração periodontal, por meio de estudos *in vitro* e em animais, os quais demonstraram resultados histológicos experimentais com ganhos significativos de inserção (NUÑEZ et al., 2019; NYMAN et al., 1982). O potencial regenerativo foi atribuído às células-tronco mesenquimais indiferenciadas (MSCs) presentes no ligamento periodontal, que em conjunto a fatores de crescimento e

diferenciação adequados, promovem a formação de um novo cemento, fixação do tecido conjuntivo e osso (LANG et al., 1995; LÖE; WAERHAUG, 1961; NUÑEZ et al., 2019). Considerando essa ideia, muitos procedimentos cirúrgicos foram criados na intenção de tornar mais eficaz e previsível o alcance dos resultados regenerativos, fazendo uso de materiais de enxertia óssea e de vários fatores de crescimento e/ou agentes moduladores da resposta do hospedeiro, como os derivados de proteína do esmalte (CHEN et al., 2009; NUÑEZ et al., 2019).

Apesar da regeneração periodontal ser uma meta possível de alcançar, através de várias modalidades terapêuticas periodontais, nem sempre o resultado dessas modalidades é algo previsível. Em alguns casos a regeneração completa pode ser uma meta irreal, por causa da complexidade dos eventos biológicos e das células subjacentes à regeneração periodontal bem-sucedida (ARUNACHALAM; PULIKKOTIL; SONIA, 2016). Wang et al. 2006 afirmaram que muitos elementos determinam a previsibilidade da regeneração óssea, incluindo o fechamento da ferida primária, irrigação sanguínea, arquitetura do defeito, manutenção de espaço e estabilidade da ferida. Esses fatores possuem um papel importante na decisão da quantidade e extensão da regeneração que pode ser alcançada por meio de diversas modalidades de enxerto (ARUNACHALAM; PULIKKOTIL; SONIA, 2016; REGENERATION, 2006).

2.2 ENXERTOS ÓSSEOS

Diversos tipos de tratamento foram estudados para restaurar os defeitos periodontais, dentre eles o enxerto ósseo, considerado um material de excelência (CARRANZA; TAKEI; KLOKKEVOLD, 2012).

Os materiais de enxertia óssea podem possuir potencial osteogênico, osteoindutor e osteocondutor. A osteogênese compete à formação ou ao desenvolvimento de uma nova estrutura óssea por meio de células contidas no enxerto. A osteoindução é considerado um processo químico que ocorre nas moléculas do enxerto responsáveis por converterem as células adjacentes em osteoblastos que formam osso. A osteocondução é um efeito físico onde a matriz do enxerto é responsável por formar um arcabouço, que favorece a penetração das células externas no enxerto, assim promovendo osso recém-formado (CARRANZA; TAKEI; KLOKKEVOLD, 2012).

Adicionalmente, os enxertos ósseos são classificados como autoenxertos, aloenxertos, xenoenxertos e enxertos aloplásticos. O osso transplantado obtido do mesmo indivíduo é denominado enxerto ósseo autólogo ou autógeno (MOUSSA; DYM, 2020). Os enxertos autógenos podem ser de origem extra ou intraoral, e por possuírem capacidade osteogênica, têm sido utilizados na terapia periodontal (REYNOLDS; AICHELMANN-REIDY; BRANCH-MAYS, 2010). A vantagem principal desse material é que ele é obtido do próprio hospedeiro, sendo assim, evita o risco de transmissão de doenças, como hepatite e vírus da imunodeficiência humana além de não promovem reações imunológicas, como por exemplo, reação de corpo estranho (MOUSSA; DYM, 2020). Esse material é previsível, sendo considerado o padrão-ouro no aumento ósseo. O enxerto transplantado é composto de tecidos vitais, o qual inclui componentes celulares que estão presentes no osso. Finalmente, o enxerto ósseo autólogo possui propriedades osteocondutoras e osteoindutoras. Por ser obtido através de tecido vivo, células viáveis e seus fatores de crescimento são transplantados juntamente com o enxerto. As células osteoprogenitoras presentes no perióstio e no endóstio quando recebem estímulo se diferenciam em osteoblastos e promovem a formação de tecido osteóide (MOUSSA; DYM, 2020).

Os aloenxertos, ou enxertos alógenos, são enxertos que foram coletados de indivíduos diferentes da mesma espécie. Esses materiais têm origem em tecidos de cadáveres que são processados para utilização. Antes de serem utilizados como transplante, são preparados por intermédio de um processo rigoroso para que possa ser garantida a segurança ao tecido, porém esse método de processamento ósseo frequentemente pode alterar suas propriedades. A proteína morfogênica óssea (BMP), conhecida por ser um fator de crescimento residual, presente no osso alogênico, pode induzir a diferenciação das células mesenquimais ósseas adjacentes em osteoblastos. Essa proteína ainda possui efeitos que induzem as células osteoprogenitoras a se diferenciarem e realizarem a deposição óssea. O material possui natureza porosa, o que facilita a movimentação dos osteoblastos e osteoclastos e promove angiogênese. O enxerto ósseo mineralizado e enxerto ósseo desmineralizado são os dois principais tipos de osso alogênico disponíveis, a diferença entre os dois materiais está na forma de processamento de cada tecido. Quando comparados, os enxertos desmineralizados têm vantagem por possuírem propriedades osteoindutoras e osteocondutoras (MOUSSA; DYM, 2020).

O tecido transplantado entre animais de diferentes espécies recebe o nome de xenoenxerto, ou enxerto xenógeno, o qual é obtido através de fontes bovinas ou eqüinas, e devido a esse material ser oriundo de diversas espécies, o processo de esterilização é ainda mais rigoroso quando comparado aos enxertos alogênicos, resultando na redução das propriedades osteoindutoras do osso. As vantagens dos xenoenxertos são a disponibilidade abundante e baixo custo quando comparado ao osso alogênico. Algumas evidências presentes na literatura mostram que para alcançar qualquer regeneração óssea robusta com esse material, devem ser usadas moléculas de sinalização conjunta, como BMPs ou PRP. Adicionalmente, os xenoenxertos podem ter uma inadequada manipulação, sendo necessário a colocação de uma membrana para garantir a estabilidade do enxerto. O processamento desse material ocorre de forma diferente dos aloenxertos, pois tem como objetivo remover todos os constituintes orgânicos do material, restando apenas os constituintes minerais (MOUSSA; DYM, 2020). Esse material de enxertia também pode ser chamado de osso anorgânico, pois seu processamento tem o objetivo de remoção de todas as células e materiais proteicos, deixando um arcabouço ósseo absorvível inerte, onde sobre este ocorrerá a revascularização, migração de osteoblastos e formação de tecido ósseo (REYNOLDS; AICHELMANN-REIDY; BRANCH-MAYS, 2010).

Enxerto aloplástico é definido como um enxerto sintético ou corpo estranho inerte implantado no tecido (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY., 2001). Esses materiais foram criados para promover uma melhor propriedade de manuseio e uso especializado, sendo compostos de material sintético ou de derivados de coral de hidroxiapatita (HA) de algas. Alguns exemplos são carbonato de cálcio coralino, aloplásticos biocerâmicos (beta-fosfato tricálcio) e vidro bioativo. São radiopacos e não absorvíveis, fornecendo suporte ao enxerto contra forças contráteis da membrana sinusal durante o processo de cicatrização. Os enxertos aloplásticos são frequentemente utilizados em conjunto aos enxertos alogênicos para aumentar o volume em cirurgias de levantamento de seio maxilar. O sucesso no uso de enxertos aloplásticos depende da área de superfície total que está disponível para o corpo interagir. Os materiais porosos possibilitam que osteoblastos e osteoclastos penetrem, além de permitirem espaço para que haja invasão vascular para incorporar o material no tecido do hospedeiro. Os enxertos aloplásticos podem ter a capacidade única de permitir que o osso se ligue à superfície, um exemplo são

os materiais a base de silicóna, conhecidos também como vidros bioativos, que possuem essa propriedade (MOUSSA; DYM, 2020).

2.3 FIBRINA RICA EM PLAQUETAS (PRF)

A primeira geração de agregados plaquetários, também conhecido como PRP, consiste em um volume limitado de plasma rico em plaquetas obtido do paciente. O PRP contém fatores de crescimento, como PDGF e TGF- β , com potencial de influenciar no processo de regeneração. Apesar disso, a liberação desses fatores de crescimento tende a ser rápida e por um período curto no local da ferida. Ainda, o protocolo de produção é complexo e utiliza trombina bovina e outros agentes bioquímicos que limitam os seus benefícios (ARUNACHALAM; PULIKKOTIL; SONIA, 2016; SÁNCHEZ; SHERIDAN; KUPP, 2003). Foram relatados benefícios no tratamento de defeitos periodontais intra-ósseos utilizando o PRP em conjunto a enxerto ósseo, entretanto o consenso final do uso do PRP associado a enxertos ósseos permanece questionável.

Devido às limitações técnicas e regenerativas do PRP, foi desenvolvida na França por Choukroun et al. (2001) a fibrina rica em plaquetas (PRF), considerada uma matriz de fibrina totalmente autóloga (ARUNACHALAM; PULIKKOTIL; SONIA, 2016), utilizada especificamente em cirurgia oral e maxilo-facial (CHOUKROUN et al., 2001; DOHAN et al., 2006b).

O PRF é uma matriz de fibrina polimerizada em uma estrutura tetramolecular composta por plaquetas, leucócitos, citocinas e células-tronco circulantes, sendo capaz de liberar progressivamente citocinas e diversos fatores de crescimento (TGF- β , PDGF e VEGF) e glicoproteínas (trombospondina-1) por um período ≥ 7 dias (PRADEEP et al., 2017). Estes componentes liberados possuem propriedades quimiotáticas e mitogênicas que são responsáveis por promover e modular funções celulares envolvidas na cicatrização, proliferação e regeneração celular (ANITUA et al., 2007). A matriz de fibrina presente no PRF associada aos fatores de crescimento aparentemente promove suporte para proliferação e adesão celular, proporcionando remodelação da célula e reconstrução do defeito ósseo (MARTÍNEZ; SMITH; PALMA ALVARADO, 2015).

Os principais fatores de crescimento do PRF e suas respectivas funções são:

I) VEGF - conhecido por ser o mais poderoso e onipresente, sendo responsável por possuir importante função no início da angiogênese, promovendo alargamento e ramificação dos vasos;

II) IGF - causa quimiotaxia sobre osteoblastos humanos, regulando a migração, proliferação, diferenciação e síntese de matriz celular, atuando como mediador da multiplicação celular no apoptose e induzindo sinais de sobrevivência, protegendo as células;

III) PDGF - atua na regulação, migração, proliferação e sobrevivência da linhagem de células mesenquimais, ainda sendo responsável por modular os efeitos de outros fatores de crescimento, além de promover cicatrização perivascular da ferida;

IV) TGF- β - possui três isoformas, sendo o TGF- β 1 a mais importante, atuam controlando a diferenciação celular e proliferação dos cementoblastos, são responsáveis por ativar e diferenciar células osteoprogenitoras para produzir matriz óssea, ainda ativam células endoteliais para produção de novos capilares;

V) EGF - responsável por induzir a formação dos túbulos, proliferação de células endoteliais e migração;

VI) FGF- β - responsável por induzir a proliferação e formação de túbulos por células progenitoras endoteliais (ARUNACHALAM; PULIKKOTIL; SONIA, 2016; MARTÍNEZ; SMITH; PALMA ALVARADO, 2015).

A técnica para obtenção do PRF não necessita do uso de anticoagulante ou trombina bovina ou qualquer outro agente gelificante. O protocolo é simples, onde uma amostra de sangue é coletada sem anticoagulante em tubos de 10 ml, sendo imediatamente centrifugados a 3000 rpm por 10 minutos. Devido à ausência do anticoagulante ocorre a ativação em poucos minutos das plaquetas presentes na amostra de sangue, que em contato com as paredes do tubo dá início à cascata de coagulação (DOHAN et al., 2006b). Ao final do processo o sangue presente no tubo se divide em 3 camadas distintas, sendo elas o plasma pobre em plaquetas (PPP) na parte superior, fibrina rica em plaquetas (PRF) concentrado no meio e a parte inferior sendo composta por células vermelhas do sangue (Figura 1) (DOHAN et al., 2006a).

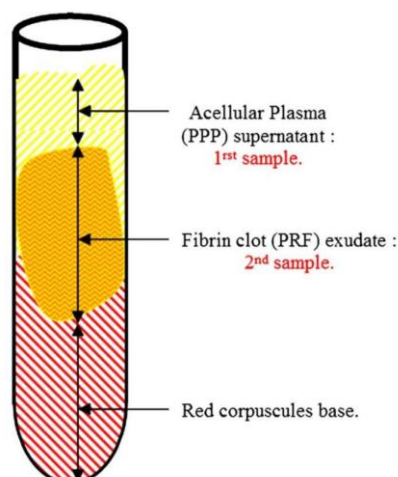


Figura 1- Exemplo esquemático dos 3 estratos de centrifugação alcançados após processamento do PRF. Fonte: **DOHAN et al., 2006a**.

2.4 PRF ASSOCIADO A ENXERTOS ÓSSEOS

Uma técnica recentemente implantada é o uso do PRF para melhorar a regeneração óssea (CHOUKROUN et al., 2006b). Ele é produzido por centrifugação lenta do sangue e contém um elevado número de plaquetas e leucócitos, além da densa matriz de fibrina (NAJEEB et al., 2017). A matriz de fibrina é responsável por guiar o processo de cicatrização e apesar de não fornecer proliferação celular a longo prazo pode desempenhar um papel importante na revascularização do enxerto, apoiando a angiogênese (CHOUKROUN et al., 2006b).

O PRF combinado a um material de enxerto ósseo promove benefícios clínicos, e as razões pelas quais isso acontece são multifatoriais. Os materiais de enxertia óssea, como xenoenxertos e a grande parte dos materiais sintéticos, não possuem incorporação de componentes da matriz extracelular ou fatores de crescimento, portanto uma razão hipotética para o benefício adicional de incluir o PRF a um enxerto ósseo seria sua capacidade de incorporar novas células regenerativas e fatores de crescimento, os quais são essenciais para o processo de regeneração (MIRON et al., 2021). Além disso, a PRF possui concentrações supra-fisiológicas de leucócitos que são responsáveis pelo processo de combate e defesa (MIRON et al., 2021). Os macrófagos presentes no PRF estão envolvidos no processo de cicatrização e reparo, desempenhando um papel fundamental na transição entre inflamação e reparo de feridas durante a osteogênese (CHOUKROUN et al., 2006a; CLARK, 2006; MIRON et al., 2017).

A utilização do PRF para reconstruir defeitos maxilofaciais resultou na maturação e consolidação mais rápida do transplante ósseo autógeno e maior densidade óssea. Adicionalmente, a utilização do PRF associado a osso autógeno aumentou a taxa de osteogênese e a qualidade do osso recém-formado (SHAWKY; SEIFELDIN, 2016). Alguns estudos relatam que esses efeitos clínicos se originam de citocinas e fatores de crescimento liberados durante a centrifugação (CHOUKROUN et al., 2006a; DOHAN; DEL CORSO; CHARRIER, 2007; SHAWKY; SEIFELDIN, 2016). Os fatores de crescimento liberados no local do enxerto também podem aumentar a atividade imunomodulatória, melhorando o processo de cicatrização de feridas (ONCU et al., 2016; SHAWKY; SEIFELDIN, 2016). Adicionalmente, suas características biológicas podem melhorar e facilitar o processo de osseointegração (ONCU et al., 2016; SHAWKY; SEIFELDIN, 2016).

Choukroun et al. (2006b) realizaram um estudo para avaliar o potencial do PRF associado a aloenxerto ósseo liofilizado, concluindo que o uso do PRF acelerou a regeneração óssea na técnica de levantamento de seio maxilar. Além disso, a quantidade de material de enxertia óssea para preenchimento da cavidade nasal pôde ser reduzida de forma segura, sem prejuízo na densidade óssea final.

O PRF foi utilizado em um estudo feito por Shawky et al. (2016) com objetivo de acelerar a velocidade de formação e reduzir a reabsorção óssea no local do enxerto, sendo responsável por fornecer um arcabouço para o recrutamento de células do tecido ósseo alveolar no local do defeito. O estudo concluiu que o PRF associado ao osso autógeno foi benéfico para melhorar o volume do osso neoformado, entretanto não houve aumento na densidade óssea.

Um estudo conduzido por Zhou et al. (2020) apresentou sucesso no tratamento de defeitos de furca mandibular grau III utilizando PRF e aloenxerto, demonstrando fechamento significativo do defeito de furca e redução de bolsa, com ganho de inserção clínica e preenchimento ósseo radiográfico no seguimento pós-operatório de 12 meses, concluindo que utilização do PRF com aloenxerto pode melhorar a cicatrização e a regeneração periodontal de feridas.

Mathur et al. (2015) observaram que o uso do PRF e enxerto autógeno são eficazes no tratamento de defeitos intra-ósseos, com cicatrização sem interferências locais. Os autores observaram ainda que a ausência de qualquer produto químico ou biomodificador é responsável por anular a possibilidade de transmitir doenças, questões éticas e fatores que podem influenciar na regeneração.

Tatullo et al. (2012) realizaram análises histológicas e histomorfométricas de amostras de núcleo obtidas 106 dias após o aumento de seios maxilares enxertados com xenoenxertos associados a PRF (grupo teste) ou xenoenxertos sozinho, e foram apresentados melhores resultados histológicos no grupo teste como vascularização do enxerto e aumento no número de osteócitos osteoblastos. Os autores argumentaram que o uso do PRF poderia reduzir o tempo de cicatrização dos 6 meses padrão, favorecendo a regeneração óssea ideal (DRAGONAS et al., 2019; TATULLO et al., 2012).

Simonperi et al. (2012) sugeriram o uso do PRF associado a enxerto ósseo em defeitos ósseos, cobrindo o enxerto com várias camadas de PRF, e observaram bons resultados clínicos.

O potencial regenerativo do PRF resulta em melhor aumento e regeneração de defeitos ósseos periodontais, adicionalmente ele pode aumentar o potencial regenerativo dos enxertos ósseos (NAJEEB et al., 2017). Ainda, produz efeitos favoráveis na cicatrização de tecidos moles e duros e promove a redução do desconforto pós-operatório (CASTRO Ana B. et al., 2017).

Um estudo feito por Pan et al. (2019) utilizando PRF associado e enxerto ósseo liofilizado demonstrou que a associação de ambos pode diminuir a reabsorção, além de acelerar a consolidação óssea no pós-operatório.

Al-Maawi et al. (2021) realizaram um estudo para avaliar a eficácia clínica do uso do PRF no tratamento de alvéolos extraídos, concluindo que o PRF mostrou-se eficaz na redução da dor pós-operatória, acelerando a cicatrização dos tecidos moles e prevenindo a perda óssea dimensional, principalmente no período inicial de 2-3 meses.

Uma revisão sistemática e metanálise feita por Chen et al. (2021) revelou que o uso do PRF foi significativamente eficaz no tratamento de defeitos intra-ósseos periodontais e que a combinação do PRF a enxertos ósseos potencializa o efeito terapêutico do enxerto na redução da profundidade do defeito intra-ósseo, reduzindo a profundidade de sondagem, promovendo ganho do nível de inserção clínica e promove a cicatrização precoce de feridas em cirurgia periodontal.

Toffler et al. (2009) concluíram que o PRF melhora o fechamento precoce da ferida, a maturação dos enxertos ósseos e o resultado estético final dos tecidos moles periimplantares e periodontais.

No caso clínico relatado por Pimentel et al. (2014) foi utilizado enxerto

ósseo autógeno e enxerto ósseo alógeno, derivado de osso bovino inorgânico, em conjunto a membrana de PRF, o que resultou em melhora do caso clínico e aceleração da cicatrização da ferida cirúrgica, resultando em maior espessura gengival e auxiliando na maturação do enxerto ósseo, contribuindo para o resultado estético dos tecidos.

Em contrapartida, Gamal et al. (2016) concluíram que o concentrado de plaquetas não adicionou nenhum benefício clínico ou radiográfico quando utilizado com enxertos xenogênicos.

Miron et al. (2017) em uma revisão sistemática demonstrou que o PRF possui capacidade de melhorar a regeneração tecidual, se mostrando promissor no reparo periodontal de defeitos intraósseos e de furca, bem como para o recobrimento de tecidos moles de recessões gengivais. Evidências na literatura sugerem que o PRF é capaz de diminuir a infecção e limitar alterações dimensionais, enfatizando que além de ser de fácil utilização, baixo custo e autólogo, o PRF se torna um biomaterial ideal para procedimentos cirúrgicos na odontologia.

3 DISCUSSÃO

O PRF tem sido comumente empregado na odontologia, somando positivamente no processo de regeneração tecidual e sendo responsável por promover de forma eficaz a cicatrização dos tecidos moles e duros, reduzindo morbidade pós-operatória do paciente (CASTRO, Ana B. et al., 2017; TEMMERMAN et al., 2016). O concentrado rico em plaquetas possui grande influência no processo regenerativo e por meio da liberação de fatores de crescimento é capaz de estimular a proliferação celular, angiogênese, remodelação da matriz e a regeneração tecidual (CHOUKROUN et al., 2006b).

A literatura mostra que o uso do PRF em conjunto a enxertos ósseos oferece diversas vantagens. Primeiramente, o coágulo de fibrina tem um importante papel mecânico, já que a membrana de PRF é responsável por manter e proteger os biomateriais enxertados, e os fragmentos de PRF fazem a função de conectores biológicos entre as partículas ósseas (SIMONPIERI et al., 2009b). Segundo, a integração da rede de fibrina no sítio regenerativo é responsável por facilitar a migração celular, principalmente para as células endoteliais, as quais são essenciais na neoangiogênese, vascularização e sobrevivência do enxerto (DOHAN et al., 2006b; TOFFLER et al., 2009). Terceiro, as citocinas plaquetárias (PDGF, TGF β , IGF-1) são liberadas de forma gradual à medida que a matriz de fibrina é reabsorvida, tornando duradouro o processo de cicatrização (MAZOR et al., 2004; SIMONPIERI et al., 2009a; TOFFLER et al., 2009). Por fim, os leucócitos e citocinas presentes na rede de fibrina desempenham um papel significativo na autorregulação dos fenômenos inflamatórios e infecciosos do material enxertado (FROUM et al., 2002; TOFFLER et al., 2009).

Com base nos estudos apresentados o uso do PRF combinado a enxertos ósseos potencializa o efeito regenerativo do enxerto, causando cicatrização e fechamento precoce de feridas, favorecendo a regeneração de defeitos periodontais e reduzindo o desconforto pós-operatório do paciente (CASTRO, Ana B. et al., 2017; CHEN, Liang et al., 2021; NAJEEB et al., 2017). A associação de ambos é capaz de diminuir a reabsorção, melhorar o processo de maturação e consolidação dos enxertos, colaborando para o resultado estético dos tecidos (PAN et al., 2019; TOFFLER et al., 2009). No entanto, um estudo realizado afirma que a associação do PRF a enxerto ósseo pode melhorar o volume de osso neoformado, entretanto não

aumenta a densidade óssea final (SHAWKY; SEIFELDIN, 2016).

A literatura apresenta o uso generalizado do PRF na odontologia e, apesar dessa modalidade regenerativa ser desconhecida por muitos profissionais, as evidências relatadas ao longo dos anos apoiam seu uso, demonstrando sua capacidade de melhorar a regeneração tecidual (MIRON et al., 2017). Adicionalmente, são necessários estudos com desfechos focados na regeneração de defeitos ósseos, entretanto seus benefícios combinados, de ser uma fonte autóloga, baixo custo e fácil utilização, o tornam um biomaterial de cicatrização ideal, requerendo investigação adicional em uma ampla variedade de procedimentos cirúrgicos na odontologia (MIRON et al., 2017).

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que à associação do PRF a enxertos ósseos pode promover bons resultados, aumentando o potencial regenerativo, auxiliando a maturação, consolidação e revascularização do enxerto, favorecendo a regeneração óssea ideal, além de melhorar o processo de cicatrização e a regeneração periodontal de feridas, reduzindo a morbidade pós-operatória do paciente.

REFERÊNCIAS

AL-MAAWI, S. et al. Efficacy of platelet-rich fibrin in promoting the healing of extraction sockets: a systematic review. **International Journal of Implant Dentistry**, v. 7, n. 1, p. 117, 19 dez. 2021.

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. **Glossary of periodontal terms**. Chicago, Ill.: American Academy of Periodontology, 2001.

ANITUA, E. et al. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. **Biomaterials**, v. 28, n. 31, p. 4551–4560, nov. 2007.

ANITUA, E.; CUGAT, R.; SÁNCHEZ, M. **Platelet Rich Plasma in Orthopaedics and Sports Medicine**. Cham: Springer International Publishing, 2018.

ARUNACHALAM, M.; PULIKKOTIL, S. J.; SONIA, N. Platelet Rich Fibrin in Periodontal Regeneration. **The Open Dentistry Journal**, v. 10, n. 1, p. 174–181, 2016.

CARRANZA, Fermin A; TAKEI, Henry H; KLOKKEVOLD, Perry R. **Periodontia Clínica**. 11ª Edição. São Paulo: Elsevier, 2012.

CASTRO, A. B. et al. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 44, n. 1, p. 67–82, jan. 2017.

CASTRO, A. et al. Characterization of the Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin Block: Release of Growth Factors, Cellular Content, and Structure. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 34, n. 4, p. 855–864, jul. 2019.

CHEN, F.-M. et al. Localized delivery of growth factors for periodontal tissue regeneration: Role, strategies, and perspectives. **Medicinal Research Reviews**, v. 29, n. 3, p. 472–513, maio 2009.

CHEN, L. et al. Use of Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Periodontal Intrabony Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. **BioMed Research International**, v. 2021, n. 5, p. 1–13, 4 fev. 2021.

CHOUKROUN, J. et al. **Une opportunité en paro-implantologie: Le PRF**. 2001.

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, mar. 2006a.

CHOUKROUN, J. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 101, n. 3, p. 299–303, 2006b.

CLARK, R. A. F. Fibrin and Wound Healing. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 936, n. 1, p. 355–367, 25 jan. 2006.

DE ANGELIS, P. et al. Hard and Soft Tissue Evaluation of Different Socket Preservation Procedures Using Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin: A Retrospective Clinical and Volumetric Analysis. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 77, n. 9, p. 1807–1815, set. 2019.

DOHAN, D. M. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 101, n. 3, 2006a.

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, 2006b.

DOHAN, D. M.; DEL CORSO, M.; CHARRIER, J.-B. Cytotoxicity analyses of Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) on a wide range of human cells: The answer to

a commercial controversy. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 103, n. 5, p. 587–593, 1 maio. 2007.

DRAGONAS, P. et al. Effects of leukocyte–platelet-rich fibrin (L-PRF) in different intraoral bone grafting procedures: a systematic review. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 48, n. 2, p. 250–262, fev. 2019.

FROUM, S. J. et al. **Effect of Platelet-Rich Plasma on Bone Growth and Osseointegration in Human Maxillary Sinus Grafts: Three Bilateral Case Reports**. vol. 22, n. 1, p. 45-53. fev. 2002.

GAMAL, A. Y.; ABDEL GHAFAR, K. A.; ALGHEZWY, O. A. Crevicular Fluid Growth Factors Release Profile Following the Use of Platelet-Rich Fibrin and Plasma Rich Growth Factors in Treating Periodontal Intra-bony Defects: A Randomized Clinical Trial. **Journal of Periodontology**, v. 87, n. 6, p. 654–662, jun. 2016.

HOFFMANN, T. et al. A randomized clinical multicentre trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal class II furcation involvement in mandibular molars. Part III: patient factors and treatment outcome. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 33, n. 8, p. 575–583, ago. 2006.

HYNES, K. et al. Clinical utility of stem cells for periodontal regeneration. **Periodontology 2000**, v. 59, n. 1, p. 203–227, jun. 2012.

KINANE, D. F.; STATHOPOULOU, P. G.; PAPAPANOU, P. N. Periodontal diseases. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, 22 jun. 2017.

LANG, H. et al. Formation of Differentiated Tissues in vivo by Periodontal Cell Populations Cultured in vitro. **Journal of Dental Research**, v. 74, n. 5, p. 1219–1225, maio. 1995.

LI, A. et al. Additive effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: A PRISMA-compliant meta-analysis. **Medicine (United States)**, v. 98, n. 11, fev. 2019.

LÖE, H.; WAERHAUG, J. Experimental replantation of teeth in dogs and monkeys. **Archives of Oral Biology**, v. 3, n. 3, p. 176–184, 1961.

MARTÍNEZ, C. E.; SMITH, P. C.; PALMA ALVARADO, V. A. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: A concise update. **Frontiers in Physiology**, v. 6, n. OCT, p. 1–7, 2015.

MATHUR, A. et al. Evaluation of intrabony defects treated with platelet-rich fibrin or autogenous bone graft: A comparative analysis. **European Journal of Dentistry**, v. 09, n. 01, p. 100–108, 4 jan. 2015.

MAZOR, Z. et al. Platelet-Rich Plasma for Bone Graft Enhancement in Sinus Floor Augmentation With Simultaneous Implant Placement: Patient Series Study. **Implant Dentistry**, v. 13, n. 1, p. 65–72, mar. 2004.

MIRON, R. J. et al. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, v. 25, n. 5, p. 2461–2478, 20 maio. 2021.

MIRON, R. J. et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. **Clinical Oral Investigations**, v. 21, n. 6, p. 1913–1927, 2017.

MOUSSA, N. T.; DYM, H. Maxillofacial Bone Grafting Materials. **Dental Clinics of North America**, v. 64, n. 2, p. 473–490, 2020.

NAJEEB, S. et al. Regenerative Potential of Platelet Rich Fibrin (PRF) for Curing Intrabony Periodontal Defects: A Systematic Review of Clinical Studies. **Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 14, n. 6, p. 735–742, 2017.

NUÑEZ, J. et al. Cellular therapy in periodontal regeneration. **Periodontology 2000**, v. 79, n. 1, p. 107–116, 2019.

NYMAN, S. et al. The regenerative potential of the periodontal ligament: An experimental study in the monkey. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 9, n. 3, p. 257–265, 1982.

ONCU, E. et al. Positive effect of platelet rich fibrin on osseointegration. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 21, n. 5, p. 0–0, 2016.

PAN, J. et al. Effect of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. **The Journal of the American Dental Association**, v. 150, n. 9, p. 766–778, set. 2019.

PIHLSTROM, B. L.; MICHALOWICZ, B. S.; JOHNSON, N. W. Periodontal diseases. **The Lancet**, v. 366, n. 9499, p. 1809–1820, nov. 2005.

PIMENTEL, W.; CARRIJO, R. C.; TIOSSI, R. Nova técnica L-PRF segmentada para procedimentos regenerativos e implantares. **ImplantNews**, v. 11, n. 3, p. 305–310, 2014.

PRADEEP, A. R. et al. Platelet-Rich Fibrin Combined With a Porous Hydroxyapatite Graft for the Treatment of 3-Wall Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. **Journal of Periodontology**, v. 88, n. 12, p. 1288–1296, dez. 2017.

REYNOLDS, M. A.; AICHELMANN-REIDY, M. E.; BRANCH-MAYS, G. L. Regeneration of Periodontal Tissue: Bone Replacement Grafts. **Dental Clinics of North America**, v. 54, n. 1, p. 55–71, jan. 2010.

REYNOLDS, M. A. et al. The Efficacy of Bone Replacement Grafts in the Treatment of Periodontal Osseous Defects. A Systematic Review. **Annals of Periodontology**, v. 8, n. 1, p. 227–265, dez. 2003.

SÁNCHEZ, A. R.; SHERIDAN, D. D. S. P. J.; KUPP, M. S. L. I. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 90, n. 2, p. 204, 2003.

SHAWKY, H.; SEIFELDIN, S. A. Does Platelet-Rich Fibrin Enhance Bone Quality and Quantity of Alveolar Cleft Reconstruction? **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 53, n. 5, p. 597–606, 1 set. 2016.

SIMONPIERI, A. et al. The Relevance of Choukroun's Platelet-Rich Fibrin and Metronidazole During Complex Maxillary Rehabilitations Using Bone Allograft. Part I: A New Grafting Protocol. **Implant Dentistry**, v. 18, n. 2, p. 102–111, abr. 2009a.

SIMONPIERI, A. et al. The relevance of choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: Implant surgery, prosthodontics, and survival. **Implant Dentistry**, v. 18, n. 3, p. 220–229, 2009b.

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, 1 maio 2012.

TARALLO, F. et al. Use of Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Grade 2 Furcation Defects: Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 7, p. 2104, 3 jul. 2020.

TATULLO, M. et al. Platelet Rich Fibrin (P.R.F.) in Reconstructive Surgery of Atrophied Maxillary Bones: Clinical and Histological Evaluations. **International Journal of Medical Sciences**, v. 9, n. 10, p. 872–880, 2012.

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.

THORAT, M.; BAGHELE, O.; PS, R. Adjunctive Effect of Autologous Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Intrabony Defects in Localized Aggressive Periodontitis Patients: A Randomized Controlled Split-Mouth Clinical Trial. **The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry**, v. 37, n. 6, p. e302–e309, nov. 2017.

TOFFLER, M. et al. Introducing Choukroun's Platelet Rich Fibrin (PRF) to the Reconstructive Surgery Milieu. **Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry**, p.

21–32, 2009.

WANG, H.-L.; BOYAPATI, L. “PASS” Principles for Predictable Bone Regeneration. **Implant Dentistry**, v. 15, n. 1, p. 8–17, mar. 2006.

ZHOU, S. et al. Efficacy of Adjunctive Bioactive Materials in the Treatment of Periodontal Intrabony Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. **BioMed Research International**, 2018.

ZHOU, Z.; QI, X.; NOTICE, T. Treatment of mandibular grade III furcation involvement using platelet-rich fibrin and allogenic graft with 12-month follow-up — A case report. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 10, n. 4, p. 542–546, 1 out. 2020.