

Ana Luísa Azevedo Silva

A aplicação de Plasma Rico em Plaquetas na Regeneração dos Tecidos Periodontais

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016



Ana Luísa Azevedo Silva

A aplicação de Plasma Rico em Plaquetas na Regeneração dos Tecidos Periodontais

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2016

Ana Luísa Azevedo Silva

A aplicação de Plasma Rico em Plaquetas na Regeneração dos Tecidos Periodontais

Dissertação apresentada à Universidade Fernando  
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção  
do grau de Mestre em Medicina Dentária.

---

## RESUMO

O periodonto é uma unidade biológica e funcional, constituída pela gengiva, pelo cemento, pelo ligamento periodontal e pelo osso alveolar. O seu processo de cicatrização envolve mecanismos fisiológicos complexos que requerem a ação dos fatores de crescimento, péptidos oriundos da desgranulação das plaquetas. Neste sentido surge o Plasma Rico em Plaquetas como um produto autólogo, obtido a partir da centrifugação do sangue do próprio paciente e que visa melhorar a cicatrização dos tecidos após procedimentos enquadrados na Medicina Dentária. Esta revisão bibliográfica baseou-se numa pesquisa realizada na base de dados MEDLINE, via pubmed. Foram utilizadas as palavras-chave “plasma rich in growth factors”, “platelet-rich plasma”, “oral surgery”, “dental implants”, “sinus lift”, “third molar surgery” e “bone regeneration”. Após leitura de 40 artigos, foram descartados 9 pela sua pouca relevância no contexto. O objetivo é avaliar a efetividade da aplicação de plasma rico em plaquetas na regeneração dos tecidos periodontais em situações clínicas como alvéolos pós-extracionais, cirurgias de implantes, cirurgias de elevação do seio maxilar e na regeneração óssea. A efetividade em tecidos moles parece ser consensual. A efetividade no tecido ósseo é alvo de contradição entre os diversos autores, concluindo-se que há necessidade de mais estudos randomizados e controlados para que se possa responder à questão com evidência científica suficiente.

## **ABSTRACT**

The periodontium is a biological and functional unit consisting of the gingiva, the cementum, the periodontal ligament and the alveolar bone. Its healing process involves complex physiological mechanisms that require the action of growth factors, peptides derived from degranulation of platelets. In this sense arises Platelet Rich Plasma as an autologous product, obtained from the patient's own blood centrifugation and aims to improve the healing of tissues after framed procedures in dentistry. This literature review was based on a survey conducted in the MEDLINE database, via pubmed. Keywords used were "plasma rich in growth factors", "platelet-rich plasma," "oral surgery", "dental implants", "lift sinus", "third molar surgery" and "bone regeneration". After reading 40 articles, 9 were discarded by their little relevance in the context. The objective is to evaluate the effectiveness of the application of plasma rich in platelets in the regeneration of periodontal tissues in clinical situations such as post-extracional alveoli, implant surgery, maxillary sinus lifting surgery and bone regeneration. The effectiveness of soft tissues appears to be consensual. The effectiveness of the bone tissue is spoken against among the various authors, concluding that there is need for more randomized controlled trials so that you can answer the question with sufficient scientific evidence.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao longo destes cinco anos de trabalho, muitos foram aqueles que me acompanharam e que estiveram presentes em todos os momentos que deles precisei. Após esta longa jornada cabe-me agradecer-lhes.

Agradeço aos meus pais, Luís e Luísa, por todo o apoio e por todos os valores que me inculcaram. É a essa educação que devo o meu sucesso na minha vida académica.

Agradeço à minha irmã. Sempre procurei ser um bom exemplo e isso fez de mim mais forte.

Agradeço aos meus avós. O orgulho que sentem em mim fez-me sempre procurar fazer o melhor para que esse mesmo orgulho prevalecesse em cada olhar.

Agradeço às minhas queridas amigas, Mafalda, Flávia, Ângela e Joana, que me acompanharam neste percurso e às quais devo todos os bons momentos que sempre recordarei deste caminho de aprendizagem! Levo-as para a vida.

Agradeço ao meu namorado que me apoia incondicionalmente.

Por último, agradeço ao meu querido orientador, o professor Hélder Oliveira. O seu percurso e a sua busca incessante pelo saber são uma verdadeira inspiração!

## ÍNDICE

<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>II. DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>2</b>
<b>1. Materiais e métodos .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Tecidos periodontais .....</b>	<b>3</b>
<b>3. O processo de reparação tecidual e os fatores de crescimento .....</b>	<b>5</b>
<b>4. Plasma rico em plaquetas (PRP) .....</b>	<b>7</b>
i) O que é o PRP? .....	7
ii) Técnicas de obtenção .....	11
<b>5. Aplicações clínicas dos concentrados de plaquetas .....</b>	<b>16</b>
i) Alvéolos pós-extracionais .....	17
ii) Vantagens em pacientes hipocoagulados .....	20
iii) Aplicação em implantologia .....	23
iv) Cirurgia do seio maxilar .....	26
v) Regeneração óssea .....	30
<b>III. DISCUSSÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>IV. CONCLUSÃO .....</b>	<b>39</b>
<b>V. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>41</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Diferentes apresentações do PRGF.....	14
<b>Figura 2:</b> Exemplo da avaliação radiografia de um grupo de controlo e o grupo de estudo.....	18
<b>Figura 3:</b> Aplicação de cola de fibrina versus PRGF.....	21
<b>Figura 4:</b> NBR .....	25
<b>Figura 5:</b> Elevação do seio maxilar – caso clínico .....	29
<b>Figura 6:</b> Análise histológica .....	31

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Número de artigos de acordo com o ano de publicação.....	1
<b>Tabela 2:</b> Palavras-chave, número de artigos resultantes da pesquisa e número de artigos selecionados.....	3
<b>Tabela 3:</b> Fatores de crescimento com maior relevância na cicatrização dos tecidos...	6
<b>Tabela 4:</b> Descrição dos protocolos.....	11
<b>Tabela 5:</b> Concentração de plaquetas após obtenção do plasma rico em plaquetas.....	13
<b>Tabela 6:</b> A influência dos concentrados de plaquetas na regeneração óssea, por vários autores .....	33

## ABREVIATURAS

**ACD:** Solução anticoagulante citrato dextrose

**CaCl<sub>2</sub>:** Cloreto de cálcio

**CPDA:** Solução anticoagulante Citrato, fosfato, dextrose e adenina

**CPD:** Solução anticoagulante Citrato, fosfato e dextrose

**EDTA:** Ácido etileno diamino tetra-acético

**EGF:** Fator de crescimento epidérmico

**FG:** “Fibrin Glue”

**FGF:** Fator de crescimento fibroblástico

**IGF-1:** Fator de crescimento insulínico tipo um

**IL-8:** Interleucina oito

**L-PRF:** Plasma rico em fibrina e leucócitos

**L-PRP:** Plasma rico em plaquetas e leucócitos

**NBR:** “Natural Bone Regeneration”

**PDGF:** Fator de crescimento derivado de plaquetas

**PRGF:** Plasma rico em fatores de crescimento

**PRP:** Plasma rico em plaquetas

**P-PRF:** Plasma rico em fibrina e plaquetas

**P-PRP:** Plasma rico em plaquetas puro

**PTD:** Dispositivo de transferência de plasma

**TGF-β1:** Fator de crescimento transformador beta um

**TiO<sub>2</sub>:** Dióxido de titânio

**VEGF:** Fator de crescimento endotelial vascular



## I. INTRODUÇÃO

A ciência está em constante evolução. Procura-se estudar e desenvolver o conhecimento, tentando aperfeiçoar os métodos existentes na área da saúde que visam melhorar e conferir qualidade de vida aos pacientes. Neste sentido, a Medicina Dentária não é exceção. A excelência é a palavra de ordem para se atuar nos dias de hoje e para se afirmar no mercado de trabalho, deste modo a busca pelo saber é preponderante. Este é o primeiro propósito desta revisão – procurar conhecimento.

Os concentrados de plaquetas são produtos autólogos, isto é, são obtidos através da centrifugação do sangue do próprio paciente. Têm vindo a ser utilizados na cirurgia oral e maxilofacial desde os trabalhos realizados por Marx et al., em 1998. Muitas são as suas áreas de aplicação conhecidas, nomeadamente a cirurgia plástica, cirurgia ortopédica, lesões de pele, queimaduras, regeneração do couro cabeludo, entre outras. Na Medicina Dentária são usados em cirurgias de implantes, de elevação do seio maxilar, de extração do terceiro molar e em regeneração do tecido ósseo dos maxilares. O potencial destes concentrados baseia-se na sua elevada concentração de plaquetas. Estas contêm os fatores de crescimento responsáveis por mediar os fenómenos envolvidos na cicatrização e remodelação dos tecidos moles e duros.

Neste sentido, esta revisão bibliográfica baseada em 31 artigos relativos ao tema e pesquisados uma base de dados amplamente utilizada – a pubmed, visa clarificar a efetividade da aplicação destes concentrados nas diversas áreas da Medicina Dentária acima citadas, que envolvem a necessidade de cicatrização dos tecidos periodontais, daí o tema: “A aplicação de plasma rico em plaquetas na regeneração dos tecidos periodontais”. Optou-se por uma abordagem que permitisse conhecer as diferentes aplicações e a opinião de vários autores relativamente aos possíveis resultados nas diferentes áreas. O objetivo passa por dar a conhecer aos profissionais a existência de uma ferramenta de trabalho que tem como intuito inicial melhorar a cicatrização e a vida dos pacientes. Contudo, após leitura atenta de todo o desenvolvimento e respetivas conclusões restará responder às questões que se fazem soar: “Haverá vantagem em adicionar este produto aos procedimentos tradicionais?”, “Terá uma boa relação de

custo benefício?”, “Será a literatura existente suficiente para obter conclusões definitivas?”.

## II. DESENVOLVIMENTO

### 1. Materiais e Métodos

Procedeu-se à pesquisa de artigos utilizando a base de dados MEDLINE, via pubmed. Foi realizada uma pesquisa de artigos compreendidos entre 2009 e 2015, tendo sido incluído um de 2007 pela sua importância no contexto (Tabela 1). Todos os artigos anteriores a este intervalo de tempo são artigos citados nos artigos principais e cuja informação foi utilizada por relevância histórica ou científica. Foram recolhidos 40 artigos e após a sua leitura foram descartados 9, pois não se adequavam ao objetivo desta revisão. As palavras-chave usadas foram “plasma rich in growth factors”, “platelet-rich plasma”, “oral surgery”, “dental implants”, “sinus lift”, “third molar surgery” e “bone regeneration”. Foi realizada uma pesquisa geral para desmistificar e conhecer o tema e, posteriormente, usaram-se os marcadores booleanos para filtrar a pesquisa (Tabela 2). Para melhor contextualizar, foram utilizados dois livros.

Ano	2007	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Artigos	1	1	2	1	6	7	6	7

**Tabela 1:** Número de artigos de acordo com o ano de publicação.

Palavras-chave	Resultados	Artigos selecionados
“Platelet-rich plasma”	8416	6
“Plasma rich in growth factors”	2592	4
“Platelet-rich plasma AND oral surgery”	250	4

<b>“Platelet-rich plasma AND dental implants”</b>	216	6
<b>“Platelet-rich plasma AND sinus lift”</b>	43	6
<b>“Platelet-rich plasma AND third molar surgery”</b>	26	6
<b>Platelet-rich plasma AND bone regeneration”</b>	705	8
<b>Total</b>	—	40-9= 31

**Tabela 2:** Palavras-chave, número de artigos resultantes da pesquisa e número de artigos selecionados.

## 2. Tecidos periodontais

O periodonto (perio = em torno de; odonto = dente) é constituído por quatro elementos essenciais: a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento radicular e o osso alveolar. A sua principal função é a inserção do dente no tecido ósseo dos maxilares, mantendo a integridade da superfície da mucosa mastigatória. Este sistema forma uma unidade de desenvolvimento biológica e funcional. (Lindhe, J. et al. 2015).

A gengiva faz parte da mucosa mastigatória (que compreende a gengiva e a mucosa do palato duro) e recobre o processo alveolar, bem como circunda os dentes. É constituída por uma camada epitelial e por tecido conjuntivo subjacente designado de lâmina própria. A sua forma final é adquirida aquando do processo de erupção dos dentes. Em direção à coroa, a gengiva de cor rosada termina na margem gengival livre que possui um contorno festonado. Em direção apical a gengiva é contínua com a mucosa alveolar, que se apresenta flácida e de cor rosa escuro. A separação entre ambas é designada de linha muco-gengival (Lindhe, J. et al. 2015).

O ligamento periodontal é um tecido conjuntivo altamente especializado que se situa entre o dente e o osso alveolar, cuja função principal é conectar o dente ao osso, permitindo ao elemento dentário suportar as forças da mastigação. Este facto verifica-se devido à presença das fibras de colagénio (fibras da crista alveolar; horizontais; oblíquas e apicais) que de um lado se inserem no cemento e do outro no osso. Estas têm a capacidade de se adaptar e remodelar face às forças a que estão sujeitas (Nanci, A. 2008). O espaço do ligamento periodontal é de cerca de 0,25 mm (0,2 a 0,4 mm), sendo este essencial para a mobilidade dentária que é determinada pela largura, altura e qualidade do mesmo (Lindhe, J. et al. 2015).

O cemento é um tecido conjuntivo mineralizado e avascular. As células que o compõem são designadas de cementoblastos. Neste sentido, existem dois tipos de cemento: o cemento acelular e o celular. Isto é, aquele que tem união com a dentina e que recobre a porção superior da raiz é acelular ou primário. A porção restante de raiz é recoberta por cemento celular ou secundário (Nanci, A. 2008).

O osso alveolar é constituído por dois componentes: o osso alveolar propriamente dito e o processo alveolar. O primeiro é contínuo com o segundo e forma a delgada lâmina óssea que reveste o alvéolo dentário. O componente mineral do osso, a hidroxiapatite, constitui cerca de 60% do seu peso (Lindhe, J. et al. 2015).

### **3) O processo de reparação tecidual e os factores de crescimento**

O processo de cicatrização é um evento complexo que envolve uma série de mecanismos que são alvo de estudos no decorrer dos anos. A primeira fase, designada de fase hemostática ou de inflamação, corresponde ao processo de migração celular para a área de injúria. A fase proliferativa diz respeito à proliferação celular que ocorre no local. E, por último, a fase de remodelação, que corresponde à formação de novos componentes tecidulares. Cada fase deste complexo evento, é coordenada e regulada por um conjunto de substâncias bioativas designadas de factores de crescimento. Estes elementos estão envolvidos nos processos de regeneração tecidual: a proliferação celular e diferenciação, a síntese de matriz extracelular, a quimiotaxia e a angiogénese. As plaquetas contêm grânulos secretores, sendo que os  $\alpha$  são os mais abundantes. São estes grânulos que reservam e são responsáveis pela libertação dos factores de crescimento e das citocinas (Rodella, L., Bonazza, V. 2015). Os factores de crescimento são péptidos que estão especialmente envolvidos na criação de condições ideais para a cicatrização (Anitua, E., Andia, I., Ardanza, B. et al. 2004).

O PDGF (fator de crescimento derivado das plaquetas) é responsável pela proliferação do tecido conjuntivo (Shanchez, M., Anitua, E., Orive, G., et al. 2009), angiogénese (Engebretsen, L., Steffen, K., Alsouson, J. et al. 2010) e pela estimulação da síntese de outros factores (Creaney, L., Hamilton B. 2008). O TGF- $\beta$ 1 (factor de crescimento transformador beta um), por sua vez, participa na síntese de colagénio e de matriz extracelular, inibindo a sua degradação (Shanchez, M., Anitua, E., Orive, G., et al. 2009) e é responsável pela supressão da proliferação celular e pela imunossupressão (Cugat, R., Garcia-Balletbo, M. 2010). O EGF (factor de crescimento epidérmico) participa na proliferação/ diferenciação das células mesenquimatosas e epiteliais (Engebretsen, L., Steffen, K., Alsouson, J. et al. 2010), potencia outros factores de crescimento (Creaney, L., Hamilton B. 2008) e é activo na quimiotaxia, bem como na

síntese de colagénio (Cugat, R., Garcia-Balletbo, M. 2010). O VEGF (factor de crescimento endotelial vascular) e HGF (factor de crescimento hepático) participam, sobretudo, na angiogénese (Shanchez, M., Anitua, E., Orive, G., *et al.* 2009). O IGF-1 (factor de crescimento insulínico tipo um) participa na quimiotaxia e no crescimento e regeneração tecidular (Creaney, L., Hamilton B. 2008), bem como na osteogénese e síntese proteica (Engebretsen, L., Steffen, K., Alsouson, J. *et al.* 2010). Por último, o FGF (factor de crescimento fibroblástico) tem um papel preponderante na proliferação de fibroblastos, mioblastos, queratinócitos e condrócitos e na angiogénese (Cugat, R., Garcia-Balletbo, M. 2010).

<b>Factor</b>	<b>Efeito</b>
<b>PDGF**</b>	-Proliferação do tecido conjuntivo -Angiogénese -Estimulação da síntese de outros fatores
<b>TGF-<math>\beta</math>1**</b>	-Síntese de colagénio/matriz extracelular e inibição da sua degradação -Supressão da proliferação celular, imunossupressão
<b>EGF**</b>	-Proliferação/diferenciação das células mesenquimatosas e epiteliais -Potenciação do efeito de outros fatores -Quimiotaxia e síntese de colagénio
<b>VEGF**</b>	-Angiogénese
<b>HGF*</b>	-Angiogénese; anti-fibrose
<b>IGF-1***</b>	-Quimiotaxia -Crescimento/regeneração muscular -Osteogénese -Síntese proteica
<b>FGF**</b>	-Proliferação de fibroblastos, mioblastos, queratinócitos, condrócitos -Angiogénese

**Tabela 3.** Fatores de crescimento com maior relevância na cicatrização dos tecidos (Adaptado de Ferrão, A., Gutierrez, M., 2013); \*- tem como fonte o plasma; \*\* -tem como fonte as plaquetas; \*\*\*- tem como fonte o plasma/fígado.

#### **4. Plasma rico em plaquetas (PRP)**

##### **i) O que é o PRP?**

O Plasma Rico em Plaquetas corresponde a uma amostra de plasma autógeno com uma concentração de plaquetas superior aos níveis basais do sangue. A maioria dos autores admite um valor de 1,000,000 plaquetas/ $\mu$ L como definição, correspondendo a uma concentração de 2,5 a 8 vezes superior à fisiológica (Hayter, CL., Adler, RS. 2012; Cole, BJ., Seroyer, ST., Filardo, G et al. 2010; Lee, KS., Wilson, JJ., Rabago, DP. Et al. 2011). É obtido, essencialmente, através de centrifugação (Bielecki, T., Dohan Ehrenfest, DM. 2012). Esta permite separar os componentes do sangue, descartando os elementos considerados desnecessários (principalmente as hemácias) e permitindo concentrar aqueles que podem ter aplicações terapêuticas, como sejam, a fibrina/fibrinogénio, plaquetas, fatores de crescimento, leucócitos e outras células que se encontram em circulação (Dohan Ehrenfest, DM., Rasmusson, L., Albrektson T. 2009).

As plaquetas, quando isoladas do sangue periférico, constituem uma fonte natural e autóloga de fatores de crescimento, sendo um aditivo cirúrgico bioativo. Deste modo, o PRP constitui um modo de introduzir fatores de crescimento na ferida cirúrgica e potenciar os efeitos do coágulo na reparação dos tecidos (Soffer, E., et al., 2003, citado por Balaram Naik, et al., 2013).

Um coágulo de sangue naturalmente criado na ferida apresenta uma concentração de 94% de glóbulos vermelhos, 5% de plaquetas e 1% de glóbulos brancos. Por sua vez, um concentrado de plaquetas contém 4% de glóbulos vermelhos, 95% de plaquetas e 1% de glóbulos brancos (Nevins, M., et al., 2005, citado por Balaram Naik, et al., 2013).

Estes concentrados são usados em diversas áreas da Medicina com vista a estimular, melhorar e acelerar os processos de cura e cicatrização (Ciestik-Bielecka, A., Choukroun, J., Odin, G. et al. 2012). Em todas as feridas, a coagulação do sangue é o primeiro passo para a natural cicatrização e o uso de plasma rico em plaquetas é preconizado para reforçar este processo natural à semelhança das colas de fibrina usadas

há mais de 40 anos como adjuvantes de procedimentos cirúrgicos (Gibble, JW., Ness, PM., 1990, citado por Ciestik-Bielecka, A., Choukroun, J., Odin, G. et al. 2012).

Há uma série de contradições relativas à história destes produtos. Há quem defenda que a introdução do plasma rico em plaquetas como uma nova biotecnologia se deveu aos estudos de Mark et al. em 1998 (Klein, C. et al. 2011). Por outro lado, foi com os trabalhos de Matras sobre as colas de fibrina no ano de 1970, que se começou a dar importância a estes concentrados (Ehrenfest, D. et al. 2014). Uns anos mais tarde (1975-1979), vários investigadores propuseram que se fizesse um *upgrade* nos conceitos relativos aos usos dos concentrados de sangue, aos quais se chamou “misturas de plaquetas, fibrinogénio e trombina” e “gelatina de plaquetas” (Rosenthal, AR., Egbert, PR., Harbury, C. et al. 1978, citado por Ehrenfest, D. et al. 2014). Este *upgrade* constituiu o primeiro PRP, à luz daquilo que é sabido actualmente. Estas novas estratégias tornaram possível perceber o papel das plaquetas dentro do gel de fibrina e trouxeram excelentes avanços na oftalmologia, neurocirurgia e cirurgia geral. Nos anos seguintes, surgiram outros desenvolvimentos como “factores de cicatrização derivados de plaquetas”, que foram testados com sucesso na cicatrização de úlceras (Knighton, DR., Ciresi, KF., Fiegel, VD. et al. 1986, citado por Ehrenfest, D. et al. 2014).

Estas técnicas continuaram o seu desenvolvimento até que Whitman em 1997 e, mais particularmente, Marx et al. em 1998, escreveram os seus artigos sobre estas temáticas. Estes foram os pontos de partida para o início do uso do PRP na Medicina oral e maxilofacial, introduzindo um conceito de Medicina Regenerativa (Ehrenfest, D. et al. 2014). Como a história demonstra, o interesse começou na matriz de fibrina como material de cicatrização, passou para as propriedades das plaquetas e, mais posteriormente, incidiu nas propriedades dos factores de crescimento. Contudo, o conhecimento atual sobre a cicatrização e a coagulação revela que todos os elementos devem ser considerados como necessários para um correto resultado terapêutico (Ehrenfest, DM., Bielecki, T., Mishra, A. et al. 2012).

De forma a entender as diferenças entre estes concentrados, foi proposta uma classificação em 2009 (Dohan Ehrenfest, DM., Rasmusson, L., Albrektson T. 2009):

1. Plasma rico em plaquetas puro (P-PRP): as preparações são realizadas sem leucócitos e com uma fina rede de fibrina após ativação. Por definição, estes produtos podem ser usados sob a forma de líquido ou de géis. Uma variante muito conhecida deste tipo de concentrado é o PRGF-Endoret® da BTI que é muito estudado no contexto da Medicina desportiva.
2. Plasma rico em plaquetas e leucócitos (L-PRP): as preparações são realizadas com leucócitos e com uma fina rede de fibrina após ativação. Como o PRP, as suas formulações podem ser líquidas ou na forma de gel.
3. Fibrina rica em plaquetas pura (P-PRF): as preparações estão isentas de leucócitos e têm uma densa rede de fibrina. Apenas se apresenta na forma de um gel ativado extremamente denso e resistente, não podendo ser injetado.
4. Fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L- PRF): as preparações contêm leucócitos e uma densa rede de fibrina. À semelhança da P-PRF apresenta-se na forma de gel denso.

Esta classificação é um passo importante (Dohan Ehrenfest, DM., Rasmusson, L., Albrektson T. 2009), contudo poderá ser insuficiente para caracterizar estes produtos tão complexos. É necessário ter em consideração, num ponto de vista biológico, a caracterização das células presentes, a taxa/quantidade de plaquetas, a taxa/quantidade de leucócitos e o processo de preservação desde a recolha à centrifugação do material (Dohan Ehrenfest, DM., Rasmusson, L., Albrektson T. 2009).

O PRF foi desenvolvido em França no ano de 2001 por Choukroun et al., e o seu protocolo de obtenção pretendia acumular plaquetas e multiplicar citocinas num coágulo de fibrina (Choukroun, J., Adda, F., Schoeffler, C. et al. 2001). Há quem defenda que o PRF representa um passo revolucionário no conceito terapêutico de concentrados de plaquetas em gel (Dohan, DM., Choukroun, J., Diss, A. et al. 2006) e

que apresenta algumas vantagens relativamente ao PRP, nomeadamente o facto de não haver manuseamento bioquímico do sangue, de ter um processo mais simples e com boa relação custo-efetividade, não ser necessário o uso de trombina bovina nem anticoagulantes, permitir uma boa cicatrização pela lenta polimerização, ter um papel de suporte no sistema imunitário e permitir uma boa hemóstase (Toffler, M., Toscano, N., Holtzclaw, D. et al. 2009).

## ii) Técnicas de obtenção e formulações

Diferentes áreas das ciências da saúde procuram encontrar novas biotecnologias, a fim de empregá-las na bioengenharia tecidual. Neste contexto, insere-se o plasma rico em fatores de crescimento (Klein, C., Wagner, S., Silva, J., 2011). O seu uso em diversas especialidades cirúrgicas tem conduzido a melhorias nos resultados da reparação dos tecidos lesados (Anitua, et al. 2007), contudo ainda não se encontrou um método de obtenção que seja padronizado (Vendramim, et al. 2009).

Klein, C. et al., em 2011, realizaram um estudo que pretendia a comparação entre métodos de obtenção de plasma rico em plaquetas. Foi realizado no Laboratório de Biomedicina da Universidade Feevale. Foram recrutados 10 indivíduos saudáveis entre os 18 e os 30 anos, sendo que indivíduos fumadores ou com qualquer tipo de doença foram excluídos. Recolheu-se 20 ml de sangue a cada indivíduo através da punção da veia cubital mediana e colocou-se o sangue em tubos com o anticoagulante – citrato dextrose. Para cada doador, o volume total de sangue foi colocado em quatro alíquotas: uma para a contagem das plaquetas e uma para cada um dos protocolos selecionados para comparação (Gonshor 2002, Sonnleitner et al., 2000 e Dugrillon et al., 2002).

Protocolos	1º Centrifugação	2º Centrifugação
<b>Gonshor 2002</b>	1226 RPM (160g) – 10 min	1939 RPM (400g) – 10 min
<b>Sonnleither et al. 2000</b>	1226 RPM (160g) – 20 min	1939 RPM (400g) – 15 min
<b>Dugrillon et al. 2002</b>	1426 RPM (205g) – 20 min	2817 RPM (800g) – 15 min

**Tabela 4:** Descrição dos protocolos. (Adaptada de Klein, C., Wagner, S., Silva, J., 2011).

Foram realizadas duas centrifugações, seguindo as orientações dos protocolos. Após a primeira centrifugação, o sangue ficou dividido em três fases de acordo com o gradiente de densidade dos seus constituintes: a fase inferior representada pelas hemácias, a intermediária representada por uma fase esbranquiçada que contém as plaquetas e os leucócitos, e a superior representada pelo plasma. As fases intermediária e superior foram aspiradas e transferidas para um tubo de ensaio. O volume com a maior parte das hemácias foi desprezado. Depois da segunda centrifugação, o plasma pobre em plaquetas (PPP) foi obtido (cerca de dois terços do plasma na região superior) e rejeitado. O concentrado de plaquetas, leucócitos e algumas hemácias ficou depositado no fundo e foi homogeneizado, formando o plasma rico em plaquetas. (Klein et al. 2011).

O potencial efeito do plasma rico em plaquetas deve-se ao seu efeito regenerativo através da libertação de fatores de crescimento presentes nos grânulos das plaquetas. A secreção desses fatores inicia-se após a ativação plaquetária e está diretamente relacionada com a formação de novo tecido e com a revascularização. Neste sentido e tentando perceber o estudo acima descrito, é importante perceber que a resposta celular acontece quando a contagem de plaquetas atinge valores quatro a cinco vezes maiores do que os níveis basais (Everts et al. 2006, citado por Klein et al. 2011).

O estudo de Klein et al. (2011), conclui que não há diferença estatisticamente significativa entre protocolos e todos foram eficazes na concentração de plaquetas. Sabendo que a contagem basal de plaquetas variou entre 123 e 237 x 10<sup>3</sup> µL, a análise da tabela 5 permite identificar o sucesso dos protocolos.

Protocolo	Valor ( $\mu\text{L}$ )	mínimo	Valor ( $\mu\text{L}$ )	máximo	Média $\pm$ dp ( $\mu\text{L}$ )
<b>Gonshor, 2002</b>	$643 \times 10^3$		$1.816 \times 10^3$		$1.065 \times 10^3 \pm 384 \times 10^3$
<b>Sonnleither et al. 2000</b>	$673 \times 10^3$		$1.853 \times 10^3$		$1.295 \times 10^3 \pm 451 \times 10^3$
<b>Dugrillon et al. 2002</b>	$655 \times 10^3$		$1.773 \times 10^3$		$1.169 \times 10^3 \pm 352 \times 10^3$

**Tabela 5.** Concentração de plaquetas após obtenção do plasma rico em plaquetas; dp-desvio padrão; (Adaptada de Klein, C., Wagner, S., Silva, J., 2011).

No mercado existem uma série de marcas que exploram este avanço da bioengenharia, uma delas é a BTI com o PRGF- Endoret® (Anitua et al. 2012). As principais diferenças entre as várias opções são a concentração de plaquetas, a concentração de leucócitos e se são ou não ativados. Estas variáveis influenciam a forma como ocorre a reparação tecidual (Mishra A., Harmon K., Woodall J. et al. 2011).

A formulação do Endoret® contém cerca de mais de duas a três vezes a concentração de plaquetas do sangue periférico (Anitua E., Sanchés M., Zalduendo MM., et al. 2011). Não contém leucócitos e a sua activação é realizada com cloreto de sódio –  $\text{CaCl}_2$ . O seu processo de obtenção passa pela recolha de sangue que é colocado em tubos com citrato de sódio – um anticoagulante. De seguida, é sujeito a uma centrifugação específica que permite a máxima concentração de plaquetas e a rejeição

dos leucócitos. Após este passo, são conseguidas três frações: a superior mais amarelada – o plasma, a camada intermédia de leucócitos e no fundo a camada que contém as hemácias. A camada superior terá um volume de plaquetas idêntico ao do sangue periférico, ao passo que a camada inferior terá duas a três vezes mais. Para recolher as frações ricas em plasma foi criado um dispositivo de transferência de plasma (PTD) que consiste num sistema descartável e estéril de aspiração que permite separar as diferentes fases depois da centrifugação, descartando os tradicionais sistemas de pipetas. Depois do fraccionamento, o PRGF-Endoret® pode ser ativado através da adição de  $\text{CaCl}_2$  (Anitua, E. et al. 2012). Esta ativação permite desprezar o uso de trombina exógena de bovino, cuja adição poderia despoletar reações imunológicas (Diesen, DL., Lawson, JH., 2008).

Esta tecnologia Endoret® apresenta várias formulações (Figura 1). Uma matriz em três dimensões, que contém fatores de crescimento autólogos, plasma e proteínas plaquetárias. A estrutura da fibrina permite a proliferação celular e pode ser usada em adição com outros materiais como osso autógeno, osso de bovino e membranas de colagénio, entre outros (Anitua, E., Prado, R., Orive, G. 2009). Uma formulação líquida que pode ser usada em implantes, criando uma ativação biológica com o titânio (Anitua, E. 2006, citado por Anitua, E., Prado, R., Orive, G. 2009). Um sobrenadante que é usado, sobretudo, em problemas oculares (López-Plandolic, S., Morales, MC., Freire V., et al. 2010). Por último, a membrana elástica de fibrina que pode ser moldada com uma pinça e que é usada para selar alvéolos pós-extraccionais (Rosana, G., Taschieri, S., DelFabbro M. 2011) e para promover a epitelização dos tecidos moles, entre outras aplicações (Sanches, M., Anitua, E., Cole, A. et al. 2009).

Ainda no que concerne à formulação do PRGF é importante abordar a temática da inclusão de leucócitos, pois o conteúdo celular e proteico pode influenciar os resultados terapêuticos pretendidos (Anitua, E., Zalduendo, M., Troya, M. et al 2015). Embora as citocinas desempenhem um papel importante na infecção e na inflamação, a sua expressão excessiva pode conduzir à destruição de tecidos (Belibasakis, GN., Meier, A., Guggenheim, B. et al 2011). Citoquinas inflamatórias como a IL-6 e a IL-8 desempenham um papel de mediadores patológicos na doença periodontal. A primeira pode levar à ativação de osteoclastos, promovendo a reabsorção óssea. A segunda induz a quimiotaxia e a ativação dos neutrófilos (Scheres, N., de Varies, TJ., Brunner, J., et al 2011).

Neste sentido, um estudo de Eduardo Anitua, Mar Zalduendo, Maria Troya, Sabino Padilla e Gorka Orive de 2015, conclui que o PRGF com alta concentração de leucócitos (L-PRGF) gera membranas muito mais frágeis e mais facilmente deterioráveis, aumenta a concentração de IL-8 no local, levando a um aumento do ambiente pró-inflamatório e à diminuição da proliferação celular. Estes efeitos podem diminuir ou impedir uma correta reparação tecidular. Ainda como conclusão deste estudo, o PRGF sem leucócitos apresenta-se muito mais previsível e a sua matriz de fibrina demonstra-se mais segura.

Tem-se sugerido o uso de PRF (*platelet-richfibrin*) como membrana reabsorvível para a técnica de Regeneração Tecidular Guiada (Gassing, V., Purcs, N., Braesen, JH. et al. 2013), contudo, devido à sua rápida degradação não existe literatura que suporte a teoria de que esta membrana crie o espaço para a regeneração por períodos de tempo suficientes. Neste sentido, através de uma técnica de compressão por calor parece ser possível tornar as membranas mais duradouras sem afetar a sua biocompatibilidade (Kawase, T., Kamiya, M., Kobayashi, M., et al. 2014). Todavia, mais estudos são necessários para que se consiga aliar a função de barreira com o potencial regenerativo destas membranas.

## 5. Aplicações clínicas

As pesquisas na área da saúde e da cirurgia oral envolvem, frequentemente, materiais e processos que são capazes de melhorar os resultados terapêuticos e aumentar as percentagens de sucesso. Neste sentido, e como escrito anteriormente, o plasma rico em plaquetas constitui uma abordagem relativamente recente para a regeneração tecidual. É amplamente usado em várias áreas cirúrgicas, nomeadamente a cirurgia da cabeça e pescoço, otorrinolaringologia, cirurgia cardiovascular e cirurgia maxilofacial (Carlson, NE., Roach, RB. 2002; Kao, RT., Murakami, S., Beirne, OR. 2009).

Atualmente vê-se o PRP como um recurso adjunto para promover a correta cicatrização nos processos de cirurgia dentária e oral. Os processos descritos na literatura correspondem a cirurgias ablativas, reconstrução mandibular, reparação de fendas/defeitos alveolares, tratamento de defeitos intra-ósseos, a cirurgia plástica periodontal, bem como na colocação de implantes osteointegrados. A natureza adesiva do PRP facilita o manuseamento nos materiais de enxerto, levando a uma adaptação e hemóstase mais previsíveis (Nikolidakis, D., Wolke, JD., Jansen, JA. 2008).

Há diversas aplicações que necessitam de mais suporte científico mas que devem ser referidas para que haja o conhecimento sobre as mesmas. Uma das aplicações que tem vindo a ser estudada, mas que ainda necessita de mais provas é a aplicação na osteonecrose da mandíbula relacionada com bifosfonatos ou necrose avascular relacionada com radioterapia, por exemplo (Cetiner, S., Sucak, GT., Kahraman, SA., 2009; Coviello, V., Peluso, F., Dehkhargani, SZ. 2012). Por outro lado, também há referências para o recobrimento radicular recorrendo a uma combinação de PRGF com um retalho de avanço coronal (Lafzi, A., Faramarzi, M., Shirmohammadi, A., et al. 2012).

Além de todas estas aplicações, é necessário ter em consideração pacientes com necessidades especiais, nomeadamente os pacientes mais idosos, visto que são mais propensos a doenças sistémicas e a distúrbios na coagulação que podem afetar os resultados terapêuticos. Neste sentido, a aplicação do PRP parece ser vantajosa nestes pacientes (Hunter, EA., Machado, DC., de Oliveira, RB., 2009; McCreary, C., Ni

Riordáin, R. 2010). O mesmo se aplica a paciente hipocoagulados, quer por doenças como a hemofilia, quer pela toma de medicação com esse efeito (Cocero, N., Pucci, F., Messina, M., 2014).

Em suma, o objetivo deste capítulo é abordar algumas das aplicações do PRP mais estudadas, tentando perceber quais são os seus resultados terapêuticos, abrindo horizontes e aumentando o conhecimento clínico sobre este produto em constante estudo.

### **i) Alvéolos pós-extracionais**

A reabsorção do osso alveolar ocorre, geralmente, aquando do processo de cicatrização nos alvéolos após extração de peças dentárias (Fickl, S., Zuhr, O., Wachtel, H. 2008). É particularmente mais acentuada em vestibular, quando comparada com a reabsorção lingual ou palatina (Araújo, M.G., Lindhe, J. 2005). Esta reabsorção pode comprometer futuras reabilitações com implantes e prejudicar a estabilidade funcional e o resultado estético de tratamentos protéticos. Assim sendo, é importante preservar o osso alveolar e minimizar a reabsorção após extrações, preenchendo os alvéolos com enxertos de osso. Foram publicados inúmeros estudos sobre os vários materiais, nomeadamente osso liofilizado (Iasella, J.M., Greenwell, H., Miller R.L., et al. 2003), osso bovino mineral (Artzi, Z., Tal, H., Dayan, D., 2000; Carmagnola, D., Adriaens, P., Berglundh, T., 2003), hidroxiapatite (Sàndor, G.K., Kainulainen, V.T., Queiroz, J.O., et al. 2003) e fosfato  $\beta$ -tricálcico (Horowitz, R.A., Mazor, Z., Miller, R.J., et al. 2009; Araújo, M.J., Liljenberg, B., Lindhe, J. 2010).

Neste seguimento, um estudo de Preeti, K. e Anisha, M. de 2012, sugere a combinação do uso de PRP com cristais de hidroxiapatite no alvéolo pós-extracional. A hidroxiapatite é um material biologicamente inerte, facilmente disponível e fácil de adaptar. Não apresenta capacidade osteoindutiva, contudo demonstra um significativo potencial osteocondutor. (Okuda, K., Tai, H., Tanabe, K. et al. 2005, citado por Preeti, K. e Anisha, M. 2012). Após o primeiro e o terceiro mês da cirurgia de extração e colocação do material, houve a avaliação dos grupos de controlo e de estudo. Os dados radiográficos evidenciaram uma formação e maturação precoces de osso no grupo de

estudo, quando comparado com o grupo de controlo. Este estudo avaliou também o edema facial e a dor pós operatória. O edema foi mais evidente nos indivíduos do grupo de controlo e a dor não obteve diferença significativa entre grupos. A combinação de hidroxiapatite com PRP parece oferecer uma modalidade clinicamente interessante para o tratamento de defeitos ósseos (Okuda, K., Tai, H., Tanabe, K. et al. 2005, citado por Preeti, K. e Anisha, M. 2012). Os autores Preeti, K. e Anisha, M, concluem que o seu estudo demonstra uma melhoria na cicatrização, aumentando a densidade óssea. Todavia, reconhecem que devem ser realizados mais estudos noutros tipos de defeitos ósseos (Ex: após apicectomia) para se conseguirem resultados mais afirmativos.

A extração de terceiros molares impactados pode causar múltiplos defeitos periodontais nas raízes dos segundos molares. Estas complicações são mais frequentes em pacientes mais velhos e em situações em que já haja defeitos periodontais na superfície distal do segundo molar antes da extração do terceiro molar (Sammartino, G., Tia, M., Marenzi, G. et al. 2005; Efeoglu, C., Ackay, YD., Erturk, SA. 2004, citados por R. Kaul et al. 2011).

Neste sentido, um estudo de R. Kaul et al. de 2011 avaliou a cicatrização dos tecidos moles e a inserção gengival, medindo as deiscências e a profundidade de sondagem em distal do segundo molar mandibular no primeiro, segundo e sétimo dias após a extração do terceiro molar, bem como 3 e 6 meses depois. No que concerne às deiscências, no primeiro dia ambos os grupos (controlo e com uso de PRP) as apresentava. No segundo dia não havia sinais de deiscência no grupo com uso de PRP e havia no grupo de controlo. Ao sétimo dia nenhum dos grupos apresentava deiscência das feridas cirúrgicas. A profundidade de sondagem apresentava-se menor no grupo que foi tratado com PRP em todas as avaliações. Neste estudo é citado o estudo de JD. Mancuso (2003) que acrescenta informação, na medida em que conclui que com o uso de PRP há menor risco de osteíte alveolar, uma mais rápida cicatrização dos tecidos moles e menor edema após sete dias da cirurgia. Este estudo foi citado para corroborar os resultados do estudo anterior, sendo claro que ambos concluem que o uso de PRP leva a uma mais rápida cicatrização dos tecidos após a extração dos terceiros molares.

Contudo, é importante referir que a literatura não é linear neste assunto. Uma revisão sistemática de Barona-Dorado, C. et al. publicada em 2013, conclui que não existe evidência científica suficiente para atestar a efetividade do uso de PRP em alvéolos de terceiros molares após extração, sendo necessária a realização de mais estudos randomizados para que se possa indicar esta técnica como opção terapêutica.

## **ii) Vantagens em pacientes hipocoagulados**

A cirurgia oral, nomeadamente a extração de peças dentárias em pacientes com doenças hereditárias que afetam a coagulação, tem vindo a ser um problema para o Médico Dentista e para o Hematologista, na medida em que a hemorragia causada pode durar dias e requerer diversas intervenções e mesmo hospitalização para eventuais transfusões. Neste sentido, embora haja pouca literatura sobre esta temática, todos os estudos concordam que o atendimento destes pacientes requer uma intervenção multidisciplinar, isto é, o Médico Dentista e o Hematologista devem estabelecer comunicação, realizando estudos da coagulação prévios e preparando as cirurgias de modo a que haja sempre uma boa hemostasia peri-operatória (Franchini, M. et al. 2005, citado por Cocero, N. et al. 2014).

Há uma série de opções terapêuticas para uma preparação hematológica pré-cirúrgica, nomeadamente plasma rico em fatores de crescimento, desmopressina e agentes antifibrinolíticos. Contudo, a terapia local é sempre requerida como suplemento da sistémica e pode ser suficiente para doenças de menor grau de gravidade. O seu intuito é promover o encerramento da ferida, bem como a coagulação e cicatrização corretas. Para a hemostasia local há uma série de opções cuja escolha depende da história clínica de cada doente, sendo necessário avaliar o seu risco de hemorragia individual. A celulose oxidada pode ser uma boa escolha em casos de baixo risco de hemorragia, já a cola de fibrina pode ser uma boa opção para casos de alto risco, pois atua como uma matriz para a formação do coágulo (Franchon, X. et al. 2005, citado por Cocero, N. et al. 2014).

A cola de fibrina é um produto derivado de plasma, podendo acarretar o risco de transmissão de doenças virais. Há pelo menos um caso relatado de transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana através de uma formulação de cola de fibrina homóloga (Wilson, SM. et al. 1991, citado por Cocero, N. et al. 2014). Atualmente, há um controlo muito maior destes produtos e são tomadas medidas para inativar os vírus, nomeadamente o VIH, o vírus da Hepatite C e o vírus da hepatite B. Todavia, a tecnologia atual ainda não é passível de eliminar os parvovirus e os priões (Cocero, N. et al. 2014).

Neste sentido, foi realizado um estudo, publicado em Abril de 2015 no jornal *Blood Transfusion*, dos autores Cocero, N., Pucci, F., Messina, M., *et al.*, que visava responder à seguinte questão: “Terá o plasma rico em fatores de crescimento o mesmo resultado que a cola de fibrina na prevenção da hemorragia secundária e na cicatrização?”. Foi utilizada uma amostra de 120 pacientes com Hemofilia e que tinham necessidade de 1 ou 2 extrações devido a cárie, doença periodontal, presença de raízes residuais ou problemas endodônticos. Foram excluídos os pacientes positivos para o vírus da Hepatite B e C. Antes das extrações todos os pacientes receberam terapia sistêmica para a coagulação e foram informados acerca do tipo de tratamento que iriam receber: PRGF ou FG, sendo que aqueles que fossem tratados com PRGF tinham possibilidade de abandonar o estudo a qualquer momento e de serem tratados convencionalmente com a FG.

A terapia sistêmica realizou-se com ácido tranexâmico via oral de 8 em 8 horas, 5 dias antes da cirurgia. Nos pacientes com Hemofilia A, a terapêutica foi reforçada com desmopressina subcutânea 30 a 60 minutos antes da cirurgia (0.3µg/Kg). Todas as extrações foram realizadas pelo mesmo médico e foram suturadas com fio 4/0 não reabsorvível para evitar reações inflamatórias. Os pacientes a ser tratados com cola de fibrina foram tratados com a marca TISSEEL (Baxter AG), cuja composição é uma mistura de dois componentes em que se concentrou fibrinogénio, fator XIII e fibronectina adicionados à trombina, cloreto de cálcio, e um inibidor de fibrinólise para formar um coágulo de fibrina (Cocero, N. et al. 2014). O PRGF foi obtido a partir de 10 a 20 ml de sangue recolhidos de cada paciente, onde foram adicionados 3,8% de citrato trisódico. Sofreu posterior centrifugação a 1800 rpm por 8 minutos.

Nos pacientes tratados com PRGF a hemorragia ocorreu nas primeiras 24 horas após a extração. Enquanto que nos pacientes com FG a hemorragia se deu 3 dias após. As hemorragias que ocorrem mais cedo são, em geral, melhor tratadas pelos pacientes, pois estes ainda se encontram em estado de recuperação e mais alerta. Quando acontecem mais tarde e os pacientes já voltaram às suas rotinas normais, são mais severas e podem requerer nova intervenção (Cocero, N. et al. 2014).

O risco de hemorragia nos pacientes hemofílicos é máximo aquando dos processos de angiogénese, o que sugere que a cicatrização ocorre mais rapidamente na presença de PRGF. Estes autores (Cocero, N., Pucci, F., Messina, M., et al.2015) concluem que o PRGF é uma alternativa bastante viável em relação à FG, apresentando vantagens, nomeadamente o facto de não acarretar risco de infeção, pois é autólogo.

### **iii) Aplicação em implantes**

O universo da Medicina Dentária, particularmente a área dos implantes, representa um mercado muito alargado, competitivo e em constante ascensão e crescimento. Deste modo, o PRP e os seus derivados representam uma novidade na prática diária, permitindo explorar estes produtos, desenvolvendo-se protocolos e *kits*. Como explicado anteriormente, a história destes concentrados está relacionada com a cirurgia oral e maxilofacial e deste então foi desenvolvida uma série de estudos e publicações com os mais diversos resultados. (Simonpieri, A. et al. 2015).

Na área da implantologia a temática da superfície dos implantes tem vindo a ser muito estudada (Albrektsson, T. et al. 2004, citado por Simonpieri, A. et al. 2015). O objetivo é encontrar a superfície ideal para a perfeita osteointegração, diminuindo os tempos de espera de cicatrização e tornando a carga imediata mais segura. A osteointegração é consequência de uma série de parâmetros físico-químicos, sendo que a associação de fenómenos biológicos é uma consequência da química da superfície e da textura. Durante a colocação do implante, este é coberto por sangue e a coagulação cria uma camada de plaquetas e fibrina. Apenas uma pequena camada de sangue é necessária para iniciar estes processos biológicos. Neste sentido, um artigo de revisão de Simonpieri, A. et al. publicado em 2012, pretendeu analisar a efetividade da adição de PRP à superfície do implante. A sua pesquisa permitiu concluir que esta adição de fatores de crescimento não muda a camada inicial de sangue nas fases mais precoces da cicatrização, não melhora as interações físico-químicas entre o implante e o osso e não interfere com o processo de osteointegração no geral. Além disto, um trabalho de Thor, A. et al. de 2007, mostra que a coagulação desencadeada pela fibrina e pelas plaquetas é mil vezes mais estável quando oriundas do sangue, em comparação com as oriundas de suspensões de PRP.

Simonpieri, A. et al. afirma que o PRP não é, de todo, uma opção lógica para melhorar a osteointegração, particularmente nos dias de hoje em que as superfícies dos implantes têm excelentes propriedades. Ainda dentro deste âmbito, este autor faz referência a um estudo de Anitua, E. et al. de 2009, que evidenciava que implantes tratados com PRGF na sua superfície tinham melhores resultados ao nível da

osteointegração. Um outro estudo retrospectivo de 5 anos dos mesmos autores (Anitua, E. et al. 2008 citado por Simonpieri, A. *et al.* 2012) mostrou que a colocação de carga imediata em implantes tratados com PRGF previamente à sua colocação tinha bons resultados clínicos, todavia semelhantes aos resultados obtidos sem a adição de PRGF. Desta forma, muitos autores consideram estes resultados discutíveis devido ao interesse comercial de Anitua, E., pois usa implantes e a tecnologia PRGF da BTI (Dohan Ehrenfest, D.M., et al. 2010 citado por Simonpieri, A. et al. 2012).

Embora os concentrados de plaquetas não pareçam favorecer a osteointegração em condições normais, estes podem ser úteis na regeneração de defeitos ósseos peri-implantares, que se resumem, essencialmente, a três tipos (Simonpieri, A. et al. 2012). Um dos tipos de defeitos ósseos pode ser gerado pela periimplantite, cujas causas residem na contaminação bacteriana e nas forças mecânicas excessivas. Contudo, embora muitos parâmetros favoreçam o desenvolvimento desta patologia, os efeitos biológicos estão muito associadas com a quebra da interface osso/implante e a modificação química da sua superfície. Uma vez contaminada e comprometida a camada de dióxido de titânio, esta é quase impossível de recuperar sem metodologia adaptada para o condicionamento da superfície (Mouhyi, J. et al. 2009 citado por Simonpieri, A. et al. 2012). Outro tipo de defeito pode ocorrer durante a colocação do implante quando o volume inicial de osso não é suficiente e é necessário adicionar um enxerto ósseo para reforçar a ancoragem. O último tipo de defeito peri-implantar é encontrado quando há a colocação de um implante imediatamente após uma extração (Dohan Ehrenfest, D.M. et al. 2008). Em todos estes casos o objetivo é promover a formação de novo osso para preencher o defeito e conseguir recriar a interface osso/implante, através da interação físico-química entre o osso e a superfície do implante.

Para a correção destes defeitos o concentrado que parece revelar-se mais eficaz é o L-PRF, um biomaterial sólido rico em fibrina. Uma membrana contém a maioria das plaquetas e, pelo menos, metade dos leucócitos (principalmente linfócitos) colhidos em 9ml de sangue (Dohan Ehrenfest, D.M. et al. 2010). Esta membrana é formada sem alterar a natural composição do sangue e é consequência da coagulação durante a centrifugação, sendo uma matriz de fibrina com arquitetura tridimensional. Pode ser

usada em misturas com osso para enxerto ou como uma membrana de regeneração para recobrir a área a regenerar e estimular a cicatrização dos tecidos. Este conceito de engenharia dos tecidos foi designado de NBR – Natural Bone Regeneration, sendo especialmente usado para os casos de defeitos ósseos após extração e colocação imediata de implante. O seu objetivo é promover a regeneração simultânea do osso e da gengiva recorrendo às membranas de L-PRF, constituindo uma alternativa a outros métodos usados para o tratamento dos defeitos peri-implantares, nomeadamente a Regeneração Óssea Guiada (Simonpieri, A. et al. 2012).

A NBR pode ser uma alternativa nos casos de preimplantite, contudo não funciona de modo isolado. Choukroun, J. et al. (2008) propõem o uso de uma associação com 0,5% de Metronidazol. Como referido, esta patologia tem origem infecciosa, contaminando toda a superfície do implante que se encontre exposta e retirando-lhe a suas propriedades físico-químicas. A camada de  $TiO_2$  é destruída e a possibilidade da sua reconstituição está comprometida. Um protocolo sugerido baseia-se na limpeza da superfície com laser e com ácido cítrico e, posteriormente, o uso da decomposição de uma solução de peróxido de hidrogénio aquecido a laser, visando a reconstituição da camada de  $TiO_2$  (Mouhyi, J. et al. 2009, citado por Simonpieri, A. et al. 2012).

#### **iv) Aplicação nas cirurgias de elevação do seio maxilar**

A reabilitação com implantes de áreas posteriores da maxila pode constituir um desafio quando a quantidade de osso é residual ou quando o osso se encontra atrofiado. A ausência de molares superiores leva ao aumento da reabsorção óssea, podendo levar à pneumatização do seio devido à maior atividade dos osteoclastos na membrana de *Schneider* (Anitua, E., et al. 2009). Neste sentido, a cirurgia de elevação do seio maxilar representa uma técnica que permite um aumento do volume ósseo em maxilas atróficas, permitindo a sua reabilitação (Pjetursson, BE., et al. 2008, citado por Taschieri, S., et al. 2012)

De um levantamento de seio com abordagem lateral podem ocorrer uma série de complicações, sendo que a perfuração da membrana é a mais comum. Segundo Pjetursson, BE., et al. 2008 e Schwartz-Arad, D., et al. 2004, citados por Taschieri, S., et al. 2012, a perfuração da membrana tem uma incidência de 19,5%. Estas perfurações, quando mal tratadas, podem causar sinusites crônicas e levar à dispersão do material de enxerto na cavidade do seio (Katranji, A., et al. 2008, citado por Taschieri, S., et al. 2012). A infecção é outra das complicações que podem surgir, sendo uma das causas da falha de implantes a curto prazo nesta área (Cho-Lee, GY., et al. 2010).

Deste modo, tem vindo a ser sugerido o uso de plasma rico em plaquetas como forma de diminuir as complicações intra e pós-operatórias das cirurgias de elevação do seio maxilar, considerando-se como um método eficaz para melhorar a cicatrização dos tecidos moles e duros (Del Fabro, M., et al. 2011; Anitua, E., et al. 2009; Betoni-Junior, W. et al. 2010, citados por Taschieri, S., et al. 2012).

Del Fabro, M., et al., investigadores da *Università degli Studi di Milano*, em 2012, publicaram um artigo onde expuseram os resultados de 8 casos de elevação do seio maxilar com recurso a plasma rico em fatores de crescimento. Excluíram pacientes com desordens sistémicas e fumadores de mais de 10 cigarros por dia. Usaram como critério de inclusão a presença de maxila atrófica em posterior com altura óssea residual menor de 5mm. Recolheram 40 ml de sangue periférico a cada paciente e centrifugaram por 8 minutos. Retiraram as camadas ricas em fatores de crescimento, tendo o cuidado

de não recolher a porção rica em leucócitos. Após o descolamento inicial da membrana, colocaram um coágulo de plasma rico em fatores de crescimento, tendo verificado que este aderiu à membrana, criando um teto mais firme para a cavidade. De seguida a cavidade foi preenchida com osso bovino misturado com PRGF na sua formulação líquida. Por fim, após preenchimento, o enxerto foi recoberto com uma membrana de PRGF. Reposicionaram o retalho e usaram, mais uma vez, a formulação líquida de PRGF, injetando-a na ferida cirúrgica. Os pacientes foram instruídos para não realizarem atividades que levem a alterações bruscas de pressão no seio durante 10 dias, para usarem bolsas de gelo após a cirurgia e para fazerem bochechos com clorhexidina duas vezes por dia durante 10 dias. Foram prescritos anti-inflamatórios não esteróides e 1g de amoxicilina de 12 em 12h durante 6 dias. Como resultados obtiveram ausência de complicações em 4 pacientes, hematoma sub-orbitário em 3 pacientes e 1 paciente com sinusite aguda devido a um quadro de gripe. A ausência completa de dores foi referida por todos os pacientes a partir do quarto dia após a cirurgia. Estes autores concluem que as interações biológicas do PRGF com os tecidos moles e duros devem servir de suporte para a continuação do seu uso. Assumem que se trata de uma série de casos limitada pelo número mas que permite concluir que a qualidade de vida dos pacientes após cirurgia foi minimamente afetada.

Em contraste, uma revisão de Simonpieri, A., et al. de 2012, considera que a porção que mais beneficia a cirurgia de elevação do seio maxilar é o L-PRF, isto é, uma formulação que usa a porção rica em leucócitos que Del Fabro, M., et al. rejeitaram. Este concentrado parece ser mais eficiente e menos controverso, na medida em que tem uma arquitetura de fibrina mais resistente, uma libertação de fatores de crescimento mais lenta que dura cerca de 7 dias (Dohan Ehrenfest, D.M., et al. 2010) e um alto conteúdo em leucócitos (Dohan Ehrenfest, D.M., et al. 2009). Após elevação, a membrana do seio deve ser coberta com várias membranas de L-PRF para estimular as propriedades regenerativas do periósseo na membrana de *Schneideir*.

A estimulação e a proteção da membrana são fatores chave para conseguir uma correta cicatrização, pois a membrana de L-PRF é, provavelmente, um dos melhores materiais para esta situação, visto tratar-se de um coágulo de sangue otimizado (Simonpieri, A., et al., 2012). O material de preenchimento deve ser uma mistura de L-

PRF é um substituto ósseo. O L-PRF pode ser usado como material único quando os implantes são colocados simultaneamente e a membrana do seio é mantida num nível elevado. Contudo, a adição de um material de enxerto é sempre benéfica, pois permite manter o espaço e funciona como uma matriz osteocondutiva. Choukroun, J. et al. concluem num trabalho de 2008, que a este material de preenchimento deve ser adicionada uma solução de 0,5% de metronidazol. Por fim, a janela óssea deve ser recoberta com L-PRF para estimular o periósseo e acelerar a regeneração óssea na área de osteotomia. Além disso, parece ser benéfica a adição de L-PRF no tecido do retalho para melhorar a cicatrização. Em suma, esta revisão de Simonpieri, A., et al. (2012), mostra que o L-PRF oferece uma proteção mais adequada e um melhor controlo na cicatrização da membrana do seio, acelera a remodelação do enxerto ósseo e a cicatrização do tecido do retalho.

Anitua, E. et al. têm desenvolvido uma série de trabalhos relativos ao uso de PRGF na elevação do seio maxilar. Em 2009 publicaram uma série de 18 casos (12 mulheres e 6 homens) que colocaram um total de 43 implantes na maxila após cirurgia de elevação do seio maxilar. Usaram a técnica PRGF system® da BTI para obter o concentrado de fatores de crescimento e a membrana de fibrina. Para a cirurgia foi usado um sistema gerador de ultra-sons (Ultrasonic®) que permite um controlo táctil muito mais preciso e uma melhor preservação dos tecidos moles. Uma vez conseguida a separação da janela óssea, é colocada a solução líquida de PRGF no interior. Segue-se a elevação da membrana (caso esta fosse perfurada a membrana de fibrina seria o material usado em detrimento das membranas artificiais de colagénio). Para material de preenchimento foi usado 1,5 a 2,5g de osso bovino (Bio-Oss®) misturado com PRGF líquido. Esta adição facilita a manipulação e a colocação, melhorando a biossegurança do enxerto. A janela óssea foi recoberta com membrana de fibrina e suturada com fio 5/0 monofilamento.

Os resultados foram obtidos de uma observação de  $33\pm 7$  meses. Houve uma sobrevivência de 100% dos implantes durante o período de observação. Não houve episódios relevantes associados com dor, edema ou inflamação. A epiteliação dos tecidos foi classificada como excelente. As análises histológicas (5/6 meses após

colocação dos implantes) revelaram a presença de osso neoformado com osteócitos abundantes e vários vasos sanguíneos dispersos no tecido conjuntivo.

O uso destes materiais nas cirurgias de elevação do seio maxilar não só adiciona os fatores de crescimento, como também facilita a manipulação e a colocação das partículas ósseas. Esta mistura é particularmente útil quando ocorre a perfuração da membrana. Todavia, são necessários mais estudos para avaliar a efetividade do uso dos concentrados de plaquetas em mistura com materiais de enxerto, sejam eles autógenos, aloplásticos ou alogénicos (Rodriguez, A., et al. 2003, citado por Anitua, E., et al. 2009).

#### **v) Aplicação na regeneração óssea**

O aumento da crista óssea é um procedimento comum para obter volume ósseo suficiente para a posterior colocação de implantes. São usados enxertos autógenos, xenógenos e de materiais aloplásticos. As membranas, quer sejam reabsorvíveis ou não reabsorvíveis, são usadas para promover a regeneração óssea guiada e para se conseguirem melhores resultados do que aqueles conseguidos com o enxerto usado de forma isolada. Produtos biológicos como o plasma rico em fatores de crescimento podem potenciar o efeito da regeneração óssea (Eskan, MA., et al. 2011).

Como referido em capítulos anteriores, o PRP contém cerca de sessenta fatores de crescimento biologicamente ativos e responsáveis pelo processo de cicatrização, nomeadamente pela proliferação celular, diferenciação, angiogénese e quimiotaxia (Marx, RE. 2004, citado por Eskan, MA., et al. 2014).

Procurando conclusões acerca do uso de PRP na regeneração óssea, Eskan, MA., et al., em 2014 publicaram um ensaio clínico randomizado, no qual usaram uma amostra de 28 pacientes com idades entre os 18 e os 49 anos, que necessitavam de ser reabilitados com implantes e que tinham a crista óssea deficiente, isto é, com pouco volume ósseo disponível. Em 14 pacientes foi colocado um aloenxerto de osso esponjoso e nos restantes 14 foi colocado o mesmo tipo de enxerto, todavia misturado com PRP. A cada paciente foi colocada uma membrana de ácido poliláctico para recobrir a área de enxerto. Após 4 meses foi realizada a cirurgia de implantes e foram retiradas amostras ósseas com trefinas para posterior análise histológica. As amostras histológicas (2,7 × 6mm) foram descalcificadas. Foram obtidas 15 secções de cada amostra que foram coradas com hematoxilina e eosina. Estas análises mostraram que ambos os grupos obtiveram um aumento da crista óssea, sendo que houve diferença e esta foi estatisticamente significativa. O grupo controlo obteve um aumento de 2.0±1.2mm e o grupo PRP obteve um aumento de 2.9±1.0mm. Estes autores concluem que a adição de PRP ao enxerto levou a uma formação mais rápida e abundante de osso vital (entenda-se por osso vital aquele que possui osteócitos nas lacunas). Numa proporção de 51% para o grupo de PRP e de 36% para o grupo de controlo.

Desde cedo que tem sido dada grande importância a um fator de crescimento em particular para a regeneração dos tecidos periodontais – o PDGF (Lynch, et al. 1991; Parkar et al. 2001, citados por Sarment, D. et al. 2008). A sua importância foi reconhecida quando foi descoberto que este promove a regeneração do osso, do cemento e do ligamento periodontal (Lynch et al. 1989, 1991, Giannobile, et al. 1994, Cho et al. 1995, Giannobile, et al. 1996, Green, et al. 1997, Nevins, et al 2003). Todos estes estudos demonstraram que o mecanismo de ação do PDGF se baseia na presença de recetores específicos para ele à superfície das células do osso alveolar e do periodonto em geral. Foi possível elucidar o papel deste fator na replicação do DNA e na quimiotaxia destas células. Estes fenómenos levam à maior libertação de VEGF e, conseqüentemente, à melhoria na cicatrização dos tecidos moles. O PDGF é também responsável pela estimulação da produção de fibronectina, adesão e proliferação celular durante o processo de cicatrização, incluindo a osteocondução. Parece ser também importante na contração e remodelação da ferida cirúrgica (Yang, D., et al. 2000 citado por Albanese, A., et al. 2013).

Jovani-Sancho, M., et al., em 2015, realizaram um trabalho, procurando estabelecer as variáveis que poderiam influenciar o PRP e, conseqüentemente, a sua ação na regeneração óssea. O primeiro passo, a colheita de sangue, pode ser influenciado pela demora na junção do anticoagulante. Pode ser usado o citrato de sódio, CPD, CPDA, ácido cítrico, ACD e EDTA. O citrato de sódio e o ACD são considerados os mais indicados, sendo que o EDTA é considerado por muitos autores como responsável pela falha do uso de PRP em algumas situações clínicas (Jensen, TB., et al., 2004, citado por Jovani-Sancho, M., et al. 2015). Segue-se a centrifugação, para a qual existe uma série de protocolos descritos no capítulo de *Técnicas de obtenção*. Sendo que a escolha do protocolo pode influenciar a qualidade do concentrado, nomeadamente o conteúdo celular e a concentração de plaquetas. Peñarrocha, M., et al., em 2001 consideraram os valores de 4% de células vermelhas, 95% de plaquetas e 1% de leucócitos, para um concentrado de plaquetas efetivo. Contudo, não há consenso relativamente à inclusão ou não de elementos não plaquetários. A classificação de Dohan Ehrenfest de 2009 (citada no capítulo *O que é o PRP?*) baseia-se neste conceito, ou seja, de inclusão ou exclusão de outros elementos, como os leucócitos. Todavia, Jovani-Sancho, M., et al. (2015), consideram que a recolha do concentrado por pipetas é uma técnica imprecisa e que há contaminação dos concentrados com elementos

celulares não desejados para aquele preparado em específico, desta forma, a pureza do concentrado depende das capacidades do operador.

Outro fator considerado de extrema importância para Jovani-Sancho, M., et al. (2015), é a concentração plaquetária. Níveis muito elevados ou muito reduzidos de plaquetas podem ter efeitos opostos aos desejados, nomeadamente o efeito citotóxico sobre os osteoblastos. São níveis intermédios de cerca de 1000000 plaquetas/ $\mu$ l que têm os efeitos mais positivos (estes níveis correspondem a uma concentração 4 vezes superior à do sangue, constituindo um aumento de 400%).

<b>Concentração de plaquetas</b>	<b>Autores</b>	<b>Efeitos na regeneração óssea</b>
<b>Baixa</b>		
<b>0.5 – 1.5 ×</b>	Weibrich, G., et al. 2004	Não há crescimento ósseo
<b>&lt;1×</b>	Choi, BH., et al., 2005	Citotóxico para osteoblastos
<b>Média</b>		
<b>4×</b>	Marx, RE., et al. 2001	Mais benéfica para o crescimento ósseo
<b>2-6×</b>	Weibrich, G., et al. 2004	
<b>1-5×</b>	Choi, BH., et al., 2005	
<b>2,5×</b>	Graziani, F., et al., 2006	
<b>Alta</b>		
<b>9-11×</b>	Weibrich, G., et al. 2004	Citotóxico para osteoblastos
<b>10×</b>	Choi, BH., et al., 2005	Diminuição da proliferação e ação dos osteoblastos

**Tabela 6:** A influência da concentração de plaquetas na regeneração óssea, por vários autores. (Adaptado de Jovani-Sancho, M., et al. 2015).

O método de coagulação, após preparação do PRP, também pode influenciar o seu papel na regeneração, na medida em que é deste passo que depende a desgranulação das plaquetas e a libertação dos fatores de crescimento. A chave está no produto escolhido, sendo que o mais comum e mais recomendado é o cloreto de cálcio. O cálcio intervém na trombinogénese e na agregação plaquetária, permitindo uma coagulação entre 10 a 15 minutos. Nos 10 primeiros minutos são libertados 70% dos fatores de crescimento e os restantes são libertados na primeira hora, deste modo, o PRP só deve ser ativado imediatamente antes do seu uso (Marx, RE., et al., 2001, citado por Jovani-Sancho, M., et al. 2015). Como tem vindo a ser descrito em capítulos anteriores, o PRP pode ser colocado em combinação com autoenxertos, osso bovino, com outros substitutos ósseos ou de forma isolada. Segundo a revisão de Sancho, M., et al. 2015, apenas o seu uso com osso bovino tem diferença significativa na cicatrização.

### III. Discussão

Na Medicina Dentária existe uma série de materiais disponíveis para promover a regeneração de tecidos moles e duros após cirurgia, nomeadamente membranas sintéticas, materiais biomiméticos, entre outros. Contudo, o material que melhor funciona na cicatrização é o coágulo natural formado a partir do sangue do próprio paciente. Neste sentido, os concentrados de plaquetas autólogas, isto é, obtidos a partir do sangue do paciente surgiram como um grande objeto de estudo na tentativa de melhorar o pós-operatório. Muitos têm sido os estudos desenvolvidos relativos à aplicação destes concentrados. Uns autores defendem a sua aplicabilidade. Outros, por sua vez, concluem que não há vantagem clínica na sua aplicação. É certo que o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) tem a vantagem de ser um produto autólogo com capacidade de libertação de fatores de crescimento, os mediadores naturais dos processos de reparação tecidular (Kumar, K., Rao, J., Kumar, B., et al. 2013).

O consenso não parece existir nesta área e é preponderante discutir os resultados obtidos nos diversos estudos, pois a pergunta impõe-se: haverá efetividade na aplicação de plasma rico em plaquetas na regeneração dos tecidos periodontais?

No que concerne aos tecidos moles, a opinião parece ser unânime. Os fatores de crescimento promovem um aumento da angiogénese, levando a um aumento na microcirculação e, conseqüentemente, uma melhoria na cicatrização. (Lindeboom, A. et al. 2007)

Uma revisão de Suárez-Lopéz del Amo, F. et al. de 2015 mostra que a efetividade destes concentrados não pode ser avaliada devidamente, pois existem uma série de concentrados com diferentes concentrações e composições, diferentes protocolos de obtenção e diferentes métodos de aplicação, com e sem enxerto, por exemplo. Estes autores enfatizam o fato de não ser possível, devido à heterogeneidade de concentrados, determinar qual o componente chave, tendo sido considerada a fibrina por Fernández-Barbero, J., et al. em 2006 (citado por Suárez-Lopéz del Amo, F. et al. 2015). Contudo, esta revisão conclui que não há resultados superiores na regeneração dos tecidos periodontais quando é adicionado o PRP, comparativamente com técnicas

de Regeneração Tecidual Guiada convencionais. (F. Dori, et al. 2009, citado por Suárez-Lopéz del Amo, F. et al. de 2015). Os resultados possíveis em cirurgias de implantes e de enxerto ósseo não podem ser conclusivos, há necessidade de mais estudos.

Uma outra revisão de Simonpieri, A., et al. de 2012, evidencia a cirurgia de elevação do seio maxilar como a mais estudada aplicação de PRP, ou seja, aquela sobre a qual existe mais literatura. Segundo estes autores, este fato deve-se a fatores económicos e ao fato de se tratar de um bom modelo de estudo de cicatrização, pois está livre do contacto com o meio oral. Esta revisão conclui que os estudos sobre esta temática são contraditórios e corrobora a revisão de Suárez-Lopéz del Amo, F. et al. de 2015, na medida em que assume ser necessária uma padronização destes concentrados para os resultados serem mais fiáveis. Os interesses económicos e a falta de conhecimento são apontados como razões para se omitirem resultados menos positivos em certos estudos. (Dhoan Ehrenfest, D.M, et al. 2010, citado por Simonpieri, A., et al. 2012).

Uma das maiores controvérsias está associada à regeneração óssea estimulada pelo PRP. Os estudos são, mais uma vez, contraditórios. De facto, *in vitro*, o PRP aumenta a proliferação dos osteoblastos (Uggeri., J. et al. 2007; Kanno, T., et al. 2005; Graziani, F., et al. 2006; Ferreira, C.F., et al. 2006). Contudo, a dificuldade de definir conclusões nesta área de aplicação prende-se com o fato de serem usados diversos tipos de materiais, como materiais autólogos (oriundos da crista ilíaca, da zona retromolar, do queixo ou da calote craniana), materiais xenógenos (bovino, porcino ou equino), materiais alogénicos (osso liofilizado) ou materiais sintéticos (hidroxiapatite). Neste sentido, em estudos em animais, *in vivo*, vários autores concluíram que não há melhoria na regeneração óssea quando é adicionado PRP a osso autólogo (Broggini, N. et al. 2011; Butterfield, K.J. et al. 2005; Hatakeyama, M., et al. 2008, citados por Simonpieri, A., et al. 2012), a materiais alogénicos (Aghaloo, T.L, et al. 2005; Jensen, T.B., et al. 2005, citados por Simonpieri, A., et al. 2012), a osso bovino (Roldan, J.C. et al. 2004, citado por Simonpieri, A., et al. 2012) ou a materiais sintéticos (Plachokova, A.S., et al. 2006). Por outro lado, vários foram os autores que encontraram diferenças significativas na regeneração aquando do uso de PRP em associação com todos os tipos de enxerto

acima citados (Fennis, J.P., et al. 2002; Fennis, J.P. et al. 2004; Torres J. et al. 2010; Suba, Z., et al. 2004, citados por Simonpieri, A., et al. 2012). Neste campo a literatura permanece muito controversa, pois há falta de padronização dos concentrados e muitos estudos são realizados em animais que têm condições de cicatrização diferentes das humanas. Todavia, há estudos promissores neste campo, nomeadamente os realizados sobre o fator de crescimento PDGF que promove a osteocondução (Yang, D., et al. 2000 citado por Albanese, A., et al. 2013).

No que concerne ao uso de PRP associado à cirurgia de implantes verifica-se que a literatura aponta para o fato de não haver vantagem na sua adição à superfície do implante, pois não melhora a arquitetura do coágulo de sangue na primeira fase de cicatrização, não influencia a relação físico-química entre o implante e o osso e não interfere com o processo de osteointegração no geral (Simonpieri, A. et al. 2012), apenas foi encontrado um artigo que contrapõe estas conclusões. Anitua, E. et al, em 2009, publicou um artigo que mostrou que a adição de PRGF à superfície dos implantes melhora significativamente os resultados clínicos, contudo este autor poderá ter interesses económicos associados a estes resultados pela sua ligação à BTI (Dohan Ehrenfest, D.M. et al. 2010). No que diz respeito à cicatrização de defeitos associados à periimplantite, o PRP parece ser mais útil quando usado como meio de cultivo para membranas de periosteio (Mizuno, D., et al. 2008).

O L-PRF é um material sólido rico em fibrina que é obtido a partir da coagulação natural do sangue, é de entre os concentrados aquele que mais consenso gera na literatura, sendo considerado um coágulo de sangue otimizado que poderá ser usado como membrana de recobrimento de áreas de regeneração de defeitos ósseos (Ito, K., et al. 2006; Mizuno, D., et al. 2008; You, T.M. et al. 2007).

Relativamente o uso de PRP na extração de terceiros molares, a literatura mantém-se discordante. Por um lado, há quem defenda que o seu uso diminui o risco de osteíte, aumenta a qualidade da cicatrização dos tecidos moles e diminui o edema pós-operatório (Mancuso, J.D., et al. 2003 citado por Kaul, R. et al. 2011). Por outro lado, uma revisão de Barona-Dorado, C. et al. publicada em 2013, conclui que não existe evidência científica suficiente para atestar a efetividade do uso de PRP em alvéolos de

terceiros molares após extração, sendo necessária a realização de mais estudos randomizados para que se possa indicar esta técnica como opção terapêutica.

Por último, há um aspeto que merece ser discutido. O fato de um clínico recorrer a estes procedimentos acarreta um custo extra tanto para o paciente como para o próprio, visto que é necessário um profissional capacitado para a recolha de sangue e equipamentos para o tratamento destes produtos. É preciso avaliar o custo/benefício da utilização destes concentrados e só um clínico bem informado será capaz de o fazer. Por outro lado, é necessário questionar o paciente acerca da sua disponibilidade para a recolha de sangue, visto que nem todos os indivíduos têm facilidade para estes procedimentos, dependendo da sua sensibilidade. Nestes casos é preciso explicar, de forma fundamentada, todos os procedimentos e potenciais benefícios ao paciente.

#### **IV. Conclusão**

O periodonto é uma unidade biológica e funcional. Os seus tecidos, assim como os restantes do corpo, quando injuriados envolvem um processo complexo de reparação e regeneração tecidual. Neste processo estão envolvidos mediadores, de entre os quais se destacam os fatores de crescimento. São péptidos que resultam da desgranulação das plaquetas e que estão envolvidos na proliferação celular e diferenciação, na síntese de matriz extracelular, na quimiotaxia e na angiogénese.

Procurando a otimização destes processos naturais de cicatrização, desenvolveram-se os concentrados de plaquetas, visando a sua utilização nas mais diversas áreas da Medicina, com objetivo de aumentar a concentração plaquetária local, exponenciando o número de fatores de crescimento. Estes concentrados são obtidos a partir do sangue do próprio paciente que é sujeito a centrifugação, existindo diversos protocolos para esta fase.

As áreas de aplicação na Medicina Dentária mais estudadas são a sua aplicação em alvéolos resultantes da extração dos terceiros molares, em implantes, nas cirurgias de elevação de seio maxilar e na regeneração óssea, tendo sido já sugerida a sua aplicação em necrose óssea provocada por bifosfonatos e em recobrimento de exposições radiculares.

É certo que existe uma extensa gama de literatura relativa a este tema, contudo a maior parte das conclusões dos autores são díspares e não permitem uma conclusão precisa. A maioria das contradições dizem respeito ao papel dos concentrados na regeneração óssea. Em suma, são necessários mais estudos randomizados e controlados sobre este tema, havendo apenas consenso que o tipo de concentrado mais promissor é o L-PRF, pela sua estrutura densa de fibrina.

Deste modo, conclui-se que enquanto meio de engenharia tecidual os concentrados de plaquetas merecem ser alvo de mais estudos, não sendo suficiente a literatura existente para assegurar a sua efetividade na regeneração dos tecidos periodontais. São precisas mais evidências científicas para que tal questão possa ser

respondida com fundamento. Assim sendo, cabe a cada profissional, após estudo detalhado deste instrumento de trabalho, decidir se existe uma relação equilibrada de custo benefício para o paciente, sendo que o paciente é a nossa prioridade sempre e em qualquer procedimento.

Consideram-se cumpridos os objetivos desta revisão, uma vez que foram estudados os fatores de crescimento, permitindo perceber que as motivações de utilização dos concentrados são perfeitamente compreensíveis pelo seu alto potencial de regeneração quando atuam de forma natural. Embora muitos resultados sejam negativos, a existência de resultados positivos, principalmente aqueles decorrentes de artigos sem motivações económicas, fazem parecer que muito há a descobrir sobre o potencial destes produtos. As suas vantagens são bem reais. São produtos autólogos, não havendo qualquer possibilidade de resposta contra eles ou qualquer tipo de contaminação.

A ciência está em constante evolução e, com certeza, a informação sobre este tema vai continuar a surgir e em breve poderá ser melhor esclarecido o seu papel na melhoria da regeneração do paciente, melhorando a sua qualidade de vida, aquilo que tanto se almeja, o máximo de bem-estar para o paciente.

## V. Bibliografia

Albanese, A., Licata, M., Polizzi, B., et al. (2013). Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration, *Immun Ageing*, 10:23.

Anitua, E., Prado, R., Sánchez, M., et al. (2012). Platelet-Rich Plasma: Preparation and formulation, *Operative Techniques in Orthopaedics*, 22, pp: 25-32.

Anitua, E., Prado, R., Orive, G. (2009). A lateral approach for sinus elevation using PRGF Technology, *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 11(1), pp:24-31.

Anitua, E., Prado, R., Orive, G. (2010). Bilateral sinus elevation evaluating plasma rich in growth factors technology: a report of five cases, *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 14(1), pp:51-60.

Anitua, E., Zalduendo, M., Troya, M., et al. (2015). Leukocyte inclusion within a platelet rich plasma – derived fibrin scaffold stimulates a more pro-inflammatory environment and alters fibrin properties, *PLOS ONE*, 10(3).

Barona-Dorado, C., Gonzáles-Regueiro I., Martin-Ares, M., et al. (2014). Efficacy of platelet-rich plasma applied to post-extraction retained lower third molar alveoli. A sistematic review, *Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Bucal*, 19(2), pp:142-148.

Cocero, N., Pucci, F., Messina, M., et al. (2015). Autologous plasma rich in growth factors in the prevention of severe bleeding after teeth extractions in patients with bleeding disorders: a controlled comparison with fibrin glue, *Blood Transfusion*, 13(2), pp: 287-294.

Dohan Ehrenfest, David M., Andia, I., Zumstein, A., et al. (2014). Classification of platelet concentrates (Platelets-Rich Plasma – PRP, Platelet-Rich Fibrin – PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and supports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives, *Muscle, Ligaments and Tendons Journal*, .4(1), pp:3-9.

Eskan, A., Greenwell, H., Hill, M., et al. (2014). Platelet-rich plasma - Assisted guided bone regeneration for ridge augmentation: A randomized, controlled clinical trial, *Journal of Periodontology*, 85, pp:661-668.

Ferrão, A., Gutierrez, M. (2013). Aplicação de fatores de crescimento no tratamento de lesões musculotendinosas: Solução ou ilusão? *Revista Portuguesa de ortopedia e traumatologia*, 21(3), pp: 259-270.

Hakimi, M., Grassmann, J., Betsch, M., et al. (2014). The composite of bone marrow concentrate and PRP as an alternative to autologous bone grafting, *PLOS ONE*, 9(6).

Hatakeyama, I., Marukawa, E., Takahashi, Y., et al. (2014). Effects of platelet-poor plasma, and platelet fibrin in healing of extraction sockets with buccal dehiscence in dogs, *Tissue Engineering*, 20(3-4), pp:874-882.

Hosny, N., Goubran, F., Hasan, B., et al. (2015). Assessment of vascular endothelial growth factor in fresh versus frozen platelet rich plasma, *Journal of blood transfusion*, doi:706903.

Jérome, A., Keshen, R., Aartman, I., et al. (2007). The influence of the application of platelet enriched plasmas in oral mucosal wound healing, *Clinical Oral Implants Research*, 18, pp:133-139.

Jovani-Sancho, M., Shet, C., Marqués-Mateo, M., et al. (2015). Platelet-rich plasma: a study of the variables that may influence its effect on bone regeneration, *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, doi: 10.1111/cid.12361.

Kawase, T., Kamiya, M., Kobayashi, M., et al. (2014). The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation., *Journal of Biomedical Materials Research Part B*, 103, pp: 825-831.

Kaul, P., Godhi, S., Singh, A. (2012). Autologous platelet plasma after third molar surgery: a comparative study, *Journal Maxillofacial Oral Surgery*, 11(2), pp: 200-205.

Kaur, P., Maria, A. (2013). Efficacy of platelet rich plasma and hydroxyapatite crystals in bone regeneration after surgical removal of mandibular third molars, *Journal Maxillofacial Oral Surgery*, 12(1), pp:51-59.

Klein, C., Wagner, S., Silva, J. (2011). Obtenção de plasma rico em plaquetas: avaliação do efeito da centrifugação sobre a concentração de plaquetas através da comparação entre protocolos, *Revista brasileira de Biociências*,9(4), pp. 509-513.

Kumar, K., Rao, J., Kumar, B., et al. (2013). A prospective study involving the use of platelet rich plasma in enhancing the uptake of bone grafts in the oral and maxillofacial region, *Journal Maxillofacial Oral Surgery*, 12(4), pp: 387-394.

Lafzi, A., Faramarzi, M., Shirmohammadi, A., et al. (2012). Subepithelial connective tissue graft with and without the use of plasma rich in growth factors for treating root exposure, *Journal of Periodontal & Implant Science*, 42, pp:196-203.

Lindhe, J., Lang, N. (2015). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 6th Edition, Wiley-Blackwell.

Naik, B., Karunakar, P., Jayadev, M., et al. (2013). Role of platelet rich fibrin in wound healing: A critical review, *Journal of Conservative Dentistry*, 16(4), pp: 284-293.

Nanci, A. (2008). Estrutura dos tecidos bucais. In: Nanci, A. *Ten Cate: Histologia Oral. Desenvolvimento, estrutura e função*. Rio de Janeiro, Elsevier Editora, pp: 1-15.

Rodella, L., Bonazza, V. (2015). Platelet preparations in dentistry: How? Why? Where? When?. [Em linha]. Disponível em «[www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com)». [Consultado em 2/2/2016].

Sarment, P., Cooke, W., Miller, E., et al. (2008). Effect of rhPDGF-BB on bone turnover during periodontal repair, *Journal of Periodontology*, 33(2), pp:135-140.

Simonpieri, A., Del Corso, M., Vervelle, A., et al. (2012). 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*, 13(6), pp: 1231-1256.

Sonker, A., Dubey, A., Bhatnagar, A., et al. (2015). Platelet growth factors from allogeneic platelet-rich plasma for clinical improvement in split-thickness skin graft, *Asian Journal of Transfusion Science*, 9(2), pp: 155-158.

Suárez-López del Amo, F., Monje, A., Padial-Molina, M., et al. (2015). Biologic agents for periodontal regeneration and implant site development. [Em linha]. Disponível «<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26509173>». [Consultado em 5/1/2016].

Taschieri, S., Corbella, S., Del Fabro, M. (2012). Use of plasma rich in growth factor for schneiderian membrane management during maxillary sinus augmentation procedure, *Journal of Oral Implantology*, 38(5), pp:621-627.

Woo Lee, J., Kwon, H., Kim, T., et al. (2013). Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups, *Archives of Plastic Surgery*, 40(5), pp:530-535.

Yang, L., Hu, S., Yan, M., et al. (2014). Antimicrobial activity of platelet-rich plasma and other plasma preparations against periodontal pathogens, *Journal of Periodontology*, 86, pp:310-318.

