

Karim Al Suwaidi

Concentrados autólogos de plaquetas em defeitos infra ósseos: terapêutica principal ou terapêutica coadjuvante? – Revisão narrativa

**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade da Ciências da Saúde
Porto, 2022**

Karim Al Suwaidi

Concentrados autólogos de plaquetas em defeitos infra ósseos: terapêutica principal ou terapêutica coadjuvante? – Revisão narrativa

**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade da Ciências da Saúde
Porto, 2022**

Karim Al Suwaidi

Concentrados autólogos de plaquetas em defeitos infra ósseos: terapêutica principal ou terapêutica coadjuvante? – Revisão narrativa

*Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária,*

(Karim Al Suwaidi)

RESUMO

Os biomateriais que visam regenerar os tecidos de suporte dentário são ferramentas fundamentais por um tratamento conservador. Os concentrados autólogos de plaquetas fazem parte dos biomateriais autólogos derivados do sangue do próprio pacientes, os seus potenciais de cicatrização derivam dos inúmeros fatores de crescimento secretados pelas plaquetas.

As mais recentes revisões sistemáticas lançaram luz sobre a validade destes biomateriais fisiológicos, os quais mostraram resultados encorajadores quando utilizados como material regenerativo nos defeitos infra ósseos causado pela periodontite, contudo, segundo a literatura pesquisada, não alcançam os mesmos resultados quando adicionados a outros materiais e técnicas regenerativas. Desta forma, torna-se necessário mais estudos que visem a determinar um protocolo comum e quais os casos clínicos em que podem ser utilizados.

Com esta revisão narrativa pretende-se descrever as características dos concentrados autólogos de plaquetas e comparar a sua eficácia no tratamento principal ou coadjuvante dos defeitos infra ósseos causado pela periodontite, dando ênfase aos desfechos trazidos pela adição deles aos tratamentos *gold standard*.

Palavras-Chave: “*Intrabony defects*”; “*Autologous Platelets Concentrates*”; “*Bone Regeneration*”; *Bone grafts*”; “*Platelet Rich Fibrin*”

ABSTRACT

Periodontal regenerative biomaterials are crucial elements in regenerative dentistry. Autologous platelets concentrates are biomaterials derived from patient own blood, these blood concentrates support and facilitate healing process thanks to growth factors and cytokines release after platelets activation.

Most recent systematic reviews shed light on efficacy of these physiologic biomaterials, they demonstrate good results when utilize as monotherapy in intra-bony defects treatment, therefore, when they are added to some others biomaterials or techniques, they do not achieve the same results. More studies are necessary in order to establish common protocol and indications of these promising biomaterials.

The aim of this narrative review is to describe autologous platelets concentrates' characteristics and to compare their effectiveness in intra-bony defects regeneration, focusing on the outcomes that the combination of this material to gold standards techniques achieve.

Keywords: *“Intrabony defects”*; *“Autologous Platelets Concentrates”*; *“Bone regeneration”*; *“Bone grafts”*; *“Platelet Rich Fibrin”*.

AGRADECIMENTOS

A mamma e papà, la chiave del mio successo, che da sempre fanno luce sulla mia strada, va tutta la mia gratitudine e riconoscenza. Li ringrazio per ogni sacrificio fatto e per avermi insegnato e trasmesso le qualità e i principi necessari per far frutto di questa esperienza.

Grazie agli Anties: ad Hamdia per essere stata un esempio da seguire, un'amica, un genitore e una certezza. A Leyla che da sempre è la mia *partner in crime*, la ringrazio per avermi trasmesso tutte le sue qualità e infine ringrazio Alessandro per essere un fratello eccezionale.

Ringrazio mia nonna Agata e i miei zii, Franco, Katia, Rocco e Enzo che mi hanno consigliato e supportato durante tutti questi anni.

Grazie a chi da cinque anni a questa parte ha percorso al mio fianco questo cammino, rendendo meno difficili i momenti bui e attenuando la mancanza di casa, grazie Carola, Federico e Arnaud.

Grazie ai docenti dell'Universidade Fernando Pessoa, che hanno saputo trasmettermi la passione per l'Odontoiatria, in particolare ringrazio il mio relatore, professore Tiago José Martins per avermi guidato sin dai primi passi del percorso professionale e durante la stesura della tesi, trasmettendomi le sue conoscenze ma anche fiducia, professionalità e sicurezza.

Grazie al mio binomio Carlos Daniel per il supporto dato durante questo ultimo anno accademico.

Grazie ai funzionari della UFP, in particolare Cristina, per essere sempre stata affettuosa e premurosa nei miei confronti.

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
AGRADECIMENTOS	vii
ÍNDICE	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
ÍNDICE DAS ABREVIATURAS	x
I. INTRODUÇÃO	1
1. Materiais e métodos.....	2
II. DESENVOLVIMENTO.....	3
1. Perspectiva Histórica	3
2. Classificação dos concentrados autólogos de plaquetas.....	4
3. Fibrina rica em plaquetas com leucócitos.....	5
4. Cicatrização periodontal e influência dos CAP	6
5. As plaquetas – características e papel na regeneração tecidual	7
6. A fibrina – propriedades e função	8
7. PRF e a sua influência na resposta inflamatória	10
8. Comparação da eficácia da utilização dos CAP como terapêutica principal ou coadjuvante.....	10
i. Karunakar <i>et al.</i> (2014).....	10
ii. Zhou <i>et al.</i> (2018).....	11
iii. Del Fabbro <i>et al.</i> (2018)	11
iv. Miron <i>et al.</i> (2021)	12
v. Liu <i>et al.</i> (2021).....	13
vi. Pepelassi e Deligianni (2022)	13
III. DISCUSSÃO	14
IV. CONCLUSÃO	15
V. BIBLIOGRAFIA.....	16
ANEXOS.....	20
FIGURAS	21

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1–A) Centrifugadora PC-02 B) Sangue depois da centrifugação C) O PRF D) Membrana derivada do PRF (adaptado de Dohan <i>et al.</i> , 2006a).....	22
Figura 2–Modelo de fibras de fibrina tetramolecular ou bilaterais (rígidas), (adaptado de Dohan <i>et al.</i> , 2006b).....	23
Figura 3–Modelo de fibrilae de fibrina equilaterais e trimoleculares (adaptado de Dohan <i>et al.</i> , 2006b)	23
Figura 4–Distribuição de cadeias de glicanos no PRF (pH1 alcian blue staining), (adaptado de Dohan <i>et al.</i> , 2006b).....	24
Figura 5–Modelo computadorizado do PRF, (1) Citoquinas retidas intrinsecamente por fibrilae de fibrina, (2) Plaquetas e citoquinas <i>in solution</i> (associados extrinsecamente com polímeros de fibrina), (3) Cadeias glicanicas associadas a fibrina (4), Glicoproteinas circulantes (fibronectina), (5) Fibrillas de fibrina associada a cadeias de glicanos e citoquinas intrínsecas (adaptado de Dohan <i>et al.</i> , 2006b).....	24
Figura 6 –Radiografia pré-operatória do dente 46 (adaptado de Karunakar et al., 2014)	25
Figura 7–Radiografia pré-operatória do dente 44 (adaptado de Karunakar et al., 2014)	25
Figura 8–Radiografia do dente 46, follow up 6 meses (adaptado de Karunakar et al., 2014)	26
Figura 9–Radiografia do dente 44, follow up 9 meses (adaptado de Karunakar et al., 2014).	26

ÍNDICE DAS ABREVIATURAS

- IS: Índice de sangramento
BMP: Proteínas morfogênicas ósseas
BPBM: Osso bovino mineralizado e poroso
DIO: Defeito infra ósseo
DRA: Desbridamento com retalho aberto
CAP: Concentrados autólogos de plaquetas
ECR: Ensaio clínico randomizado
EGF: Fator de crescimento epidérmico
EO : Enxerto ósseo
FC: Fator de crescimento
FDBA: Enxerto ósseo halogênico gelado seco
FGF: Fator de crescimento fibroblástico
IGF-1: Fator de crescimento insulínico-1
IL-4: Interleucina-4
i-PRF: Fibrina rica em plaquetas e leucócitos injetável
LP: Ligamento periodontal
L-PRF: Fibrina rica em plaquetas e leucócitos
L-PRP: Plasma rico em plaquetas e leucócitos
PDE: Proteínas derivadas de esmalte
PDGF: Fator de crescimento derivado de plaquetas
POM: Proteínas morfogênicas ósseas
POR: preenchimento ósseo radiográfico
PPP: Plasma pobre em plaquetas
P-PRF: Fibrina rica em plaquetas e leucócitos pura
P-PRP: Plasma rico em plaquetas puro
PRF: Fibrina rica em plaquetas e leucócitos
PS: Profundidade de sondagem
RTG: Regeneração tecidual guiada
Rpm: Rotações por minuto
TGF – β 1: Fator de crescimento transformador – β 1
VEGF: Fator de crescimento vascular endotelial

I. INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença infecciosa que afeta os tecidos que suportam os dentes. O seu padrão crônico e inflamatório tem como consequência a perda dos tecidos de suporte dentário: o osso alveolar, o ligamento periodontal e o cimento radicular (*American Academy of Periodontology*, 2012).

É causada por uma disbiose que aumenta a quantidade de microrganismos periodontopatogênicos do microbiota oral tais como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) e *Treponema Denticola*. Embora este processo inflamatório seja desencadeado por um aumento do número destas bactérias e os seus produtos nocivos, os lipopolissacarídeos, a destruição dos tecidos é causada principalmente por uma reação exacerbada do sistema imunitário nos indivíduos predispostos geneticamente, cuja resposta inflamatória advém à custa dos tecidos periodontais (Page e Kornman, 1997).

A prevalência desta doença nos países industrializados alcança percentagens muito elevadas, nos Estados Unidos mais do 47% da população está afetada, dos quais o 38.5% encontra-se num estado moderado ou grave, nomeadamente os estádios III e IV (Eke *et al.*, 2010).

O tratamento desta patologia é crucial sendo que, para além das sequelas orais, estudos epidemiológicos apontaram a relação entre periodontite e várias doenças sistêmicas incluindo o enfarte do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais, Alzheimer, *diabetes mellitus*, obesidade e partos prematuros (Cullinan e Seymour, 2013).

A reabsorção do osso alveolar é uma das manifestações mais comuns desta doença e o fator que mais ajuda no diagnóstico; os defeitos ósseos podem seguir um padrão vertical, criando os tais defeitos infra ósseos (DIO) ou seguir um padrão horizontal, levando a mobilidade dos dentes e eventualmente a sua perda. Enquanto os defeitos horizontais são difíceis de tratar os defeitos verticais tem bom potencial de regeneração. O objetivo da terapia periodontal é a regeneração dos tecidos perdidos e o restabelecimento da situação clínica saudável inicial. (Miron *et al.*, 2021).

Ao longo dos anos surgiram vários tratamentos que visam a regeneração dos tecidos periodontais, tais como os enxertos ósseos (EO), a regeneração tecidual guiada (RTG), a utilização de fatores de crescimento (FC), a engenharia tecidual e a combinação de dois ou mais destas técnicas regenerativas (Panda *et al.*, 2016).

Apesar do desenvolvimento de novos materiais e inovações cirúrgicas a previsibilidade da completa regeneração periodontal permanece um desafio clínico real. Nos últimos anos os conhecimentos sobre a cicatrização foram sendo esclarecidos graças à identificação dos FC e o conhecimento dos seus mecanismos de ação. Os fatores de crescimento derivados de plaquetas são polipéptidos sintetizados naturalmente, sendo potentes mediadores biológicos que estimulam várias atividades celulares durante o período de cicatrização, como a síntese de matriz, a diferenciação e proliferação celular, facilitando o processo de cicatrização. Neste sentido os concentrados autólogos de plaquetas (CAP) auxiliaram várias técnicas no tratamento das patologias orais, incluindo a regeneração dos defeitos intraósseos, mas ainda não foram esclarecidas as vantagens reais e as indicações dos CAP nas terapias periodontais cirúrgicas regenerativas. (Panda *et al.*, 2016).

O objetivo desta revisão narrativa é selecionar e resumir as noções das mais recentes publicações científicas em relação aos tipos de CAP utilizados em medicina dentária, comparando a utilização dos CAP como terapia principal ou em combinação com outras técnicas regenerativas no tratamento dos DIO, dando ênfase aos resultados trazidos pelas mais recentes revisões sistemáticas.

1. Materiais e métodos

Para a elaboração da presente revisão narrativa, procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica de publicações científicas entre setembro de 2021 e janeiro de 2022, com limitação temporal de 1994 até 2022. Para a pesquisa do tema de estudo específico foi utilizada a base de dados eletrônicas alargadas ‘*PubMed*’. As palavras chave utilizadas por a pesquisa foram: ‘*autologous plateletes concentrates*’, ‘*intrabony defects*’, ‘*bone regeneration*’, ‘*bone grafts*’ e ‘*platelet rich fibrin*’. Os tipos de estudos incluídos na pesquisa foram meta-análises, revisões

sistemáticas, *case report* e ensaios clínicos randomizados (ECR). Os artigos escolhidos são em inglês, português e francês. Foram definidos os seguintes critérios de exclusão: artigos que após a leitura do resumo não apresentavam conteúdo científico relevante para esta revisão. Foram selecionados 48 artigos. A pesquisa foi enriquecida com o livro da especialidade.

II. DESENVOLVIMENTO

Concomitante ao início dos conceitos de cirurgia minimamente invasiva, vários tratamentos de engenharia tecidual surgiram em resposta as exigências de regeneração dos tecidos periodontais (Choukroun e Ghanaati, 2018).

Os materiais regenerativos mais descritos pela literatura científica são os biomateriais puros (Ghanaati *et al*, 2016) ou combinados com biomateriais ósseos autólogos e aspirados de medula óssea (Saubier *et al*, 2011).

Segundo a literatura, estas duas técnicas de enxerto ósseo exigem uma elevada experiência do profissional, sendo que podem levar a complicações como dor pós-cirúrgica, infecção e danos aos tecidos limítrofes durante a recolha do enxerto autólogo, aumentando significativamente a morbidade do paciente. Para evitar estas complicações os concentrados de sangue periférico foram recentemente propostos como suporte na complexa tarefa de regeneração tecidual (Choukroun e Ghanaati, 2018).

Entre as várias técnicas cirúrgicas que visam a regenerar os defeitos infra ósseos, as utilizações dos CAP ganharam popularidade, principalmente a fibrina rica em plaquetas (PRF), cujas características tornam-no o CAP mais indicado na regeneração desta sequela da periodontite. A atenção focaliza-se nas diferentes propriedades farmacológicas dos CAP, as quais trazem diferente desfechos clínicos e radiológicos, para além dos efeitos variáveis na qualidade de vida dos pacientes após o tratamento periodontal corretivo (Panda *et al.*, 2016).

1. Perspectiva Histórica

Estes concentrados fisiológicos foram inicialmente idealizados para serem utilizados nas transfusões por a prevenção e o tratamento de hemorragias causada por trombopenia, uma sequela da aplasia medular e da leucemia aguda, ou no caso de perda significativa de sangue durante as cirurgias. (Dohan Ehrenfest *et al.*, 2009).

No início dos anos cinquenta Kingsley definiu o termo “*platelet rich plasma*” (PRP) para descrever o primeiro concentrado derivado do sangue por tratar os pacientes afetos de trombocitopenia. A utilização de derivados de sangue para melhorar a recuperação de feridas foi descrita pela primeira em animais 52 anos atrás com as colas de fibrina, mas naquela altura não alcançou bons resultados. A utilização dos CAP como material regenerativo nas cirurgias maxilo-faciais foi descrita pela primeira vez por Whitman *et al.* (1997). O interesse por esse tema foi aumentando desde que, em 1998, Marx demonstrou que os enxertos ósseos em combinação com os CAP tiveram resultados melhores de regeneração óssea comparado ao grupo controle (74% vs 55% controle). No ano 2001 Choukroun desenvolveu o protocolo do PRF a partir do qual nas ultimas duas décadas foram surgindo varias modificações desta técnica, entre elas o “*sticky bone*” descrito por Sohn (2010), o PRF avançado (A-PRF) de Chouckroun e o PRF injetável de Mourão *et al.*, (2015).

2. Classificação dos concentrados autólogos de plaquetas

Os CAP podem ser classificados mediante três parâmetros: o tipo de kit de preparação, o conteúdo celular e a estrutura da matriz de fibrina que suporta os elementos celulares. Segundo a literatura, os elementos figurados que compõem os CAP definem as propriedades biológicas, sendo as propriedades físicas dadas por as características próprias da rede de fibrina. Tendo em conta estes dois últimos parâmetros os CAP pertencem a quatro categorias principais: plasma rico em plaquetas puro (P-PRP), plasma rico em plaquetas com leucócitos (L-PRP), fibrina rica em plaquetas pura (P-PRF) e a fibrina rica em plaquetas com leucócitos (L-PRF) (Dohan Ehrenfest *et al.*, 2009). Para além disso, os CAP, dependendo da presença ou não de anticoagulante, podem ser de primeira ou segunda geração (Millard *et al.*, 2018).

Foi demonstrado que a adição de anticoagulante e de agentes ativadores de plaquetas utilizados nos CAP de primeira geração interferem com as capacidades angiogénica e regenerativa das plaquetas (Liu *et al.*, 2019), (Oneto *et al.*, 2020) por esta razão o PRF vem ganhando mais popularidade na medicina dentária regenerativa (Miron *et al.*, 2017).

3. Fibrina rica em plaquetas com leucócitos

O L-PRF é um CAP de segunda geração desenvolvido em França por Choukroun *et al.* (2001). Neste protocolo o sangue venoso é coletado em tubos de vidro e centrifugado a baixa velocidade numa centrifugadora PC-02 Process. A falta de anticoagulante permite a ativação imediata das plaquetas e a polimerização da fibrina. Nesta técnica as rotações por minutos (rpm) devem ser 3000 e o tempo de centrifugação de 10 minutos. Depois da centrifugação formam-se três camadas: o plasma pobre em plaquetas (PPP) no extremo superior, o PRF e os eritrócitos que se sedimentam na parte inferior (figura 1). O sucesso dessa técnica depende inteiramente da velocidade de transferência da colheita de sangue para a centrifuga, a qual começa o processo de coagulação logo após o contato com o tubo de vidro (Dohan *et al.*, 2006b).

O PRF é uma densa rede de fibrina que funciona como andaime, composta por fibrina polimerizada numa estrutura tri-molecular equilátera (Dohan *et al.*, 2009) (figura 3), capaz de suportar citocinas, plaquetas, leucócitos e células estaminais circulantes, graças também as cadeias de glicanos presente nela (figura 4 e 5) (Choukroun *et al.*, 2006a).

Este concentrado autólogo de sangue contém mais 50% de plaquetas e mais 97% de leucócitos do sangue circulante (Dohan *et al.*, 2010). A estrutura tridimensional do PRF faz com que o microambiente criado tenha capacidade osteocondutora, para além da subtil e flexível matriz de fibrina desejável por a migração e a inclusão celular. (Dohan *et al.*, 2006c).

A grande quantidade de fibronectina presente no PRF permite a adesão celular (Gassling *et al.*, 2013), a qual é o substrato com que os osteoblastos têm maior afinidade em termos de adesão em comparação a outros tipos de matrizes proteicas extracelulares (Gronthos *et al.*, 2010). Quando a matriz de fibrina do PRF é remodelada as citocinas são secretadas gradualmente

(Dohan *et al.*, 2006b), isto permite que os mediadores biológicos sejam libertados de modo intensivo e contínuo, processo que possivelmente permite a proliferação celular perante a formação de osso (He *et al.*, 2009)

O PRF demonstrou superioridade ao preparado tradicional PRP, entre as vantagens vale a pena elencar a falta de manipulação bioquímica que faz com que este material seja completamente autólogo, eliminando os eventuais riscos que a adição de trombina animal pode trazer. O processo de polimerização no PRF advém graças a trombina presente na colheita. A partir do PRF pode-se criar uma membrana depois ser comprimida, a qual tem uma taxa de dissolução consideravelmente inferior ao PRP, semelhante a o do coágulo fisiológico (Karunakar *et al.*, 2014).

4. Cicatrização periodontal e influência dos CAP

É importante salientar que a ferida periodontal difere das lesões epiteliais, isto porque compreende vários tipos de tecidos: epitélio gengival, tecido conjuntivo, ligamento periodontal (LP) e os componentes do tecido duro, entre os quais osso alveolar e cimento. Esta complexidade tecidual acarreta diferenças de crescimento em termos temporais, que se refletem em invasão de espaços. O resultado da terapia depende intrinsecamente da capacidade do corpo de recrutar células e de vários fatores extrínsecos. A cicatrização gengival é conseguida, sob condições ideais, em algumas semanas enquanto os tecidos duros precisam de várias semanas ou meses (Lindhe, Lang e Karring 2008).

A cicatrização periodontal é orquestrada por várias proteínas bioativas, entre elas existem: fatores de crescimento derivados das plaquetas (PDGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento fibroblástico (FGF), proteínas morfogênicas ósseas (BMP), fator de crescimento insulínico-1 (IGF-1) e o fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- β 1) (Long, *et al.*, 2002), os quais aumentam o potencial de adaptação dos tecidos e mantêm a integridade dos quatro componentes fundamentais. A formação de um coágulo permite proteger temporariamente os tecidos expostos e serve como matriz provisória para a migração celular. O coágulo é formado por todos os elementos figurados (leucócitos, eritrócitos e plaquetas) numa matriz de fibrina, fibronectina plasmática, vitronectina e trombospondina. Outro fator

chave na cicatrização é a estabilidade do retalho, a qual mantém a integridade tecidual durante o início da fase de cicatrização. Nesse sentido o PRF contém os fatores biológicos chave que orquestram a cicatrização e tem algumas propriedades de manutenção de espaço (Lindhe, Lang e Karring 2008).

A maturação do tecido de granulação levará à regeneração ou à reparação (formação de cicatriz), isto dependerá da disponibilidade celular e dos fatores de recrutamento celular. A regeneração periodontal precisa de dois fatores imprescindíveis, ou seja, o progresso espacial e temporal, em uma sequência similar à envolvida na odontogênese (Chen *et al.*, 2011).

A regeneração periodontal completa é desafiante sendo que consiste numa complexa interação entre epitélio gengival, tecido conjuntivo, ligamento periodontal e osso alveolar. Por falar em verdadeira regeneração periodontal, um outro requisito seria que as fibras de Sharpey se originassem do cimento e se ligassem ao osso alveolar, conceito verificável só histologicamente (Bosshardt e Sculean, 2009).

A osteocondução é uma característica imprescindível dos materiais utilizados como enxerto ósseo, ela é a propriedade de um material para apoiar o crescimento interno do tecido, servindo como arcabouço para a neo formação óssea. Mais precisamente os osteoblastos endógenos conseguem espalhar-se sobre a estrutura destas matérias gerando novo osso (Lindhe, Lang e Karring 2008).

5. As plaquetas – características e papel na regeneração tecidual

As plaquetas são estruturas sem núcleo de forma discoidal formadas a partir dos megacariócitos da medula óssea. A ativação destes elementos figurados é fundamental por começar e suportar a hemóstase, graças a sua agregação no sítio da ferida começa o processo de coagulação. A desgranulação implica a liberação de citocinas na matriz de fibrina, dando início a quimiotaxia celular. Entre elas temos o TGF β -1, o qual é o mais potente agente de indução de produção de fibrina. Os grânulos α das plaquetas formam um conjunto de FC tais como o PDGF, TGF- β (incluindo os isômeros β -1 e β -2), o *vascular endothelial growth factor* (VEGF)

e o EGF (Su *et al.*, 2009). O PDGF é um estimulador da linha mesenquimal celular. Tem um papel essencial na regulação da migração, proliferação e sobrevivência das células mesenquimais (Rosenkranz e Kazlauskas, 1999). O facto de ser um nodo da regulação celular atua de modo preponderante no desenvolvimento embriológico e em todos os mecanismos de remodelação e cicatrização (Yu, Ustach e Kim, 2003).

O IGF faz parte de uma classe de moléculas solúveis que regulam positivamente a proliferação e diferenciação de muitos tipos de células, o seu mecanismo de ação é dependente da regulação da apoptose, enviando sinais de proteção de muitos estímulos de apoptótico (Butt, Firth e Baxter, 1999), esta molécula é secretada perante a desgranulação plaquetária mas está presente em grande quantidade no sangue circulante (Dohan *et al.*, 2006b).

Estes polipeptídios de origem plaquetária são libertados durante 21 dias pelo PRF, com o pico de libertação aos 7 dias, promovendo assim a proliferação, migração e a diferenciação das células capazes de induzir a regeneração periodontal (Carroll *et al.*, 2005). O modo de incorporação e libertação parece ser muito mais importante da quantidade em si mesmo das citocinas (Dohan *et al.*, 2006b), por essa razão a fibrina tem um papel essencial na tarefa de regeneração tecidual.

6. A fibrina – propriedades e função

A principal função da fibrina é a homeostasia, além disso cria uma matriz por a migração fibroblástica e das células endoteliais envolvidas na angiogénese e na remodelação dos tecidos (Toffler *et al.*, 2009).

O fibrinogénio é ativado por a trombina a qual inicia a polimerização em fibrina. Contudo as fibrilas de fibrina podem ter dois tipos de estruturas bioquímicas: condensadas com junções tetra-moleculares/bilaterais ou conexas por junções tri-moleculares ou bilaterais (figuras 3 e 4), (Mosesson, Siebenlist e Meh, 2001). Esta última estrutura é provocada por uma drástica ativação e polimerização, como em caso concentração elevada de trombina, a qual cria uma densa rede de mono fibrilas similar a cola de fibrina, uma estrutura pouco favorável a inclusão

de citocinas. De facto uma polimerização mais lenta e fisiológicas leva a um maior numero de junções equilaterais, que permitem o estabelecimento de uma rede flexível de fibrina com multifibras capazes de suportar citocinas, favorecendo assim a migração celular (van Hinsbergh, Collen e Koolwijk, 2001). Ainda por cima esta organização promove a elasticidade da rede de fibrina. A eficácia de inclusão de fibrinogênio e o tipo de polimerização definem o comportamento biológico do CAP (Ehrenfest *et al.*, 2009).

É importante salientar que a matriz de PRF incorpora alguns glicosaminoglicanos como a heparina e o ácido hialurônico. Estes componentes seguem as direções e a arquitetura das fibrilas de fibrina (Figura 5), significando que são incorporados a elas (Dohan *et al.*, 2006b). Os glicosaminoglicanos têm uma forte afinidade com pequenos peptídeos circulantes como as citocinas plaquetárias e uma boa capacidade de suportar a migração celular e o processo de cicatrização (Clark, 2001).

As características do PRF permitem o desenvolvimento de uma rede microvascular capaz de guiar as células na sua superfície. Esta propriedade torna-lo interessante no utilizo da membrana derivada do PRF como proteção da ferida cirúrgica e por a aceleração da cicatrização. As propriedades angiogénicas e a capacidade de atrair as células estaminais torna este CAP de particular interesse no caso de defeitos ósseos amplos. Para a regeneração deste tecido as células mesenquimais da medula óssea se diferenciam em células osteoproliferativas, a diferenciação inicial ocorre necessariamente numa matriz cicatricial transitória formada por fibrina e fibronectina. Esta é a razão pela qual a fibrina é um fator chave no suporte destas células (Choukroun *et al.*, 2006a).

Como demonstraram Bensaid *et al.*, (2003), Yamada *et al.* (2003) e Boo *et al.* (2002) a matriz de fibrina é um ótimo suporte por transplantar as células mesenquimais por a obtenção de regeneração de defeitos ósseos. As propriedades osteocondutivas são acarretadas por a secreção progressiva dos FC por mano do PRF. É uma matriz que contém todos os elementos celulares e moleculares que permitem uma cicatrização e recuperação ideal. Esta matriz leva todos os constituintes favoráveis presentes no sangue, por isso considera-se como um concentrado fisiológico (Choukroun *et al.*, 2006).

7. PRF e a sua influência na resposta inflamatória

A resposta inflamatória é a sequência de fenómenos que se verificam após uma agressão tecidual, ela divide-se em três fase: vascular, celular e de cicatrização. A primeira fase visa a manutenção da hemostasia mediante a agregação das plaquetas e a génese da fibrina; A segunda a instalação de células inflamatórias leucocíticas que permitem uma cobertura anti-infecciosa, em fim todos os processos de coagulação levam a cicatrização e reparação da ferida (Dohan *et al.*, 2006c).

Num estudo feito por Dohan *et al.* (2006c) onde foram quantificadas as concentrações de citocinas pro e anti-inflamatória das três componentes plasmáticas, resultou uma concentração maior da citocina anti-inflamatória IL-4 no PRF, comparado com o PPP, o sêrum e o plasma ativado com anticoagulantes. Este estudo confirmou que o PRF não é só um concentrado de plaquetas, mas também um nodo imunológico capaz de estimular os mecanismos de defesa mediante a ativação leucocitária. Este estudo salientou também que o PRF contém várias citocinas pro-inflamatórias as quais são capazes de estimular a resposta inflamatória e a angiogénica. As propriedades quimiotáticas destas citocinas facilitam o recrutamento dos elementos celulares graças também a neovascularização (Dohan *et al.*, 2006c).

Os leucócitos presentes no PRF e a “químio-atração” destas células tornam-no de particular interesse nas feridas infetadas (Choukroun *et al.*, 2006a).

8. Comparação da eficácia da utilização dos CAP como terapêutica principal ou coadjuvante

i. Karunakar *et al.* (2014)

Nestes *case report* dois DIO foram tratados com o enxerto autólogo PRF, no primeiro caso um homem de 24 anos apresentava no dente 46 uma severa perda óssea ao redor da raiz distal, sendo diagnosticado uma lesão primariamente periodontal com envolvimento endodôntico secundário (figura 9). Três meses depois o tratamento endodôntico o DIO foi tratado com PRF

de enchimento e foi coberto o defeito com uma membrana derivada do PRF. Depois um período de *follow-up* de 9 meses a profundidade de sondagem (PS) passou de 10mm a 4mm, com um preenchimento ósseo radiográfico (POR) aceitável (figura 10).

No segundo caso uma mulher de 32 anos apresentava o dente 44 com mobilidade de grau I, PS de 8mm e perda óssea severa no aspecto distal. O diagnóstico foi lesão periodontal com lesão endodôntica secundária (figura 11). Três meses depois da terapia relacionada a causa o DIO foi enchido com o coágulo de PRF: a PS passou a 3mm (figura 12).

ii. Zhou *et al.* (2018)

Esta revisão sistemática e metanálise incluiu nove ECR que avaliaram os resultados trazidos pela adição quatro moléculas bioativas (PDE, PRP, PRF e a membrana de amnion) ao enxerto ósseo DFDBA no tratamento de DIO de uma, duas e três paredes (grupo controlo só DFDBA). Os parâmetros avaliados foram a diferença significativa da diminuição de PS, o ganho de NIC, a redução de recessão gengival, o POR e a reabsorção óssea entre o início do estudo e último *follow-up*. O subgrupo do PRF demonstrou melhor redução de PS comparado com o grupo PRP. A adição de PRP e PRF ao DFDBA mostrou uma melhoria estatisticamente significativa de ganho de NIC de 0.8mm (PRP) e 1.61mm (PRF). Enquanto a redução de recessão gengival, só o PRF demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa (0.77mm); Só o grupo do PRP demonstrou uma diferença estatisticamente significativa de POR (0.71). O PRF demonstrou resultados significativamente melhor não só no ganho de NIC, mas também na redução de PS (0,88mm). Outras conclusões foram dadas pelos desfechos radiológicos: a adição do PRP ao EO influenciou positivamente o POR, sugerindo portanto uma influência maior nos tecidos duros, por outro lado foi evidenciado uma maior influencia nos tecidos moles do PRF.

iii. Del Fabbro *et al.* (2018)

O objetivo desta revisão sistemática e meta-análise foi de verificar a efetividade da adição dos CAP às técnicas cirúrgicas para tratamento dos DIO, nomeadamente: desbridamento e raspagem com retalho aberto (DRA), DRA+EO, RTG e DRA+ proteína derivadas de esmalte

(PDE). Segundo os resultados, os desfechos mais promissores foram obtidos por o grupo CAP + DRA comparado ao DRA: a média de diminuição do PS foi maior de 1.29mm (510 defeitos), média de ganho de NIC maior de 1.47mm (510 defeitos) e o POR maior de 34.26% (401 defeitos) . Os resultados obtidos pelo grupo CAP + DRA + BG demonstraram também uma evidência nos benefícios da utilização dos CAP, mas com resultados menos favoráveis, nomeadamente: media de diminuição da PS maior de 0.54mm (569 defeitos), media do ganho de NIC maior de 0.72mm e uma media POR de 8.10% (420 defeitos). Não foram encontrados benefícios na adição dos CAP a RTG e DRA+PDE. É importante salientar que mesmo tendo evidência dos benefícios que trás a adição dos CAP ao DRA e ao EO + DRA, estamos em frente a uma evidência de muito baixa qualidade por todos os três desfechos, isto porque mesmo tendo amostras validas (maiores de 400), os autores consideraram o grau de heterogeneidade elevado e nenhum estudo foi duplamente cego.

iv. Miron *et al.* (2021)

O objetivo desta revisão sistemática e meta-análise foi comparar a utilização de PRF com as técnicas mais utilizadas na regeneração de defeitos intraósseos de duas ou três paredes. Os parâmetros de avaliação foram a PS, NIC e POR. Os resultados mais promissores foram obtidos pelo DRA + PRF comparado com o DRA sozinho: dos 14 estudos selecionados, 13 demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa na redução da PS ($\approx 1,26\text{mm}$), onze estudos evidenciaram uma melhoria do ganho de NIC (1,39mm) e todos os 14 estudos apontaram a uma melhoria do POR do grupo teste em relação ao grupo controle (só DRA). Cinco estudos compararam EO e PRF + EO. Em dois estudos, a adição do PRF aos EO demonstrou uma melhoria significativa da PS e ganho de NIC comparado com o EO, a meta-análise demonstrou então que a adição do PRF aos EO trás uma melhoria estatisticamente significativa de 1mm no ganho de NIC e também no POR. Outras conclusões interessantes desta meta-análise foram reportadas por os desfechos encontrados em três estudos que adicionaram metformina, bifosfonato e estatina ao PRF: todos os três estudos encontraram uma diferença estatisticamente significativa na redução da PS, ganho de NIC e POR em relação ao grupo controle (só PRF).

v. Liu *et al.* (2021)

Neste ensaio clínico randomizado duplamente cego foi testada a hipótese que a adição do PRF ao osso bovino mineralizado e poroso (BPBM) na técnica RTG fosse mais efetiva de BPBM + RTG. Os parâmetros analisados foram PS, NIC, índice de sangramento (IS) e POR. O enxerto do grupo teste foi criado com o iPRF + BPBM, o qual tornou mais simples a mistura dos dois componentes que por sua vez tornou mais simples a aplicação deste complexo devido a sua consistência em massa, mas não granulosa. Segundo os resultados, seis meses depois a cirurgia não foram detectadas diferenças significativas na PS lingual, mas 24 meses depois foi significativamente menor no grupo teste. A diferença média de diminuição PS foi de \approx 0.6-0.7mm aos 12 e 24 meses. O ganho de NIC foi significativamente superior no grupo teste em todas as fases do follow-up, exceto no NIC lingual aos 6 meses, com uma diferença de 0.9-1.1mm entre os dois grupos. Segundo os autores, foi reportado um tempo significativamente menor por a aplicação do enxerto do grupo teste em relação ao grupo controle, o qual diminuiu os riscos associados a contaminação por saliva. O *follow-up* de 2 anos sugere que este tratamento pode ser promissor em termos de durabilidade ao longo do tempo. Os resultados destes estudos trouxeram uma evidência preliminar que a adição do PRF a RTG+BPBM pode resultar em melhores desfechos clínicos comparado a RTG+BPBM nos DIO.

vi. Pepelassi e Deligianni (2022)

Esta revisão sistemática teve como objetivo verificar a eficácia da adição do L-PRF as técnicas cirúrgicas regenerativas RTG, EO, DRA e PDE no tratamento dos DIO. Os parâmetros primários avaliados foram a alteração da PS, ganho de NIC e a profundidade radiográfica dos DIO. Os parâmetros secundários foram as alterações do nível da margem gengival, o POR e a cicatrização da ferida. Todos os estudos incluídos foram ECR, do gênero *split-mouth* e com um *follow-up* maior de seis meses. Este estudo concluiu que a adição de L-PRF no tratamento de DIO de duas ou três paredes em pacientes não fumadores e saudáveis é significativamente benéfica em termos de diminuição de PS, ganho de NIC e diminuição da profundidade radiográfica do defeito quando comparado ao DRA e aos EO como monoterapia. A adição de

L-PRF a pequenas biomoléculas (metformina), RTG e PDE não foi considerada suficientemente documentada para tirar conclusões.

III. DISCUSSÃO

A incidência da periodontite e como consequência o surgimento dos DIO está aumentar nos últimos anos. Segundo a literatura, os CAP podem ser considerados métodos vantajosos em termos regenerativos e económicos, também quando adicionados aos EO. Não obstante, segundo alguns autores, a adição deste derivado de sangue autólogo a técnica considerada *gold standard*, a RTG, não demonstrou benefícios reais. Além disso, o PRF demonstrou de ter as propriedades osteocondutiva e osteoindutiva, sendo considerado efetivo como monoterapia no tratamento dos DIO, adicionado ao DRA (Panda *et al.*, 2016).

A evidência científica indica que o PRF é um biomaterial adequado como EO, sendo ele uma boa opção na regeneração óssea em cirurgia maxilo-facial (Liu *et al.*, 2019). Liberta constantemente ao longo de algumas semanas vários FC que facilitam o processo de cicatrização, por esta razão parece ser um dos métodos mais promissores por alcançar regeneração óssea de maneira controlável e relativamente ao longo prazo (He *et al.*, 2009).

Segundo a literatura, a utilização do PRF reduz significativamente a dor pós-operatória e o desconforto causado pelo tratamento cirúrgico periodontal, acelerando significativamente a cicatrização periodontal. É preciso investigar mais pormenorizadamente a eficácia dos CAP como terapia principal e/ou como terapia adjuvante, de modo a perceber se a adição de outras técnicas regenerativas melhora a eficácia ou mascara os seus verdadeiros potenciais regenerativos (Joseph *et al.*, 2012).

Segundo os artigos científicos, a variabilidade dos resultados, reside no facto de existir uma grande heterogeneidade de protocolos para o mesmo produto, ou seja, produtos diferentes possuírem denominações semelhantes. Desta forma, torna-se essencial a existência de protocolos sistematizados, para possibilitar uma comparação mais fiável dos resultados.

IV. CONCLUSÃO

Com a elaboração da presente revisão narrativa é possível concluir que os CAP apresentam alguns resultados encorajadores, principalmente na cicatrização de tecidos, na redução de tempo de cicatrização e no controlo da hemóstase. Contudo, existe uma grande variedade de estudos, com protocolos diferentes.

A heterogeneidade dos resultados pode ter origem no número de paredes dos DIOs, que pode influenciar o prognóstico da técnica regenerativa, mas também pode ter origem dos diversos protocolos de preparação dos CAP, os quais originam matérias com características biológicas e físicas diferentes. Uma descrição mais detalhada das indicações clínicas, da tipologia de defeito infra ósseo e dos protocolos de preparação, deveriam ser estabelecidas, com o objetivo de otimizar a técnica e assegurar estabilidade a longo prazo.

Os CAP são materiais autólogos, por isso apresentam um baixo risco de complicações e a impossibilidade de rejeição do paciente que recebe o enxerto; para além das vantagens biológicas o PRF tem outras vantagens, nomeadamente o tempo de preparação, a manipulação e o baixo custo, quando comparado a outros CAP.

Segundo a literatura, o uso combinado dos CAP com outras medidas terapêuticas (materiais de substituto ósseo, membranas) parece apresentar resultados mais previsíveis e favoráveis.

De acordo com alguns autores, o PRF demonstrou também de ter propriedades regenerativas por ser considerado efetivo como monoterapia no tratamento dos defeitos infra ósseos, adicionado ao desbridamento e raspagem com retalho aberto.

A adição, que para já parece ser promissora, de biomoléculas como bisfosfonato, estatina e antibióticos ao PRF precisará de mais estudos para confirmar os *outcomes* favoráveis evidenciados em alguns estudos.

Por último, mais estudos laboratoriais histológicos, em animais e *em vivo*, serão precisos para confirmar que o PRF levam realmente a verdadeira regeneração periodontal.

V. BIBLIOGRAFIA

American Academy of Periodontology Glossary of periodontic terms (2012). *J Periodontology*.

Bartold, P. M. (2018). Lifestyle and periodontitis: the emergence of personalized periodontics, *Periodontology 2000*, vol. 78, no. 1, pp. 7–11.

Bensaid W. *et al.* (2003). A biodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cell transplantation. *Biomaterials 2003*, pp. 24:2497-502.

Boo, J.S. *et al.* (2002). Tissue-engineered bone using mesenchymal stem cells and a biodegradable scaffold. *J Craniofac Surgery*, pp. 13:231-9; discussion 240-3.

Border, W.A. e Noble NA (1994). Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med 1994*, pp.331:1286-92.

Bosshardt, D. D. e Sculean A (2009). Does periodontal tissue regeneration really work? *Periodontology 2000*, pp. (51):208–219

Carroll, R. J. *et al.* (2005). Characterization of Autologous Growth Factors in Cascade Platelet Rich Fibrin Matrix (PRFM). *Edison, NJ: Musculoskeletal Trans-plant Foundation*.

Chen, F. M. *et al.* (2011). New insights into and novel applications of release technology for periodontal reconstructive therapies. *Journal of Controlled Release* (149), pp. 92–110.

Choukroun J *et al.* (2001) Une opportunit  en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie 2000*, (42), pp. 55–62.

Choukroun, J. *et al.* (2006a). 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*, 101(3), pp. 56–60.

Choukroun, J. *et al.* (2006b). 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*, 101(3), pp. 299–303.

Choukroun, J. e Ghanaati, S. (2018). Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 44(1), pp. 87–95.

Cullinan, M.P. e Seymour GJ. (2013). Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough?. *Periodontology 2000*, (62) pp. 271–286.

Del Fabbro, M. *et al.* (2018). Autologous Plateletes concentrates for treating intra-bony defects. *Cochrane Database Syst Rev* .

Dohan, D. M. *et al.* (2010). Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *Journal of Periodontology*, vol. 81, no. 4, pp. 546–555.

Dohan, D.M. *et al.* (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second- generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 101, pp.e45–e50

Dohan D. M. *et al.* (2009). In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endo- dontology*, vol. 108, no. 3, pp. 341–352.

Dohan, D. M. *et al.* (2006a). 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*, 101(3).

Dohan, D. M. *et al.* (2006b). 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*, 101(3).

Dohan, D. M. *et al.* (2006c). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 101(3).

Dohan, D. M., Rasmusson, L. e Albrektsson, T. (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, 27(3), pp. 158–167.

Eke, P. I. *et al.* (2012). CDC Periodontal Disease Surveillance workgroup: James Beck GDRP. *Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010*, (91) pp. 914–920

Gassling, V. *et al.* (2013). Comparison of platelet rich fibrin and collagen as osteoblast-seeded scaffolds for bone tissue engineering applications. *Clinical Oral Implants Research*, vol. 24, no. 3, pp. 320–328.

Ghanaati, S. *et al* (2016). Bilayered, non-cross-linked collagen matrix for regener- ation of facial defects after skin cancer removal: a new perspective for biomaterial-based tissue reconstruction. *J Cell Commun Signal*, (10) pp. 3–15.

Gronthos, S. *et al.* (2010). Integrin expression and function on human osteoblast-like cells. *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 12, no. 8, pp. 1189–1197.

He, L. *et al.* (2009). A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* (2009) Nov, 108(5):707-13.

van Hinsbergh, V. W. M., Collen, A. e Koolwijk, P. (2001). Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, (936), pp. 426–437.

Joseph, V. R. Raghunath, A. e Sharma N. (2012). Clinical effectiveness of autologous platelet rich fibrin in the management of infrabony periodontal defects. *Singapore Dental Journal*, pp. 5–12.

Karunakar, P. *et al.* (2014). Platelet-rich fibrin, “a faster healing aid” in the treatment of combined lesions: A report of two cases. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(5), pp. 651–655.

Kawamura M. e Urist M. R. (1988). Human fibrin is a physiologic delivery system for bone morphogenetic protein. *Clin Orthop*, (235), pp. 302-10.

Lindhe, J. Lang, P. N. e Karring T. (2008). Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, (25), pp. 300-350.

Liu, Y. *et al.* (2019). Platelet-Rich Fibrin as a Bone Graft Material in Oral and Maxillofacial Bone Regeneration: Classification and Summary for Better Application. *BioMed Research International*, p. 3295756.

Long, P. *et al.* (2002). Signaling by mechanical strain involves transcriptional regulation of proinflammatory genes in human periodontal ligament cells *in vitro*. *Bone* 30, pp. 547–552.

Marx, R. E. (2004). Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Sur*, (62) 489-496.

Miron, R. J. *et al.* (2021). Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig*, 21(6) pp. 1913-1927.

Miron, R. J. *et al.* (2001). Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis, *Clin Oral Investig*, 25(5), pp. 2461-2478.

Mosesson, M. W., Siebenlist, K. R. e Meh, D. A. (2001). The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Annals of the New York Academy of Sciences*, (936), pp. 11–30.

Mourão, C. F. *et al.* (2015). Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev Col Bras Cir*, (42), pp. 421–3.

Oneto, P. *et al.* (2020). Anticoagulants interfere with the angiogenic and regenerative responses mediated by platelets. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, (8) pp. 223 .

Panda, S. *et al.* (2016). Additive effect of autologous platelet concentrates in treatment of intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Clin Dent*, 7(1), pp. 13-26.

Page, R. C. e Kornman K.S. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: An introduction. *Periodontology 2000*, (14), pp. 33–40.

Pepelassi, E. Deligianni, M. (2022). The Adjunctive Use of Leucocyte-and Platelet-Rich Fibrin in Periodontal Endosseous and Furcation Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Materials*, 15(6).

Rosenkranz, S. e Kazlauskas, A. (1999). Evidence for distinct signaling properties and biological responses induced by the PDGF receptor alpha and beta subtypes. *Growth Factor*, (16), pp. 201-16.

Su, C. Y. *et al.* (2009). In vitro release of growth factors from platelet-rich brin (PRF): a proposal to optimize the clinical applications of PRF. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, (108), pp. 56-61.

Toffler, M. *et al.* (2009). Introducing Choukroun's Platelet Rich Fibrin (PRF) to the Reconstructive Surgery Milieu. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry* (2009), 1(6).

Whitman, D. H. *et al.* (1997). Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg*, (55), pp. 1294–1299

Yamada, Y. *et al.* (2003). Bone regeneration following injection of mesenchymal stem cells and fibrin glue with a biodegradable scaffold. *J Craniomaxillofacial Surgery*, (31), pp. 27-33.

Yu, J. Ustach, C. e Kim H.R. (2003). Platelet-derived growth factor signaling and human cancer. *J Biochem Mol Biol*, (36), pp. 49-59.

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

Concentrados autólogos de plaquetas em defeitos infra ósseos: terapêutica principal ou terapêutica coadjuvante?

– Revisão narrativa

ANEXOS

Concentrados autólogos de plaquetas em defeitos infra ósseos: terapêutica principal ou terapêutica coadjuvante?

– Revisão narrativa

FIGURAS

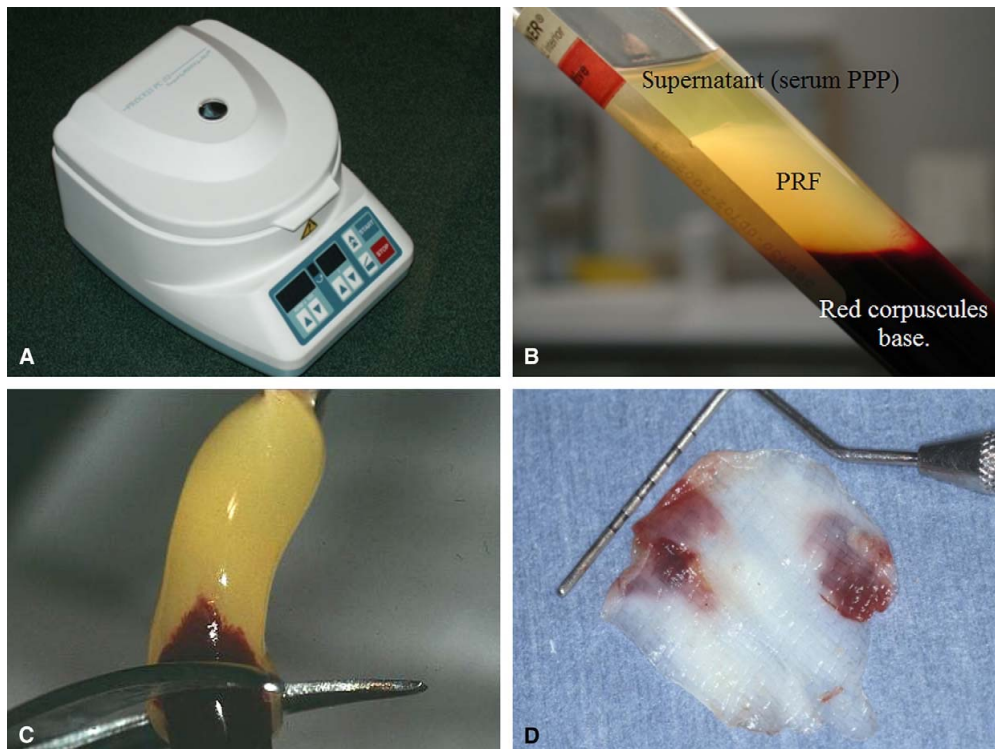


Figura 1–A) Centrifugadora PC-02 B) Sangue depois da centrifugação C) O PRF D) Membrana derivada do PRF (adaptado de Dohan *et al.*, 2006a)

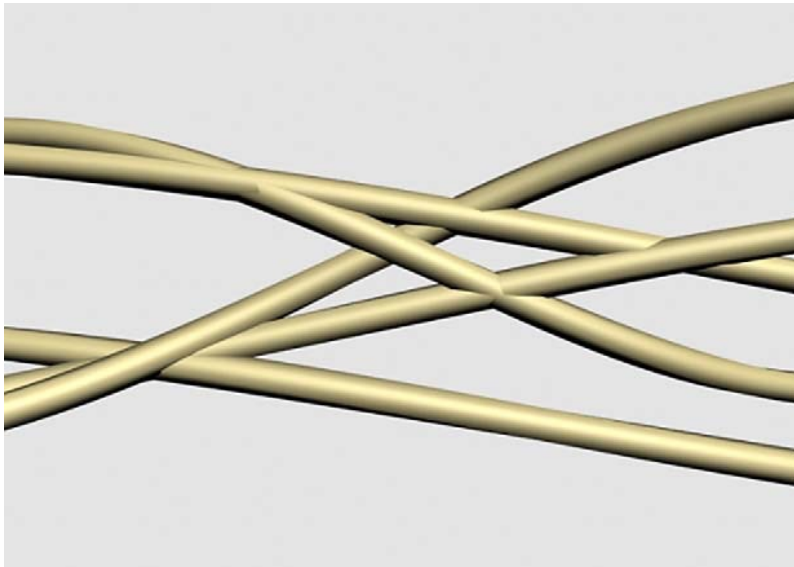


Figura 2–Modelo de fibras de fibrina tetramolecular ou bilaterais (rígidas), (adaptado de Dohan *et al.*, 2006b)

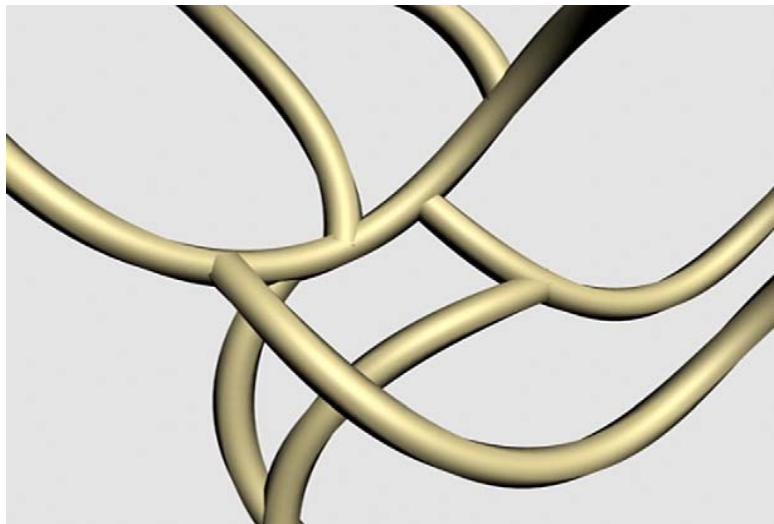


Figura 3–Modelo de fibrilae de fibrina equilaterais e trimoleculares (adaptado de Dohan *et al.*, 2006b)

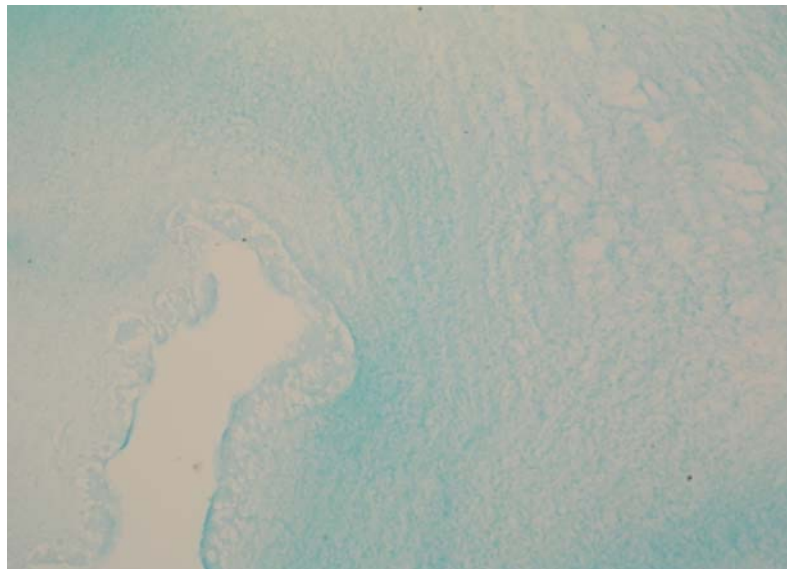


Figura 4–Distribuição de cadeias de glicanos no PRF (pH1 alcian blue staining), (adaptado de Dohan *et al.*, 2006b)

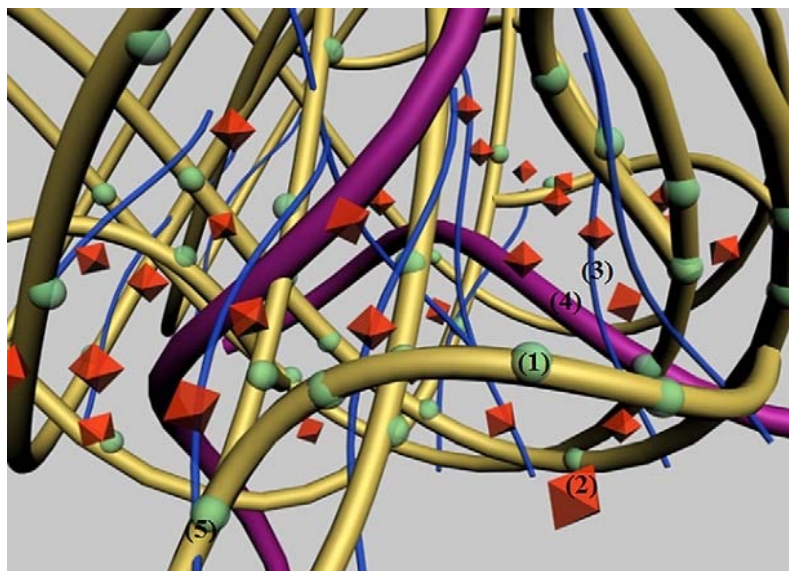


Figura 5–Modelo computadorizado do PRF, (1) Citoquinas retidas intrinsicamente por fibrilae de fibrina, (2) Plaquetas e citoquinas *in solution* (associados extrinsecamente com polímeros de fibrina), (3) Cadeias glicanicas associadas a fibrina (4), Glicoproteinas circulantes (fibronectina), (5) Fibrillas de fibrina associada a cadeias de glicanos e citoquinas intrínsecas (adaptado de Dohan *et al.*, 2006b).

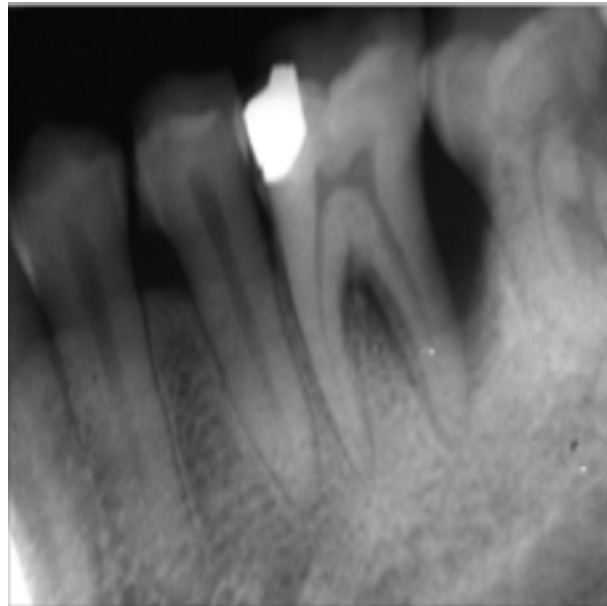


Figura 6 –Radiografia pré-operatória do dente 46 (adaptado de Karunakar *et al.*, 2014)

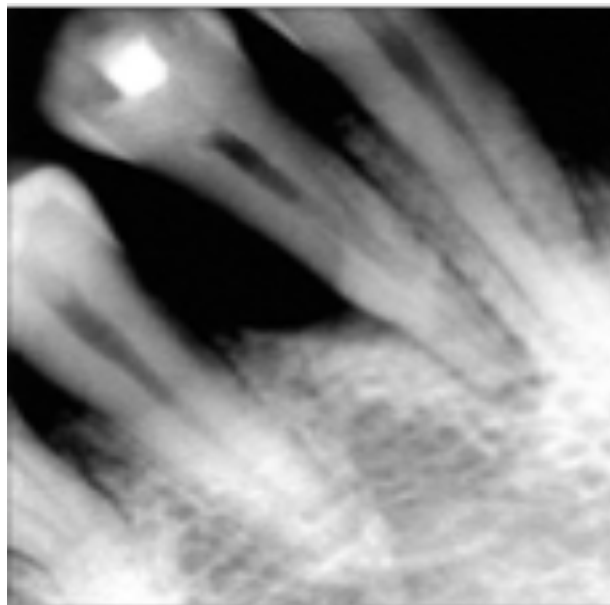


Figura 7–Radiografia pré-operatória do dente 44 (adaptado de Karunakar *et al.*, 2014)

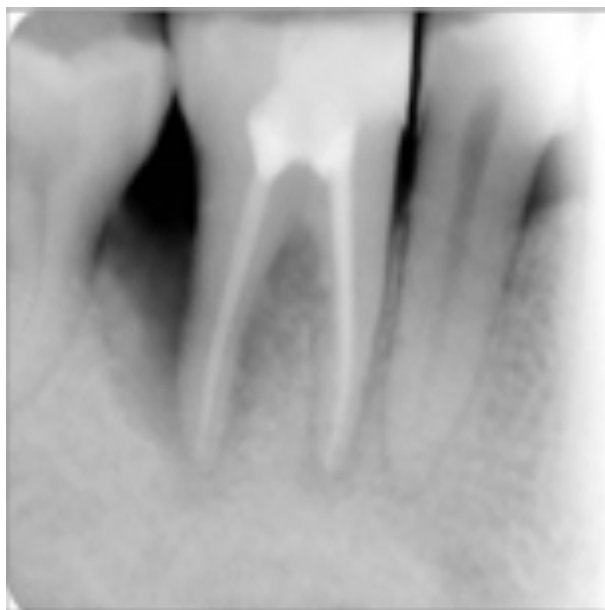


Figura 8–Radiografia do dente 46, *follow up* 6 meses (adaptado de Karunakar *et al.*, 2014)

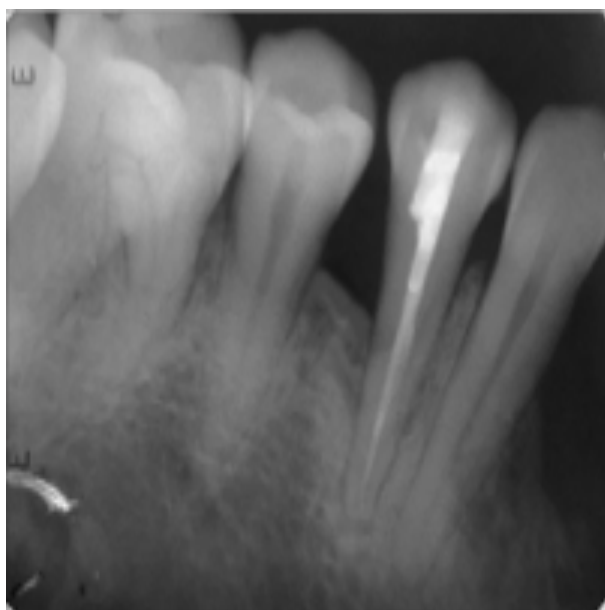


Figura 9–Radiografia do dente 44, *follow up* 9 meses (adaptado de Karunakar *et al.*, 2014)