



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 10, Issue, 07, pp. 38319-38327, July, 2020

<https://doi.org/10.37118/ijdr.19116.07.2020>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

HARMONIZAÇÃO OROFACIAL ASSOCIADA AO USO DE AGREGADOS PLAQUETÁRIOS

Jaiane Quézia Pereira Lino¹ and Helder Barreto Valiense²

¹Graduanda do Centro de Ensino Superior Faculdade de Ilhéus – CESUPI. Curso de Odontologia. Ilhéus, Ba

²Professor- Orientador do curso de Odontologia do Centro de Ensino Superior Faculdade de Ilhéus – CESUPI, Doutor em Odontologia UFF

ARTICLE INFO

Article History:

Received 20th April, 2020
Received in revised form
22nd May, 2020
Accepted 19th June, 2020
Published online 30th July, 2020

Key Words:

Fibrina Rica em Plaquetas;
Plasma Rico em Plaquetas;
Materiais biocompatíveis;
Odontologia.

*Corresponding author:

Jaiane Quézia Pereira Lino

ABSTRACT

A busca constante pela beleza tem se destacado em diversas áreas da saúde, inclusive na Odontologia. Diante disso, observa-se a utilização de muitas substâncias com finalidade harmônica e estética. Nesse sentido, surge a utilização dos agregados plaquetários autólogos. Assim, o objetivo deste trabalho é, a partir de uma revisão bibliográfica, avaliar como a utilização de agregados plaquetários podem gerar benefícios na harmonização orofacial, devido suas características morfo-fisiológicas. Para o desenvolvimento desse trabalho foram selecionados artigos científicos, nas bases Scielo, Pubmed, Medline e Lilacs. Como critérios de inclusão, foram selecionados os artigos mais recentes que abordassem as informações necessárias, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. Assim, pôde-se perceber que a Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) vem sendo utilizada em maior escala devido sua facilidade de coleta e utilização, bem como ausência de acréscimo de coagulantes, que, em alguns casos, interfere no efeito final do produto na derme, como é o caso do PRP. Em se tratando da Harmonização Orofacial, o PRP (Plasma Rico em Plaquetas) e a PRF vem sendo pesquisados na busca por melhorias de tratamentos visando a qualidade e a melhoria da pele, proporcionando otimização de cicatrizes, estímulo de colágeno, de elastina e redução de flacidez.

Copyright © 2020, Jaiane Quézia Pereira Lino and Helder Barreto Valiense. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Jaiane Quézia Pereira Lino and Helder Barreto Valiense. "Harmonização orofacial associada ao uso de agregados plaquetários", *International Journal of Development Research*, 10, (07), 38319-38327.

INTRODUCTION

A bioengenharia tecidual é um campo multifacetado que envolve inúmeras áreas no seu aperfeiçoamento e aplicação, utilizando métodos da engenharia e das ciências relacionadas à saúde, visando regenerar de forma acelerada tecidos defeituosos ou danificados. Assim, essa ciência visa desenvolver e aprimorar novas terapias em consonância com a criação de novos biomateriais que restaurem, melhorem ou impeçam o agravamento da função tecidual comprometida (DOHAN *et al.*, 2006). Os biomateriais compreendem uma parcela da gama de produtos disponíveis para uso na área de saúde, dentre eles, podem ser citados como exemplos dispositivos biomédicos, materiais implantáveis, dispositivos para a liberação de medicamentos, órgãos artificiais e curativos, dentre muitos outros (PIRES *et al.*, 2015). Meios que aceleram a neoformação são comuns na área odontológica, e atualmente também na Harmonização Orofacial, dessa forma, a atuação do plasma sanguíneo sobre os biomateriais aplicados na espécie humana, através do aumento da

concentração de fatores de crescimento, propõem uma aceleração na cicatrização de tecidos (MOURÃO *et al.*, 2015). A utilização de materiais biológicos desenvolvidos para a medicina regenerativa é uma prática revolucionária. A exemplo da utilização de concentrados de plaquetas em atos cirúrgicos, sendo considerados como uma evolução da cola de fibrina, um recurso tecnológico utilizado com uma certa frequência há alguns anos (GODE *et al.*, 2019). O conceito original destas preparações autólogas é a promoção de uma concentração de plaquetas, incluindo os fatores de crescimento em uma densa solução plasmática e para realizar a ativação de um gel de fibrina em determinados locais onde procedimentos cirúrgicos estão sendo realizados, com intuito de acelerar o processo de cura (WANG *et al.*, 2019). Estas suspensões de plaquetas eram corriqueiramente conhecidas como Plasma Rico em Plaquetas (PRP), como o hemoconcentrado utilizado amplamente na medicina transfusional, mas com o impedimento na França da manipulação sanguínea para a sua obtenção, novas tecnologias referentes a engenharia de tecidos foram desenvolvidas, chegando a Fibrina Rica em Plaquetas

(PRF), que consiste em um biomaterial sólido à base de fibrina e pertencente a uma segunda geração de concentrados de plaquetas, processados bioquimicamente (PIRES *et al.*, 2015). Os efeitos dessas preparações não podem mais ser limitados ao seu conteúdo, tais produtos estimulam e cooperam com muitos agentes de cura de forma sinérgica, como leucócitos, matriz de fibrina e células progenitoras circulantes, possuindo uma complexidade que equivale ao tecido sanguíneo (DOHAN *et al.*, 2006). Sclafani e Saman (2012) trazem na sua revisão de literatura que as preparações de plaquetas representam um complemento que requer uma maior exploração em procedimentos cirúrgicos e que esta tecnologia foi testada em muitos campos clínicos diferentes, particularmente na cirurgia oral e maxilofacial, cirurgia de orelha-nariz-garganta, cirurgia plástica, cirurgia ortopédica, medicina esportiva, cirurgia ginecológica, cardiovascular e oftalmologia. O uso de agregados plaquetários torna-se uma abordagem com viés positivo para a cicatrização de tecidos moles e mineralizados pois forma uma rede tridimensional de fibrina contendo plaquetas, leucócitos, colágeno tipo I, osteocalcina e fatores de crescimento, sendo indicada nas harmonizações orofaciais, que requer uma medicina regenerativa *in situ* e na engenharia de tecidos (GODE *et al.*, 2019). Tendo em vista que a harmonização orofacial possui uma gama de artifícios, métodos e produtos que garantem ao paciente resultados excelentes, o uso de agregados plaquetários pode figurar como uma dessas opções. Eles são usados na Odontologia especialmente na implantodontia e em procedimentos cirúrgicos, porém suas aplicações foram ampliadas e na atualidade possuem seu uso voltado também para a estética.

Em atos cirúrgicos na face, o potencial de distribuição direta de fatores de crescimento, a partir de preparações, tem tido seu uso com particular interesse para recuperação e cicatrização de feridas, fazendo com que o uso desses agregados sejam incentivados e estudos acerca da sua utilização sejam realizados. Diante do crescimento e valorização dos aspectos relacionados aos procedimentos de Harmonização Facial, faz-se necessário avaliar quais os benefícios envolvidos na utilização de agregados plaquetários em procedimentos realizados pelo Cirurgião-Dentista. Assim, este trabalho tem como objetivo geral avaliar como a utilização de agregados plaquetários pode gerar benefícios ao serem utilizados na harmonização orofacial, devido suas características morfo-fisiológicas. Assim, o desenvolvimento desse trabalho será pautado em uma revisão de literatura, incorporando pontos como: compreender os tipos de agregados plaquetários; analisar o conteúdo dos biomateriais, tais como seus aspectos morfológicos, tanto macro quanto micro, e seus constituintes fisiológicos; perceber como a aplicação de concentrados plaquetários pode trazer benefícios na harmonização orofacial.

METODOLOGIA

Esse trabalho consiste em uma revisão de literatura, visando avaliar como a utilização de agregados plaquetários podem gerar benefícios na harmonização orofacial, devido suas características morfo-fisiológicas. Para isso foi realizado um levantamento de artigos científicos nas bases Scielo, Pubmed, Medline e Lilacs, publicados entre 1999 e 2019, que abordassem a temática pesquisada e fossem da área de odontologia, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Após o levantamento bibliográfico, a pesquisa se deu por meio da análise dos artigos encontrados sobre o tema, seleção das obras mais relevantes e próximas dos objetivos apresentados,

sumarização e fichamento do conteúdo apresentado nos artigos. Por fim, os dados obtidos foram analisados criticamente, à luz do objetivo principal buscado.

REVISÃO DE LITERATURA

Agregados plaquetários: aspectos morfo-fisiológicos: O desenvolvimento de novos biomateriais a partir do próprio sangue do paciente fornecem uma alternativa satisfatória na medicina regenerativa, de baixo custo diferente dos materiais bioativos comercialmente disponíveis. As plaquetas ativadas segregam uma gama de proteínas e fatores de crescimento, que desempenham papéis fundamentais na cicatrização óssea (ANITUA, 1999). O conceito original destas preparações autólogas foi para concentrar as plaquetas e seus fatores de crescimento em uma solução de plasma, para ativas em um gel de fibrina em um local cirúrgico, esse avanço permitiu tornar notória sua utilização a fim de melhorar o processo de cura (BIELECKI & EHRENFEST, 2012). É importante considerar que as plaquetas são formadas por estruturas discoidais e anucleares, produzidas na medula óssea. Possuem meia-vida que transita entre 8 e 10 dias, sendo seu citoplasma composto por muitos grânulos. Estes são conteúdos segregados no momento da ativação, sendo ricos em proteínas específicas, como b-tromboglobulina; ou não específico como a fibronectina, trombospondina, fibrinogênio entre outros fatores de coagulação (DOHAN *et al.*, 2006).

Para que as plaquetas possam ser utilizadas com a finalidade terapêutica faz-se necessário que ocorra uma ativação plaquetária. Essa etapa servirá para dar início e suporte à homeostase, devido à eficácia de agrega-se nos tecidos comprometidos, além de interagir com mecanismos de coagulação (DOHAN *et al.*, 2006). Os grânulos plaquetários são densos e contêm cálcio, serotonina, proteína entre outros constituintes, além disso, a membrana das plaquetas possui camadas duplas de fosfolípidos, na qual existem receptores para muitas moléculas como o colágeno e a trombina (VARELA, 2019). A ativação desses grânulos é fundamental para iniciar o suporte hemostático e consequente agregação no sítio lesionado, gerando mecanismos de coagulação, que são localmente estimulados pela liberação de citocinas capazes de estimular a migração celular e sua proliferação dentro da matriz de fibrina, promovendo os primeiros estágios de cura (VARELA, 2019). A análise bioquímica da composição da Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) indica que este biomaterial consiste em um composto complexo de citocinas, cadeias glicânicas e glicoproteínas estruturais enroladas dentro de uma rede de fibrina lentamente polimerizada. Estes componentes bioquímicos possuem efeitos sinérgicos que atuam nos processos de cura (HOM *et al.*, 2007). A PRF revela uma rede de fibrina que possui fibras em nanoescala que podem atuar como um trampolim para proliferação, migração e diferenciação celular. A PRF também atua como um sistema de entrega de medicamentos e fatores de crescimento, levando a um aprimoramento da angiogênese, esta intrincada nanoestrutura de fibrina mostra que esse plasma enriquecido possui propriedades mecânicas, biológicas e elásticas que favorecem o procedimento cicatricial (WANG *et al.*, 2019). Dentre os compostos da PRF, a fibronectina age de forma direta na proliferação celular e atua como guia na migração de metabólitos para o sítio cirúrgico, potencializando os efeitos neogênicos, fazendo da PRF, não apenas uma nova geração de plaquetas em gel, mas um complexo concentrado que atua na

cura e se comporta como um recurso extremamente útil (VARELA, 2019).

Tipos de agregados plaquetários: Os concentrados de plaquetas para uso cirúrgico consistem numa recente categoria de biomateriais desenvolvidos pela medicina regenerativa. Eles podem ser considerados como uma evolução da cola de fibrina, uma tecnologia que já vem sendo utilizada há muitos anos (THANASRISUEBWONG *et al.*, 2019). A ideia original dessas preparações autólogas era a de concentrar plaquetas e seus fatores de crescimento em uma solução de plasma e um gel de fibrina, para serem ativadas em um local cirúrgico, a fim de um processo de cura mais eficaz, tais suspensões plaquetárias eram frequentemente chamadas de Plasma Rico em Plaquetas (PRP), como o concentrado de plaquetas usado em hemotransfusão. Mas muitas tecnologias diferentes foram desenvolvidas; algumas delas não são mais plaquetas em suspensões, mas biomateriais sólidos à base de fibrina chamados Fibrina Rica em Plaquetas (PRF)(BIELECKI; DOHAN EHRENFEST, 2012).

Plasma Rico em Plaquetas (PRP): O plasma rico em plaquetas (PRP) é considerado um concentrado autólogo de plaquetas, em pequeno volume, obtido por meio da centrifugação do sangue do próprio indivíduo (KLEIN *et al.*, 2011). O PRP é rico em fatores de crescimento (FC), proveniente dos grânulos a-plaquetários e é coletado no pré-operatório. As células sanguíneas são compostas de uma parte líquida passível de obtenção do plasma, surgindo na medula pela hematopoese e originam uma vasta linhagem de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas (COSTA, 2006). Após uma lesão tecidual, seja por trauma ou por cirurgia, o reparo se inicia com a formação do coágulo de plaquetas, continuado pela ativação da coagulação e da cascata de granulação das plaquetas e liberação dos fatores de crescimento, que são essenciais para a cicatrização e produção de colágeno pelos fibroblastos (CAMARGO, 2013). Marx *et al.* (2001) ressaltam a utilização do plasma rico em plaquetas (PRP) com o objetivo de ultrapassar os meios de regeneração tradicionais através de fatores de crescimento que possibilitam um melhor processo de cicatrização. Porém o termo PRP foi utilizado muito antes desse estudo. O PRP possui uma variedade grande de vantagens. Ele auxilia na hemostasia e ajuda no desenvolvimento da neovascularização, reduzindo complicações como hematomas, acúmulo de líquido embaixo da pele após cirurgias e sofrimento vascular dos retalhos, e tem como principal vantagem o fato de ser oriundo do próprio paciente, ser atóxico e ter alta capacidade de reagir entre um antígeno e o seu anticorpo, visando acelerar o reparo da ferida cirúrgica e a regeneração óssea (VENDRAMIN *et al.*, 2006).

Corroborando com esses aspectos, Giannisi *et al.* (2015) consideram que há uma simplicidade da técnica devido à ausência de manipulação, o que proporciona uma redução de alterações do protocolo por possíveis erros do operador. Além disso, os autores confirmam, ainda, que as características biológicas mostram uma versatilidade cirúrgica que favorecem a regeneração mais rápida dos tecidos, com alta qualidade. Segundo Vendramin *et al.* (2006), o PRP na Odontologia tem sido muito estudado, e muitos desses estudos publicados na literatura. Sendo o PRP utilizado principalmente em pequenos enxertos ósseos na região alveolar para futuros implantes dentários e em cirurgias periodontais e maxilo-faciais. Por ser uma fonte autóloga de fatores de crescimento, nele foram apresentados sete diferentes fatores secretados pelas plaquetas,

que contribuem para a fase inicial da cicatrização. São eles os três isômeros do fator plaquetário (PDGF α , PDGF β e PDGF γ), dois transformadores (TGF β 1 e TGF β 2), o endotelial vascular (VEGF) de forma eficaz, proporcionando a integração de enxertos, sejam eles ósseos, cutâneos, cartilaginosos ou de células de gordura (ALMEIDA *et al.*, 2008).

Protocolos de obtenção do PRP: Independentemente do protocolo, a primeira etapa consiste na coleta do material base para obtenção do PRP: o sangue. Assim, Costa (2006) afirma que o material é obtido a partir da coleta de sangue do paciente, por meio de um processo chamado plasmaferese, que utiliza o princípio da separação celular por centrifugação. O volume sanguíneo necessário depende do protocolo utilizado. Na literatura, podemos encontrar variados protocolos, em que cada um é utilizado uma quantidade específica equivalente a 2 ou 3 tubos de ensaios, em média, de 450 mL a 500 mL de sangue. As bolsas para o preparo PRP apresentam três divisões que são preenchidas de acordo com as etapas realizadas (COSTA, 2006). Nos tubos contendo o sangue do paciente é adicionado o citrato, que vai fazer com que o sangue não coagule antes da separação do PRP. Depois disso, os tubos são centrifugados a 1.800 rpm, aproximadamente por 8 minutos, podendo ser necessárias mais de uma centrifugação, ocorrendo então, a separação dos componentes das séries vermelha, branca e plasma. Após essa separação será utilizada somente a parte rica em plaquetas (Figura 1). No decorrer desse processo, deve-se ter o cuidado para não provocar destruição das plaquetas ou danificá-las, a fim de evitar a secreção dos fatores de crescimento antes da implantação do preparado (ALMEIDA *et al.*, 2008). Normalmente a ativação da coagulação é realizada com Trombina Bovina. Vai ocorrer uma degranulação e liberação de fatores de crescimento. Cerca de 70% dos fatores de crescimento são liberados nos primeiros 10 minutos e 100% antes de 1 hora, por esse motivo o PRP deve ser imediatamente utilizado quando coletado e ativada a sua coagulação (ALMEIDA *et al.*, 2008).

Fibrina Rica em Plaqueta (PRF): Sendo o PRP e a PRF concentrados autólogos de plaquetas preparados a partir do próprio sangue do paciente, a PRF, que advém do PRP, é um biomaterial natural baseado em fibrina, classificados como agregados de segunda geração, feito a partir de uma coleta de sangue livre de anticoagulantes sem modificação bioquímica artificial, obtendo fibrina enriquecida por plaquetas e fatores de crescimento (LAURITANO *et al.*, 2013). Recentes evidências clínicas e histológicas propõem que o uso de PRF, após passar por uma centrifuga, na qual se consegue separar o plasma com fibrina do sangue autólogo, gera uma capacidade cicatrizante acelerada dos tecidos ósseos e tecidos moles. Apresentando ainda a sua capacidade hemostática e aumento da intensidade da vascularização (angiogênese) destes tecidos, atuando no pós-operatório menos doloroso e de rápida recuperação (ALMEIDA *et al.*, 2017). A centrifugação, no seu processo de polimerização natural, dá origem ao coágulo de fibrina rica em plaqueta, que, devido a sua arquitetura tridimensional de fibrina, produz a liberação prolongada de fatores de crescimento e glicoproteínas da matriz por um período de aproximadamente sete dias (CHOUKROUN *et al.*, 2001). Descrita por Choukroun *et al.* (2001), a PRF não é, como muitos acreditam, uma “cola de fibrina”, nem tão pouco um concentrado plaquetário clássico. A Fibrina Rica em Plaquetas é uma matriz cicatricial autóloga, em que a polimerização que ocorre de forma lenta durante seu preparo,

origina uma rede de fibrina análoga ao natural, definida como um concentrado de plaquetas sobre uma membrana de fibrina com alta capacidade regenerativa. O agregado traz um novo conceito para o processo de cicatrização de tecidos e tem sido amplamente utilizada na Odontologia, uma vez que suas plaquetas contêm um forte poder de regeneração. E, isoladas do sangue periférico, são uma fonte de fatores de crescimento com a capacidade de estimular a proliferação celular, a angiogênese e a remodelação da matriz (BORIE *et al.*, 2015). A produção de complementos cirúrgicos bioativos tem por objetivo a regularização do processo inflamatório e uma melhoria na cicatrização. Tem-se um vasto conjunto de ocorrências extracelulares e intracelulares e diversas proteínas sinalizadoras que intervêm no processo de cicatrização, regulando-o respectivamente, em tecidos duros e moles (NAIK *et al.*, 2013). Assim como o PRP, para se obter o plasma rico em fibrina se faz necessária a coleta do material primário, que é o sangue. A preparação da PRF se constitui de um protocolo descomplicado. Segundo Naik *et al.* (2013) é feita uma coleta de sangue venoso total, correspondendo à aproximadamente 9mL (1 frasco) a vácuo estéril sem anticoagulantes, a quantidade de frascos vai depender da necessidade no momento.

Após a centrifugação, então, é retirada a camada superior de cor palha e se faz a coleta da fração intermediária, 2 mm abaixo da linha divisória inferior, que é a PRF. A técnica envolvida é o fibrinogênio concentrado na parte superior do tubo, o qual é combinado com a trombina circulante devido à centrifugação para formar a fibrina. Um coágulo de fibrina se forma no meio entre os glóbulos vermelhos no fundo e o plasma acelar no topo. A parte do meio é composta por plaquetas presas em malhas de fibrina (NAIK *et al.*, 2013). Entre as indicações para o uso da PRF, encontram-se a promoção de cicatrização e selamento de feridas, regeneração de tecidos ósseos melhorando a estabilização do enxerto, além de proporcionar uma maior hemostasia. Por a matriz de fibrina encontrar-se de forma organizada, ela torna-se capaz de promover um eficaz direcionamento na migração de células-troncos e, consequentemente, induzir ao programa de cura (HAFEZ *et al.*, 2015).

Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF): Após analisar as restrições do PRP, surgiu na França pelo trabalho do professor Choukroun, uma nova família de concentrados plaquetários específica para cirurgia oral e maxilofacial chamada PRF (Platelet-rich fibrin). A Fibrina Rica em Plaquetas e Leucocitos (L-PRF) é uma malha de fibrina autóloga que é obtida a partir da centrifugação controlada do plasma. Após a centrifugação são coletadas fases de plaqueta e leucócitos contendo fração de fibrina. Dohan *et al.* (2006) descreveu esse novo material como uma matriz cicatricial autóloga. Não é necessária a utilização de anticoagulantes como atrombina bovina ou outros agentes. Ao analisar o coágulo observa-se que, no mínimo, têm-se 50% de leucócitos no sangue inicial e estas células ficam aglomeradas organizadamente juntamente com a matriz tridimensional de fibrina. A maioria dos leucócitos presentes são os linfócitos e então começa uma liberação de PDGF, VEGF, TGF b e trombospondina em 7 dias, que é quando a angiogênese tem um aumento e se inicia o crescimento ósseo. Por isso é muito utilizado na cicatrização de implantes dentários (DOHAN 2012).

Fibrina Rica em Plaquetas injetável (i-PRF): O i-PRF é uma opção recente de agregado plaquetário utilizado em diversas áreas da Medicina e Odontologia, visando o desenvolvimento de pesquisas sobre esse produto (MOURÃO *et al.*, 2015). Alguns autores consideram que o i-PRF tem demonstrado uma capacidade elevada de liberar concentrações altas de diversos fatores de crescimento (MIRON *et al.* 2017). Para confecção de i-PRF são utilizados 7x100 rpm/3 minutos. Ao final do ciclo uma parte sobrenadante se formará na superfície. Deve-se penetrar a agulha 21G montada em uma seringa, colocando o bisel da agulha no meio do sobrenadante i-PRF 37 contra a parede do tubo para obter melhor visibilidade, aspirando até o nível das células vermelhas do sangue subir até o bisel da agulha. É necessário remover a agulha mantendo a sucção. O agregado permanece líquido durante cerca de 10 a 12 minutos e depois coagula. A injeção terá que ser feita antes do final destes 10-12 minutos (MASSETO, 2018). A técnica de obtenção pode ser observada nas figuras 2, 3 e 4. O sangue para i-PRF deve ser aspirado imediatamente antes da injeção. Não pode ser preparado com antecedência. O i-PRF pode ser injetado em tecidos moles, no enxerto ósseo, misturando os grânulos com o L-PRF e diminuindo o i-PRF gota a gota para evitar que transborde (MASSETO, 2018). Além disso, o agregado reduz as chances de reações divergentes a outro material, pelo fato de serem autógenas, principalmente as imunomediadas, como ocorre com outros tipos de enxertia, o que o recomenda como opção viável nos procedimentos de regeneração (MOURÃO *et al.*, 2015).



Fonte: Retirada do site www.quadrilcirurgia.com.br/prp---plasma-rico-em-plaquetas-o-que-e-e-como-funciona-e-como-e-produzido.html

Figura 1. Tubos contendo o sangue do paciente após a centrifugação. Observar a separação dos componentes das séries vermelha, branca e plasma e a aspiração da parte referente ao PRP

Comparativo entre PRP e PRF: O PRP e PRF são concentrados plaquetários que possibilitam tratamentos autólogos com potencial para estimular o processo biológico natural da cicatrização e contribuir na regeneração de tecidos para estimular a cicatrização em feridas pós-traumáticas profundas e ulcerações (CAMARGO, 2013). O'Connel *et al.* (2008) preconizam que a PRF promove uma liberação gradativa das citocinas durante 7 dias, diferentemente do PRP que age apenas precocemente. As citocinas “presas” na PRF e liberadas gradualmente são capazes de acelerar a reparação dos tecidos por um período de tempo mais prolongado, sendo assim, estrutura da rede de fibrina o princípio chave desse processo cicatricial.



Fonte: Mourão *et al.* (2015)

Figura 2. i-PRF obtido após centrifugação sanguínea

Inúmeros biomateriais têm sido estudados para aperfeiçoar a reparação de tecidos, e que constitui em um desafio constante na área da medicina regenerativa. Novas terapêuticas adjuvantes, tanto celulares quanto moleculares, são geradas para acelerar a cicatrização. Diversos pesquisadores, como Camargo (2013), tem recomendado o uso do PRP e da PRF, como forma de aperfeiçoar e acelerar o processo de reparo de tecidos moles e ósseos, em lesões crônicas e agudas. O propósito dos primeiros preparados foi desagregar os componentes plasmáticos de maneira a obter um concentrado rico em plaquetas capaz de induzir e incentivar o processo de regeneração do tecido dental. Posteriormente, observou-se que, além das plaquetas, a incorporação de outros componentes plasmáticos, como fibrina e leucócitos, poderia ter algum papel no processo de cura, sendo que foi constatado que a ativação dos monócitos/macrófagos está envolvida no controle da resposta inflamatória e consequentemente responsável pela primeira linha de formação óssea (DOHAN *et al.*, 2006; TAKESHI KAWAZOE 2012). A principal diferença da PRF para o PRP é a arquitetura da matriz de fibrina (CIESLIK-BIELECKA *et al.*, 2012). No PRF as citocinas plaquetárias permanecem retidas. É como se elas fossem “verdes” e retidas de maneira intrínseca na malha de fibrina. Essas citocinas retidas causam um efeito de liberação lenta de algumas moléculas, ou seja, os fatores de crescimento buscados nos estudos são liberados mais lentamente quando utilizada a PRF. A permanência mais lenta desses fatores de crescimento levam a um período mais longo de regeneração local. No caso do PRP essa reação não é tão duradoura (DOHAN *et al.*, 2006). Dohan *et al* (2006) ainda acrescenta que há um efeito sinérgico no processo de cicatrização quando se utiliza PRF e ele ainda a classifica como um “gel de plaquetas” com elevada “concentração de cura”. É esse constituinte da matriz o grande responsável pela capacidade terapêutica da PRF, ainda que plaquetas, leucócitos e fatores de crescimento exerçam papéis importantes no processo de regeneração. Experiências em animais nos dão conhecimento considerável sobre o efeito do PRP, da PRF e dos mecanismos associados. Entretanto as diferenças entre os concentrados plaquetários na cicatrização humana e de animais limitam, aceitavelmente, o efeito desses estudos. Para a avaliação de concentrados de plaquetas na cirurgia plástica e estabelecer os benefícios em humanos, alguns autores propõem que sejam

realizados ensaios clínicos e randomizados. Contudo, mesmo nesse tipo de estudo, encontramos, na literatura, efeitos negativos ao PRP e PRF (CIESLIK-BIELECKA *et al.*, 2012).



Fonte: Mourão *et al.* (2015)

Figura 3. Coleta do i-PRF no tubo



Fonte: Mourão *et al.* (2015)

Figura 4. Cinco mililitros de i-PRF obtidos após a coleta dos tubos



Fonte: Sclafani, (2010).

Figura 5. Tratamento com PRF com injeção intradérmica de PRF. Pré-tratamento (a). Após 12 semanas de tratamento (c)

Keyhan *et al.* (2013) questionaram em qual dos concentrados plaquetários, PRP ou PRF, foi o mais eficaz na lipoescultura facial, com enxerto de gordura, em 25 pacientes. Os resultados sugeriram que a combinação de PRF e gordura foi mais efetiva do que a de PRP e gordura. O seguimento, um ano após a cirurgia, mostrou maior reabsorção do lado enxertado com PRP e gordura. Quando falamos de vantagens na manipulação e aplicação do agregado plaquetário é necessário esclarecer que o PRF se comparado com o PRP tem maior facilidade e simplicidade em sua produção, além disso é um material que não necessita de nenhum tipo de manipulação ou acréscimo de substâncias como coagulantes que possam ou não interferir na ação e eficiência do agregado plaquetário. Quando se fala em PRP é necessário adicionar ainda que ele possui maior dificuldade de manipulação e obtenção do produto com eficiência, tornando alto o risco de erros (GIANNIS *et al.*, 2015). Giannisi *et al.* (2015) ainda acrescentam que o PRP, por envolver a adição de coagulantes como a trombina, vai interferir no espessamento de polímeros de fibrina causando, neste processo, a vedação de tecidos biológicos. Já no PRF, como não há presença de trombina, é formada uma rede mais flexível com facilidade de migração celular. Essa facilidade de migração celular vai fazer com que leucócitos possam invadir mais facilmente e iniciar o processo de angiogênese. Wang *et al.* (2019) mostraram em seu estudo comparativo *in vitro* que, com relação a migração celular, o PRP e PRF estimularam a migração de fibroblastos, entretanto o PRP induziu uma regulação positiva de 200% se comparada ao grupo controle do estudo, enquanto que o PRF induziu significativamente mais de 300% na regulação, comparado ao grupo controle, ou seja, o fluido PRF teve a capacidade de aumentar significativamente a migração dos fibroblastos na pele se comparados ao PRP.

As aplicações clínicas da PRF se baseiam na aceleração cicatricial dos tecidos, devido ao desenvolvimento de uma neovascularização efetiva, fechamento acelerado da ferida, rápida remodelação do tecido cicatricial e total ausência de eventos infecciosos (CAMARGO, 2013). Suas aplicações clínicas são, basicamente, as mesmas do PRP. No entanto, a diversidade da configuração da matriz de fibrina é crucial para o entendimento das diferenças da cinética biológica entre os dois concentrados plaquetários. A produção de isômeros de fatores de crescimento plaquetários como *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor* (TGF) e *vascular endothelial growth factor* (VEGF) possuem a capacidade de formação de pro-colágeno que posteriormente vai depositar colágeno e favorecer a cicatrização na região. Além disso há um aumento da vascularização, promovendo a formação de fibroblastos, estimulando a formação de colágeno e de tecido de granulação (VENDRAMIN *et al.*, 2006). Giannisi, *et al.* (2015) concordam que as características biológicas da PRF mostram que há uma maior versatilidade cirúrgica que apoiam a regeneração tecidual, sendo, portanto, a PRF o melhor produto de sangue capaz de aumentar melhor a cicatrização dos tecidos moles e duros, em comparação com outro produto de sangue similar.

Agregados plaquetários a e sua aplicação na harmonização orofacial: Estudiosos que buscam esclarecimentos e embasamento no sentido de elucidar agregados plaquetários mostram que o PRP autólogo é considerado um bioestimulante e é utilizado na ciência contra o envelhecimento precoce do rosto, do pescoço, do colo e das mãos. A técnica de obtenção e aplicação tem baixo custo, baixo risco e possui mínimo risco

de alergia ou infecção, por se tratar de um material autólogo (ROSA; CORRALES, 2015). A literatura mostra que agregados plaquetários têm sido amplamente difundidos e utilizados no tratamento de alopecias apilares com aplicações semanais ou quinzenais (HAUSAUER; JONES, 2018). O PRP tem crescido em sua utilização para tratamentos tópicos que necessite de reparação. Estudos em voluntários sadios sugerem que a administração intradérmica e subcutânea de matriz da fibrina rica em plaquetas induza a ativação de fibroblastos e a formação de novos depósitos de colágeno (SCLAFANI, SAMAN, 2012). De acordo com Sclafani e Saman (2012), na cirurgia plástica, o PRP estimulou a cicatrização posteriormente aos procedimentos faciais e facilitou a adesão de enxertos, possibilitando o aumento dérmico em sulcos nasolabiais e o tratamento de sequelas de acne. Já na lipoenxertia de face, Almeida *et al.* (2017) relatou que a adição de PRP além de ter proporcionado melhor integração do enxerto, também aumentou a durabilidade dos adipócitos.

A área de harmonização orofacial conta com uma variedade de estratégias, produtos e procedimentos que asseguram para o paciente excelentes resultados, principalmente quando o assunto é o rejuvenescimento da face. Em um estudo os autores investigaram que um processo que requer a ativação de fibroblasto dérmico é essencial para o rejuvenescimento da pele envelhecida. Eles descobriram que o PRF aumentou a expressão do colágeno tipo I, em fibroblastos dérmicos humanos e induziu a síntese de um novo colágeno (ABUAF *et al.*, 2016). O PRP e a PRF são escolhas seguras como procedimentos cosméticos para rejuvenescimento da face. Em conclusão, esse biomaterial aumenta os níveis dérmicos de colágeno apenas por fatores de crescimento, mas também por agulhamento cutâneo. A aplicação do PRF pode ser considerada eficaz e segura nos procedimentos para rejuvenescimento da pele facial (ABUAF *et al.*, 2016). Sclafani e cols. (2010) em seu estudo colaborou com dados nos quais 15 adultos saudáveis com sulco nasolabial (SNL), moderado a profundo, foram submetidos a um preenchimento de uma única injeção de matriz de fibrina rica em plaquetas (PRFM - Platelet Rich Fibrin Matrix). Houve a tomada fotográfica antes e após a realização do procedimento na qual, através da escala de avaliação de rugas (WAS - wrinkle assessment scale), houve uma melhora significativa dos sulcos. Além disso, houve também uma classificação pessoal dos participantes da pesquisa mostrando uma melhora no aspecto de suas rugas. Um estudo realizado mostra que o tratamento com PRF autólogo apresenta características eficientes no sentido de suavização de linhas de expressão, como o sulco nasolabial, sem causar fibrose na região, ao contrário de outros produtos não autólogos, como exemplo do bioestimulador de colágeno ácido poli-L-láctico. A ação da PRF neste estudo pode ser analisada na figura 5, onde pôde-se perceber a suavização do sulco nasolabial após 12 semanas de tratamento com aplicação de PRF.

DISCUSSÃO

Na década de 90 foram realizados estudos que envolviam o uso de PRP nos quais a cicatrização de tecidos moles e ossos começaram a ser observados. (STELUTI, 2017). Ainda segundo o autor, o PRP era muito vantajoso pois era uma substância extraída do próprio paciente e a chance de transmissão de doenças corriqueiras na época era ausente,

como exemplo HIV e hepatite. Para a área da medicina isso era bastante válido, pois todo procedimento com intuito de acelerar o processo de cicatrização seria vantajoso tanto para o profissional quanto para o processo de cura do paciente. Já dentro do âmbito da odontologia, Santos *et al.* (2013) afirmaram que o plasma rico em plaquetas (PRP) possui ampla utilização, principalmente quando se fala em processo de cicatrização e regeneração de tecidos orais, como osso e gengiva, na implantodontia e periodontia. Com o surgimento da Harmonização Orofacial (HOF) necessitou-se uma ampliação de estudos que aumentasse a ação reparadora dos procedimentos que envolvem a HOF como, principalmente, procedimentos estéticos que pudessem melhorar qualidade de pele dos pacientes e que contribuíssem com os resultados finais de estética facial. Gomez *et al.* (2016) realizou um estudo sobre acne em que mostrou o tratamento de um paciente com acne nódulo-cística e cicatrizes de acne graus 1, 2 e 3. Foi utilizado o PRP. O procedimento foi realizado mensalmente, com aplicação do PRP em somente um lado da face, o lado esquerdo, por um período de 3 meses. Foi realizada tomada fotográfica antes e comparada com resultado final, onde pôde-se observar que houve melhora na aparência das cicatrizes e no processo inflamatório da acne existente. O número de acne e qualidade da pele pôde-se ser avaliada. Isso deu aos pesquisadores um resultado de que há uma eficácia do plasma rico em plaquetas como tratamento para a acne e suas cicatrizes.

A teoria por trás do uso de PRP é válida. Além da função de hemostasia simples das plaquetas, elas aumentam a formação celular, o número de fibroblastos e conseqüentemente aumentam a produção de colágeno, ampliam o recrutamento de várias outras células para região, e aumentam de uma maneira geral a vascularização (COSTA; SANTOS, 2016). Outra variação chamada de PRF é bastante utilizada em associações a outros procedimentos estéticos como o Microagulhamento, no qual há, primeiramente, uma lesão a tecido, abertura de canais de comunicação com a derme, favorecendo a penetração dessa Fibrina Rica em Plaquetas e de outras substâncias que vão aumentar o desencadeamento de fatores de rejuvenescimento celular e executar a ação cicatrizante (BARAÚNA, 2016). Na odontologia, Pereira e Bertoldo (2018) destacam em seus estudos que PRF, por ser autógena, e por não necessitar de nenhum tipo de aditivo, tem mais respostas no processo de reparação de tecidos. Corroborando com os autores, Sanchez *et al.* (2010) avaliam que PRF é um potente reparador dos tecidos moles e de enxertos ósseos. Sabendo disso é válido salientar que devido a facilidade de obtenção, baixo risco de rejeição e elevado poder regenerador, a PRF é hoje mais difundida no uso dentro da HOF, com potentes resultados. Ainda sobre o microagulhamento e PRF, Santos e Maciel (2017) realizaram uma revisão de literatura que mostrou que sua associação aumenta a cicatrização local devido à elevada liberação de fatores de crescimento causados após a injúria das agulhas sobre a pele. Azevedo (2014) ressaltam que a PRF microscopicamente se mostra como uma malha em volta da lesão. Essa malha tem a função de estancar o sangue e com isso agregam-se outras substâncias como hemácias, leucócitos e plaquetas, isolando o local lesionado. Dentro dessas células que são aglomeradas na malha vem os fibroblastos que possuem função de formar colágeno. O colágeno vai ser um importante fator na reorganização de fibras na pele, melhorando qualidade de pele, e devolvendo estrutura em regiões onde houve perda ou desorganização, como por

exemplo em regiões de cicatrizes de acne. Costa e Santos (2016) destacam que a fibrina permite uma série de interações celulares e fornece uma matriz provisória na qual as células podem proliferar, organizar e desempenhar suas funções, principalmente em locais que sofreram lesão ou inflamação. Na estética, a PRF tem sido utilizada também no gerenciamento de defeitos faciais, pegadas faciais e muito associada ao uso de fios e PDO. Suhel *et al.* (2015), em um estudo, buscaram esclarecer o efeito do Fio de PDO adotados na neutralização da flacidez facial e a produção de colágeno neste local. Como a PRF é uma forma de se aumentar a produção de colágeno, a utilização dos fios juntamente com ela, pode ampliar o efeito dessa produção de colágeno. Pereira e Bertoldo (2018) mostraram, em seu relato de caso, o uso de fibrina em fase líquida associada ao microagulhamento para tratar melasmas. Uma paciente do sexo feminino, com várias manchas de melasma em região frontal e zigomática, já havia feito outros tratamentos sem sucesso no clareamento das manchas. Foram realizadas sessões de microagulhamento, respeitando trinta dias de intervalo entre cada sessão. Ao final de cada procedimento, foram aplicados 30 ml de PRF na face. A paciente foi orientada a utilizar uma composição de ácido hialurônico a 4% com vitamina C a 10%, duas vezes ao dia, além de filtro solar FPS 50, 4 vezes ao dia, rigorosamente. Pereira e Bertoldo, (2018), concluíram que o uso do microagulhamento associado a fibrina em estado líquido, gerou bons resultados e em apenas 3 sessões fecharam esse estudo que vai nortear mais ainda outros trabalhos e associações de técnicas para ampliar os horizontes da HOF na odontologia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das elucidações expostas ao longo desta revisão de literatura, entende-se que a utilização de agregados plaquetários em procedimentos odontológicos tem tido resultados significantes e positivos. Isso se deve ao fato desta substância, autógena, possuir fatores de crescimento e grande poder regenerativo. Infere-se, assim, que para Odontologia Estética, no campo da Harmonização Orofacial, a utilização destas substâncias tem se destacado. Especialmente por uma técnica considerada, de certa forma, simples, sem riscos de rejeição e com grande poder regenerativo. Após analisar estudos diversos na área da Harmonização Facial associado com agregados plaquetários, pôde-se observar que para diversos pesquisadores a PRF, devido a sua facilidade de obtenção, elevada ação circulatória em feridas e ampla estimulação de fibroblastos, mostrou-se mais eficaz no que diz respeito ao processo de tratamento de feridas e cicatrização. O PRP apesar de também mostrar bons resultados possui a necessidade de uso de anticoagulantes, o que diminui o efeito positivo em alguns tratamentos. Para a HOF, a PRF contribui no estímulo de colágeno de maneira ativa e abre os horizontes para que se alcancem melhores resultados estéticos.

REFERÊNCIAS

- Abuaf, O.K.; Yildiz, H.; Baloglu, H.; Bilgili, H.A.; Simsek, H.A.; Dogan, B. Histologic Evidence of New Collagen Formulation Using Platelet Rich Plasma in Skin Rejuvenation: A Prospective Controlled Clinical Study. *Ann Dermatol*, v.28, n.6, nov. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125953/>>. Acesso em: 20/01/2020.

- Almeida, A.R.H.; Menezes, J.A.; Araújo, G.K.M.; Mafra, A.V.C. Utilização de plasma rico em plaquetas, plasma pobre em plaquetas e enxerto de gordura em ritidoplastias: análise de casos clínicos. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, v.23, n.2, 2008. Disponível em: <<http://www.rbc.org.br/details/7/pt-BR/utilizacao-de-plasma-rico-em-plaquetas--plasma-pobre-em-plaquetas-e-enxerto-de-gordura-em-ritidoplastias--analise-de-casos-clinicos>>. Acesso em: 13/02/2020.
- Almeida, F.M.R.; Santos, D.C.L.; Fuziama, C.D.H.; Nunziata, D.F.; Santos, R.A. Uso da fibrina rica em plaquetas na implantodontia. *Implant News Perio*, v.2, n.2, p.271-280, mar./abr., 2017. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-847150>>. Acesso em: 13/02/2020.
- Anitua, E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999; 14:529-35.
- Azevedo MC, MP S. Aplicação do PRF em Medicina Dentária. Relatório de Atividade Clínica. Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, 2014.
- Baraúna, Danilo Valente. PRP (plasma rico em plaquetas) opção de tratamento para osteoartrite no joelho: revisão sistemática da literatura. 2016. 34 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.
- Bielecki, T.; DohanEhrenfest, D. M. Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma (L-PRP)/Fibrin (L-PRF) in Medicine Past, Present, Future. *CurrentPharmaceuticalBiotechnology*, v. 13, n.7, p.1-2, jun. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22709373>>. Acesso em: 13/02/2020.
- Borie, E.; García, D.G.; Orsi, I.A.; Garlet, K.; Weber, B.; Beltrán, V.; Fuentes, R. Fuentes R. Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review. *Int J Clin Exp Med.*, v.15, n.8, p.7922-7929, mai. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26221349>>. Acesso em: 13/02/2020.
- Camargo, GACG; Oliveira, RLB; Fortes, TMV; Santos, TS. Utilização do plasma rico em plaquetas na odontologia. *RevOdontoOdontol. Clín.-Cient* - vol.11 n.3, Jul./Set. 2012. Disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-38882012000300003>
- Choukroun, J. Adda, F.; Schoeffler, C.; Vervelle, A. Une opportunité en paro-implantologie: Le PRF. *Implantodontie*, v. 42, p. 55-62, 2001. Disponível em: <<https://www.scienceopen.com/document?vid=a1a5f6be-e645-4718-8e53-dbb6870c25e0>>. Acesso em 08/07/2019.
- Choukroun, J.; Diss, A.; Simonpieri, A.; Girard, M-O.; Schoeffler, C.; Dohan, S. L.; Dohan, A.; Mouhyi, J.; Dohan, D. M. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v.101, p.56-60, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16504852>>. Acesso em: 13/05/2019.
- Cieslik-Bielecka, A.; Choukroun, J.; Odin, G.; DohanEhrenfest, D.M. L-PRP/L-PRF in esthetic plastic surgery, regenerative medicine of the skin and chronic wounds. *Curr Pharm Biotechnol*, v. 13, n. 7, p. 266-77, jun 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740368>>. Acesso em: 22/05/2019.
- Costa, P.A.; Santos, P. Plasma rico em plaquetas: uma revisão sobre seu uso terapêutico. *RBAC*, v.48, n.4, p. 311-319, jan. 2016. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/72d1/349df825668023a6cac7ccf4f1df30980efc.pdf>>. Acesso em: 10/01/2020.
- DOHAN DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e37-e44.
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e45-e50. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.009 Acesso em: 22/08/2019
- Dohan, Ehrenfest Dm¹, Bielecki T, Jimbo R, Barbé G, Del Corso M, Inchingolo F, Sammartino G. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol*. Vol. 13 n° 7 p. 1145-52. J um 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740377>> Acesso em: 05/04/2020.
- Giannisi, S.; Cielo, A.; Boname, L.; Rastelli, C.; Derla, C.; Corpaci, F.; Falisi, G. Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. *EurRevMedPharmacolSci*, v. 19, n.6, p.927-930, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25855914>>. Acesso em: 05/03/2020.
- Gode, S.; Ozturk, A.; Berber, V.; Kismali, E. Effect of Injectable Platelet-Rich Fibrin on Diced Cartilage's Viability in Rhinoplasty. *Facial plastSurg*, v.35, n.4, p.393-396, ago. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31307095>>. Acesso em: 10/08/2019.
- GÓMEZ Lina Andrea; ROMERO Valentina Casas; RUBIANO, William Hernando Merchan. O uso do plasma rico em plaquetas no tratamento da acne e suas cicatrizes: estudo-piloto. *Surgical and Cosmetic Dermatology*. Vol.9, nº 2, 2016.
- Hafez, W.K.; Seif, S.A.; Shawky, H.; Hakam, M.M. Platelet rich fibrin as a membrane for coverage of immediate implants: Case-series study on eight patients. *Tanta Dent Journal*, v.1, n.3, p. 203-210, set. 2015. Disponível em: <
- Hausauer, AK, Jones DH. Evaluating the Efficacy of Different Platelet-Rich Plasma Regimens for Management of Androgenetic Alopecia: A Single-Center, Blinded, Randomized Clinical Trial. *DermatolSurg*. 2018;44(9):1191-1200. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30141776>> Acesso em: 03/04/2020.
- Hom, D.B.; Linzie, B.M.; Huang, T.C. The Healing Effects of Autologous Platelet Gel on Acute Human Skin Wounds. *Arch facial plastSurg*, v.9, n.3, p.174-183, mai./jun., 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17519207>>. Acesso em: 01/02/2020.
- Keyhan, S.O.; Hemmat, S.; Badri, A.A.; Abdeshahzadeh, A.; Khiabani, K. Use of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in combination with fat graft: which is more effective during facial liposuction? *J Oral MaxillofacSurg*, v. 71, n. 3, p. 610-21, mar. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22883321>>. Acesso e: 10/05/2019.
- Klein, C.P.; Wagner, S.C.; Silva, J.B. Obtenção de plasma rico em plaquetas: avaliação do efeito da centrifugação sobre a concentração de plaquetas através da comparação entre protocolos. *Rev. Brasileira de Biociências*, Porto Alegre,

- v.9, n.4, p.509-513, out./dez. 2011. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/seerbio/ojs/index.php/rbb/article/view/1799/1081>>. Acesso em: 05/03/2020.
- Lauritano D. *et al.* Is platelet-rich fibrin really useful in oral and maxillofacial surgery? Lights and shadows of this new technique. *Ann Oral Maxillofac Surg* 2013;1(3):25.
- Marx, R. E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *ImplantDent*, v. 10, n. 4, p. 225-8, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11813662>>. Acesso em: 10/02/2020.
- Masseto, L.V. Reabilitação com Implantes Associado ao uso de PRF e Acompanhamento Radiográfico: Relato de caso clínico. Faculdade ILAPEO – Curitiba, 2018.
- Miron RJ, Fujioka- Kobayashi M, Hernandez, M *et al.* Injectable Platelet Rich Fibrin (i-PRF): Opportunities in Regenerative Dentistry? *Clin Oral Investig*. 2017; 21(8):2619-2627. doi:10.1007/s00784-017-2063-9
- Mourão, C.H.; Valiense, H.; Melo, E.R.; Mourão, N.B.; Mascarenhas, F.; Maia, M. Obtenção da fibrina rica em plaquetas injetável (i-PRF) e sua polimerização com enxerto ósseo: nota técnica. *Rev. Col. Bras. Cir*, v.42, n.6, p.421-423, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-69912015000700421&script=sci_arttext&lng=pt>. Acesso em: 10/07/2019.
- Naik B, Karunakar P, Jayadev D, Marshal R. Role of Platelet rich fibrin in wound healing: A critical review. *J ConservDent.*, v.16, n.4, p. 284-293, jul./ago. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740636/>>. Acesso em: 02/02/2020.
- O'connell, S.M.; Impeduglia, T.; Hessler, K.; Wang, X.J.; Carroll, R.J.; Dardik, H. Autologous platelet-rich fibrin matrix as cell therapy in the healing of chronic lower-extremity ulcers. *Wound Repair Regen*, v. 16, n. 6, p. 749-56, nov./dez. 2008.. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19128245>>. Acesso em: 05/09/2019.
- Pereira, C.; Bertoldo, P. M. T. In vitro evaluation of yacon (*Smallanthussonchifolius*) tuber flour prebiotic potential. *Food and Bioproducts Processing*, v. 95, p. 96-105, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fbp.2018.04.003>> Acesso em: 09/05/2020.
- Pires, A.L.R.; Bierhalz, A.C.K.; Moraes, A.M. biomateriais: tipos, aplicações e mercado. *Química Nova*, v.38, n.7, p.957-971, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v38n7/0100-4042-qn-38-07-0957.pdf>>. Acesso em: 17/03/2020.
- Rosa EJM, Corrales YM. Facial biostimulation with platelet-rich plasma. *Rev Arch Med Camagüey*. [Internet]. 2015 [cited 2018 Jul 8]; 19(2):167-78. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000200011>. Acesso em: 03/04/2020.
- Santos, Janaina dos; Mousquer, Luane Lunardi; MALLET, Emanuelle Kerber Viera; ZIMERMANN, Carine; FRIZZO, Matias Nunes. PLASMA RICO EM PLAQUETAS (PRP) PLATELET RICH PLASMA (PRP). *Revista Saúde Integrada*. 2013 .v. 6, n. 11-12 -.
- Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Prado R, Muruzabal F, Andia I. Ligamentization of tendon grafts treated with an endogenous preparation rich in growth factors: gross morphology and histology. *Arthroscopy*. 2010; 26(4):470-480.
- Santos, Bruna Muryelle Ferreira dos; Maciel, Elane Priscila. Benefícios Da Associação De PRP E Microagulhamento No Tratamento Antiage. In: Simpósio De Trabalhos De Conclusão De Curso E Seminário De Iniciação Científica, Brasília. Anais: Icesp, 12, p. 474 – 481, 2017.
- Sclafani A.P. Platelet-rich fibrin matrix for improvement of deep nasolabial folds. *J Cosmet Dermatol*. - 2010; 9(1):66-71.
- Sclafani, A.P.; Saman, N. Platelet-rich fibrin matrix for facial plastic surgery. *Facial Plast Surg Clin North Am*, v.20, n.2, p. 177-186, mai. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740368>>. Acesso em: 10/02/2020.
- Steluti, Larissa StelitaCanhin. Uso do plasma rico em plaquetas na odontologia. 2017. 35 f. Monografia (Especialização) - Curso de Especialização em Endodontia, Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru, 2017.
- SuhD.H, Jang HW, Lee SJ, Lee WS, RYU HJ. Outcomes of polydioxanone knotless thread lifting for facial rejuvenation. *Dermatol Surg*; 41(6): 720-5, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25993611/>>Acesso em: 10/02/2020
- Takeshi Kawazoe . Tissue Augmentation by White Blood Cell-Containing Platelet-Rich Plasma. *Cell Transplantation*, Vol. 21, pp. 601–607, 2012. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.3727/096368911X605538>> Acesso em: 06/05/2020
- Thanasrisuebwong, P.; Surarit, R.; Bencharit, S.; Ruangswasdi, N. Influence of Fractionation Methods on Physical and Biological Properties of Injectable Platelet-Rich Fibrin: An Exploratory Study. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n.7, p.1657, abr. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6479392/>>. Acesso em: 13/02/2020.
- Varela, H.A.; Souza, J.C.M.; Nascimento, R.M.; Araújo Jr, R.F.; Vasconcelos, R.C.; Cavalcante, R.S.; Guedes, P.M.; Araújo, A.A. Injectable platelet rich fibrin: cell content, morphological, and protein characterization. *Clinical Oral Investigations*, v.23, n.3, p.1309-1318, mar. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30003342>>. Acesso em: 12/02/2020.
- Vendramin, F.S.; Franco, D.; Nogueira, C.M.; Pereira, M.S.; Franco, T.R. Plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento: técnica de preparo e utilização em cirurgia plástica. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia*, v.1, n.33, p. 24-28, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rcbc/v33n1/v33n1a06.pdf>>. Acesso em: 05/09/2019.
- Wang, X; Yang, Y.; Zhang, Y.; Miron, R.J. Fluid platelet-rich fibrin stimulates greater dermal skin fibroblast cell migration, proliferation, and collagen synthesis when compared to platelet-rich plasma. *J Cosmet Dermatol*, v.18, n.6, p.2004-2010, dez. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30990574>>. Acesso em: 10/01/2020.