

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

Controvérsias acerca da utilização de fibrina rica em plaquetas (PRF) em periodontologia

Trabalho submetido por

Oumaya BEN CHIDA

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

Controvérsias acerca da utilização de fibrina rica em plaquetas (PRF) em periodontologia

Trabalho submetido por

Oumaya BEN CHIDA

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutora Julia Ribeiro Antunes

junho de 2024

AGRADECIMENTOS

Professora Doutora Julia Ribeiro Antunes, obrigada por aceitar a direção deste trabalho. Obrigada pela sua disponibilidade, pelo seu envolvimento neste trabalho, pela sua gentileza e pela sua benevolência.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, a todos os docentes, funcionários e colaboradores, por ser uma parte da minha vida que nunca vou esquecer.

"Sê o teu próprio refúgio. Sê a tua própria luz".

Buddha.

RESUMO

A utilização de fibrina rica em plaquetas (PRF) está a despertar um interesse considerável no campo da medicina dentária, particularmente em periodontologia. No entanto, vários estudos recentes puseram em causa a sua eficácia em determinadas aplicações específicas. No contexto da reabilitação de maxilas posteriores edêntulas com implantes dentários, foi demonstrado que a utilização de PRF não conduziu a melhores resultados três meses após a colocação do implante (Karagah et al., 2022).

Além disso, a PRF não mostrou nenhum benefício superior em termos de redução da perda óssea marginal em torno dos implantes (Naeimi Darestani et al., 2023).

Para esclarecer os benefícios bucodentários reais e as prioridades para os pacientes, quando são aplicados produtos derivados do sangue, devem ser realizados mais estudos *in vitro e in vivo* sobre a atividade do PRF na biologia das células dentárias (Farshidfar et al., 2022).

Noutro contexto relacionado com o recobrimento radicular dentário, tradicionalmente realizado com enxertos de tecido conjuntivo sub-epitelial, alguns estudos têm considerado a utilização de fibrina rica em plaquetas (PRF) devido ao seu potencial regenerativo e factores de crescimento. No entanto, apesar da promessa inicial, as comparações entre a PRF e os enxertos convencionais mostraram limitações em termos de eficácia em favor da técnica padrão ouro: enxerto de tecido conjuntivo subepitelial (Louis et al., 2023).

Além disso, se compararmos os efeitos do PRF e das injeções de ácido hialorônico no fenótipo gengival fino, verificamos um aumento da GT (espessura gengival) e da KTW (largura do tecido queratinizado), sem diferença estatisticamente significativa entre os dois métodos, o que lança dúvidas sobre a eficácia da PRF (Faour et al., 2022).

Resumindo, embora a PRF esteja a despertar interesse como potencial ferramenta em periodontologia, estudos recentes têm lançado dúvidas sobre a sua eficácia em determinadas situações específicas.

O presente trabalho consiste numa revisão da literatura sobre PRF (fibrina rica em plaquetas), focando-se essencialmente nas controvérsias da utilização do PRF na periodontologia.

Palavras-chave : Fibrina rica em plaquetas, regeneração, periodonto, controvérsias.

ABSTRACT

The use of Platelet-Rich Fibrin (PRF) has sparked considerable interest in the field of dentistry, particularly in periodontology. However, several recent studies have raised questions about its effectiveness in certain specific applications.

In the context of rehabilitating posterior edentulous maxillae with dental implants, it has been shown that the use of PRF did not lead to better outcomes three months after implant placement (Karagah et al, 2022).

Furthermore, PRF has not shown any superior benefit in terms of reducing marginal bone loss around implants (Naeimi Darestani et al, 2023).

To clarify the actual oral health benefits and priorities for patients when blood-derived products are applied, further in vitro and in vivo studies on PRF activity in dental cell biology should be conducted (Farshidfar et al, 2022).

In another context related to dental root coverage, traditionally performed with subepithelial connective tissue grafts, some studies have considered the use of Platelet-Rich Fibrin (PRF) due to its regenerative potential and growth factors. However, despite the initial promise, comparisons between PRF and conventional grafts have shown limitations in terms of efficacy in favor of the gold standard technique: subepithelial connective tissue graft (Louis et al, 2023).

Furthermore, when comparing the effects of PRF and hyaluronic acid injections on thin gingival phenotype, an increase in GT (gingival thickness) and KTW (keratinized tissue width) is observed, with no statistically significant difference between the two methods, casting doubts on the effectiveness of the widely touted PRF (Faour et al, 2022).

In summary, while PRF is gaining interest as a potential tool in periodontology, recent studies have raised doubts about its effectiveness in certain specific situations.

The present study consists of a literature review on PRF (Platelet-Rich Fibrin), focusing primarily on the controversies surrounding its use in periodontology.

Keywords :Platelet-rich fibrin, regeneration, periodontium, controversies

Índice Geral

I	Introdução.....	13
II	Desenvolvimento.....	15
1	Cicatrização	15
1.1	Hemostasis.....	15
1.2	Hemostasia primária.....	15
1.2.1	Hemostasia secundária ou coagulação.....	15
1.2.2	Fibrinólise	15
1.3	Generalidades	16
1.3.1	Obtenção do PRF	17
1.3.2	Amostra de sangue	17
1.3.3	Centrifugação e diferentes tipos de PRF	18
1.4	Composição do PRF	21
1.4.1	As diferentes fases do PRF.....	21
1.4.2	Composição de células e moléculas do PRF	23
1.4.3	Manipulação do PRF	25
1.5	Eficácia do PRF na cicatrização	26
1.5.1	Eficácia do PRF na cicatrização dos tecidos moles	26
2	Aplicações do PRF em Periodontologia e limites: controvérsias	28
2.1	Gestão de defeitos ósseos	28
2.1.1	Gestão das lesões infra-ósseas	28
2.1.2	O PRF e a membrana (RTG)	31
2.1.3	Lesões inter-radiculares.....	33
2.2	Tratamento das recessões periodontais.....	33
2.2.1	A membrana PRF no tratamento das recessões periodontais	33
2.2.2	Membrana PRF associada a um enxerto conjuntivo	35
2.2.3	Membrana do PRF como penso Palatino	36
2.3	Eficácia do PRF no tratamento das recessões periodontais	37
2.4	Reconstrução da papila.....	41
2.5	Eficácia do PRF na elevação do assoalho sinusal	42
2.6	Eficácia do PRF na preservação do rebordo alveolar.....	44

3	Estudos básicos não confiáveis	47
3.1	Dosagem de citocinas em gel do PRF dependentes do sexo	47
3.2	Determinação das citocinas em gel do PRF	48
3.3	Limites do modelo animal:	49
3.4	Estimulação <i>in vitro</i> e efeitos <i>in vivo</i>	50
3.5	Toxicidade do PRF	53
3.6	PRF e processo tumoral	55
3.7	Efeito da centrifugação	57
III	Conclusão	63
IV	Bibliografia	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 : Representação simplificada da hemostasia secundária e sua relação com os testes de triagem in vitro.....	16
Figura 2 : Amostra de sangue para membranas de PRF	18
Figura 3 : Quatro centrífugas utilizadas para produzir L-PRF.....	21
Figura 4 : As diferentes fases do PRF após a centrifugação	22
Figura 5 : O coágulo de fibrina PRF obtido de acordo com o protocolo do processo ...	23
Figura 6 : Fracções e conteúdo do sangue após centrifugação.	26
Figura 7 : Recolha e separação do coágulo de fibrina	26
Figura 8 : Cobertura de recessão gengival com fibrina rica em plaquetas.....	38
Figura 9 : Aumento do alvéolo após extração com fibrina autóloga rica em plaquetas (PRF)	45

LISTA DE QUADROS

Tabela 1: Comparação entre PRP, PRGF e PRF (adaptado de Giannini S, 2015).....17

Tabela 2: Parâmetros da centrifugação de PRF diferente (adaptado de Giannini et al., 2015).....20

LISTA DE ABREVIATURAS

AC : crista alveolar

A-PRF : Fibrina Rica em Plaquetas Avançada

APTT : Tempo de tromboplastina parcial ativada

ARP : preservação do rebordo alveolar

BG : Enxerto ósseo

BMP: Proteínas morfogenéticas ósseas

CAF : Retalho coronalmente avançado

CAL : Nível de Inserção Clínica

DBBM : Desmineralizado Enxerto Ósseo Bovino

DII : Defeito intratraósseo

DMA : matrizes dérmicas acelulares

DOF : Desbridamento do retalho aberto

DP : Profundidade de Bolso Periodontal

ECR : ensaio controlado randomizado

ELISA : Teste ELISA

FGC : Fluido crevicular gengival

FGF : Fator de Crescimento dos Fibroblastos

FGG : Free Gingival Graft

GCE : enxerto epitélio-conjuntivo

GTR : A regeneração tecidual guiada

HA : ácido hialurônico

IBD : Defeito Intrabony

IC : ponto de contato interdental

IGF : Fator de Crescimento Semelhante à Insulina

IP : índice de placa

KTW : largura do tecido queratinizado

LDC : Retalho deslocado coronariamente

MMP : Metaloproteinases da matriz

NBR : Regeneração óssea natural

OFD : Desbridamento do retalho aberto

PAG : Gengivite Associada à Peri-Implantite

PAI : Inibidor do ativador de plasminogênio

PB : Profundidade de Bolsa

PCR : Reação em Cadeia da Polimerase

PDGF : Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas.

PHL : perda de altura da papila

PI : índice de placa

PPI : índice de presença da papila

PRF: Fibrina rica em plaquetas

PRGF : Fatores de crescimento ricos em plaquetas

PRP: Plasma Rico em Plaquetas

PS : Profundidade de sondagem

PTFE : Politetrafluoretileno

RBC : plasma e as extremidades dos glóbulos

RBF: Preenchimento Ósseo Regenerado

RCF : Força Centrífuga Relativa

RD : profundidade de recessão

RMC : cobertura radicular média

RTG : Regeneração guiada dos tecidos

RW : largura de recessão

SCTG : enxerto de tecido conjuntivo subepitelial

SFPIO : Sociedade Francesa de Periodontologia e Implantologia Oral:

SI : incisão semilunar

TF : Fator tecidual

TGF: Fator de Crescimento Transformador

TSP: O Thrombospondin

VEGF : Fator de Crescimento Endotelial Vascular

I Introdução

A cicatrização de feridas é um processo biológico complexo que é essencial para a reparação dos tecidos após uma lesão. Este processo compreende várias fases, como a hemostase, a coagulação e a fibrinólise, cada uma das quais desempenha um papel crucial na restauração da integridade dos tecidos. No contexto da investigação médica e dentária, a exploração de métodos para otimizar a cicatrização de feridas é de extrema importância. É neste contexto que se insere o estudo da PRF (Fibrina Rica em Plaquetas), uma tecnologia inovadora baseada na utilização de derivados de sangue autólogo para promover a regeneração dos tecidos.

A PRF, ou fibrina rica em plaquetas, é uma matriz tridimensional obtida através da centrifugação do sangue sem adição de anticoagulantes. Esta técnica produz um concentrado de plaquetas e leucócitos, encapsulados numa matriz de fibrina, que liberta gradualmente factores de crescimento e citocinas, promovendo a cicatrização de tecidos moles e duros. A simplicidade de preparação e as vantagens clínicas do PRF têm levado à sua crescente adoção em diversas áreas médicas e dentárias, nomeadamente na periodontologia.

Esta tese tem como objetivo analisar em profundidade os mecanismos de cicatrização de feridas assistida por PRF, as suas aplicações específicas em periodontologia, e as limitações e controvérsias em torno da sua utilização. A primeira secção é dedicada à compreensão dos processos biológicos de cicatrização de feridas, detalhando as fases de hemostase primária e secundária, bem como a fibrinólise. Seguem-se secções sobre a preparação e composição do PRF, explorando os diferentes métodos de centrifugação e tipos de PRF obtidos, bem como as células e moléculas envolvidas.

A eficácia do PRF na cicatrização de tecidos também será discutida, com um foco particular nas suas aplicações clínicas em periodontologia. Isto inclui a gestão de defeitos ósseos, o tratamento de lesões sub-ósseas e a utilização do PRF em combinação com outras técnicas, como a regeneração tecidular guiada (RTG). As controvérsias e limitações científicas serão abordadas, em particular através da avaliação de estudos sobre ensaios de citocinas, modelos animais, e os efeitos *in vitro* e *in vivo* do PRF.

Em conclusão, esta tese tem como objetivo fornecer uma compreensão abrangente do PRF, tanto como uma ferramenta terapêutica promissora como um tema de investigação em curso, a fim de melhor compreender os seus benefícios, limitações e potencial futuro na prática médica e dentária.

II Desenvolvimento

1 Cicatrização

1.1 Hemostasis

A hemostasia é definida como uma reacção de defesa do corpo contra a hemorragia activa ou iminente. Consiste em três fases simultâneas (de Revel & Doghmi, 2004).

1.2 Hemostasia primária

A hemostasia primária divide-se em tempo vascular e tempo de plaquetas. Após vasoconstrição reflexa, as plaquetas aderem à parede endotelial e ativam-se sob o efeito do Fator Willebrand. As plaquetas então se agregam via fibrinogénio, antes de formar a unha plaquetária (trombo plaquetário ou trombo branco).

1.2.1 Hemostasia secundária ou coagulação

A coagulação envolve duas vias:

vias extrínsecas (teciduais) e intrínsecas (plasmáticas). Ambas levam à ativação do fator X, que transforma fibrinogénio em fibrina. Um tampão de plaquetas é então transformado em um coágulo sanguíneo (trombo vermelho ou trombo fibrino-plaquetário).

1.2.2 Fibrinólise

A fibrinólise permite a eliminação do coágulo fibrinoplaquetário e dos depósitos de fibrina quando a brecha vascular é fechada. É provocado principalmente pela secreção endotelial de ativadores do plasminogénio. Uma vez que o coágulo é degradado, neutrófilos e macrófagos intervêm para remover os resíduos do coágulo.

Blood products	PRF (2004)	PRGF (2001)	PRP (1998)
Protocol	Easy	Complex	Very complex
Speed-rate	Fast	Very Slow	Slow
Reproducibility	No Bias	Possible Bias	Possible Bias
Use of anticoagulants	No	Yes	Yes
Amount obtainable	Good	Poor	Enough
Costs of the protocol	Low	High	Moderate
Amount of fibrin obtainable	High	Low	Low
Speed of fibrin formation	Physiological	High	High
Fibrin morphology	Trimolecular	Tetramolecular	Tetramolecular
Leukocytes amount	65%	0%	0-50%
Immunomodulatory properties	Yes	No	Poor
Neo-angiogenic potential	+++++	++	+
Osteoconductive potential (scaffolding)	High	Poor	Poor
Mechanical properties (sol-gel-membrane)	Good	Poor	Enough
Presence of MSCs	Yes	Yes	Yes

Tablea 1: Comparação entre PRP, PRGF e PRF (adaptado de Giannini S, 2015)

Atualmente, o manuseio de produtos sanguíneos e o uso de PRP são proibidos em França. O uso do PRF tem sido autorizado nos escritórios liberais desde a Lei de Bioética de 2004. Insere-se na categoria de dispositivos médicos ao abrigo das Directivas 2000/70/ DGS e 2001/104/CE e, por conseguinte, deve satisfazer "garantias de qualidade, segurança e eficácia". Para utilizar o PRF, o médico deve, de acordo com as recomendações da Direção-Geral da Saúde (BMP) e com o acordo da União Nacional de Periodontologistas e Implantologistas:

- Ter recebido formação em colheita de amostras de sangue ou ter uma pessoa dentro da estrutura formada para o fazer;
- Ter recebido formação na preparação e manuseamento do PRF;
- Utilizar uma centrífugadora de acordo com as normas europeias;
- Permitir a rastreabilidade dos materiais e produtos utilizados.

1.3.1 Obtenção do PRF

O PRF é obtido após centrifugação do sangue venoso do paciente, e sem adição de qualquer aditivo.

1.3.2 Amostra de sangue

A amostra de sangue é colhida antes do procedimento planeado por um cirurgião dentista treinado ou por uma enfermeira. O sangue é colhido no M venoso da curva do cotovelo (as veias safena e basílica são as mais acessíveis). Os tubos devem ser feitos de vidro seco sem anticoagulantes que revestem as paredes.



Figura 2 : Amostra de sangue para membranas de PRF (Pazmiño et al., 2017)

1.3.3 Centrifugação e diferentes tipos de PRF

Uma vez que o sangue é coletado, os tubos são colocados simetricamente dentro da centrífuga. A centrifugação deve ser realizada rapidamente para evitar a coagulação do sangue nos tubos.

Permite a separação por decantação das diferentes partículas suspensas na amostra de sangue. Este processo corresponde a uma amplificação artificial da polimerização da fibrina que ocorre durante a hemostasia. Dependendo dos parâmetros de centrifugação (tempo e velocidade), o tipo de matriz de fibrina obtida varia. Esses fatores influenciam a estrutura tridimensional e a distribuição dos componentes da PRF. O protocolo original proposto por Dr Choukroun foi de 10 minutos (min) a 3000 rpm (tr/min). Desde então, outros tipos de PRF com diferentes parâmetros de centrifugação foram desenvolvidos para ampliar seu área de aplicação.

Leucócito PRF ou L-PRF: (Sunitha Raja & Munirathnam Naidu, 2008) L-PRF é uma variante do PRF original obtida por centrifugação de uma amostra de sangue venoso a 2700 rpm por 12 mn. Os tubos coletores utilizados são de vidro ou plástico coberto com um pó de vidro. O fibrinogênio circulante localizado na parte superior do sobrenadante é progressivamente polimerizado em fibrina pela trombina circulante. A matriz é melhor polimerizada e mais forte do que a do primeiro PRF.

O Advanced-PRF ou A-PRF: Os monócitos desempenham um papel importante na regeneração óssea, por libertação de BMP-2, molécula osteo-indutora. Para aumentar a

quantidade de monócitos presentes na matriz de fibrina, a equipe do Dr Choukroun propõe uma mudança dos parâmetros de centrifugação: uma amostra de 10 mL é então centrifugada a 1300 tr/min durante 14 minutos (Ghanaati et al., 2014).

De acordo com Ghanaati et al., o coágulo de fibrina resultante é mais solto e menos denso, e tem uma distribuição mais homogênea das plaquetas. Ele também contém linfócitos B e T e uma presença aumentada de neutrófilos polinucleares e células-tronco CD34+. O A-PRF também teria uma maior capacidade de reter e reiniciar os fatores de crescimento ao longo do tempo (Kobayashi et al., 2016).

No entanto, estas vantagens do A-PRF continuam a ser controversas. Um estudo comparando L-PRF e o PDGF de Kobayashi et al. feito em 2018 mostra que o L-PRF apresenta uma assinatura biológica mais fraca, uma polimerização menos importante e uma ausência de relargagem de BMP-2 (no entanto encontrado na membrana de L-PRF). Além disso, para o mesmo volume de sangue colhido, o A-PRF é 30% menor que o L-PRF (Dohan Ehrenfest et al., 2018). Assim, a eficácia do A-PRF, e sobretudo a sua superioridade em relação ao L-PRF, ainda não estão totalmente provadas.

Mais recentemente, outro tipo de A-PRF, chamado A-PRF+, foi desenvolvido pela equipe do Dr Choukroun. Corresponde a uma centrifugação a 1300 rpm por 8 min. Um estudo Fujioka Kobayashi comparou em 2017 a liberação de fatores de crescimento de acordo com parâmetros de centrifugação (L-PRF, A-PRF e A-PRF+) e sua influência na atividade de fibroblastos gengivais (Kobayashi et al., 2016).

Este estudo destaca migração e proliferação fibroblástica significativamente maiores com A-PRF+ e A-PRF em comparação com L-PRF.

Eles também observam maior atividade celular com A-PRF+, em comparação com outros PRF. Os autores concluem, portanto, que os parâmetros de centrifugação desempenham um papel importante nas propriedades do PRF. Injetável-FRP ou I-PRF (Miron et al., 2017).

I-PRF é uma forma injetável de FRP obtida por centrifugação a 700 rpm por 3 min. Deve ser usada imperativamente dentro de 15 minutos após a fabricação. Este processo de centrifugação produz duas fases no tubo: - Um glóbulo vermelho na parte inferior do tubo; - Um sobrenadante correspondente a I-PRF. Miron et al. compararam a liberação de fatores de crescimento por 10 dias entre I-PRF e PRP. Os resultados obtidos mostram uma liberação total a longo prazo desses fatores de crescimento mais importantes quando se utiliza I-PRF, contra uma liberação precoce e curta para PRP. Em condições *in vitro*, I-PRF induz maior migração de fibroblastos e maior expressão de PDGF, TGF- β e

colágeno 1.

Uma equipe brasileira utiliza diferentes parâmetros de centrifugação para obter I-PRF: 3300 rpm por 2 min (Mourão et al., 2015). Titanium-prepared PRF or T-PRF: T-PRF é uma variante do L-PRF. Foi desenvolvido porque o L-PRF parece ter resíduos de silicato de tubos de vidro que podem interferir na cicatrização. É obtido a partir de 10 mL de sangue centrifugado a 2800 rpm por 12 min em tubos de titânio (Tunalı et al., 2013).

Um ensaio clínico randomizado (2018) de Arabaci e Albayrak compara os resultados de um retalho sanitário com ou sem T-PRF. Os resultados deste estudo mostram que a adição de T-PRF :

- Melhora significativa os parâmetros clínicos (redução da profundidade de bolsa e aumento no nível de inserção clínica),
- Maior quantidade de fatores de crescimento (FGF-2, PDGF- RANK e TGF-B1) encontrado no fluido gengival por um período de seis semanas.
- Um rácio significativamente inferior de RANK-L (pró-reabsorvente) /osteoprotegrina (anti-resorbe). Os resultados deste estudo sugerem, portanto, que a adição de T-PRF durante um retalho de saneamento promove a regeneração periodontal (Arabaci & Albayrak, 2018).

Tablea 2: Parâmetros da centrifugação de PRF diferente
(adaptado de Giannini et al., 2015)

	PRP	PRF
Número de centrifugação	2	1
Adição de anticoagulantes	Sim	Não
Ativação plaquetária	Brutal	Progressivo
Quantidade de leucócitos	0-50	65
Propriedades mecânicas	Boas	Moderadas
Propriedades imunomoduladoras	Fraco	Boas
Potencial neoangiogênico	Fraco	Elevado
Propriedades osteocondutoras	Fraca	Elevadas

A qualidade dos tubos utilizados na coleta de sangue venoso também é um fator que pode influenciar nos resultados obtidos. De fato, apesar da existência de tubos de vidro reconhecidos para a preparação de PRF, tubos de plástico forrados com um filme de

partículas de sílica, menos caros, também são freqüentemente usados.

Embora essas partículas de sílica sejam descritas como amorfas pelos fabricantes e, portanto, menos tóxicas do que a sílica cristalina, os efeitos citotóxicos e pró-inflamatórios têm sido suspeitados recentemente.

O estudo de Tsujino destaca uma contaminação sistemática de A-PRF obtido por micro-partículas de sílica, depois de usar tubos plásticos cobertos com um filme de sílica amorfo. Estas micro-partículas são presas assim no coágulo do fibrina, e liberadas como fatores de crescimento nos locais implantados. Assim, uma influência nas células circundantes pode existir (Tsujino et al, 2019).



Figura 3 : Quatro centrífugas utilizadas para produzir L-PRF.

Da esquerda para a direita: Centrífugadora L-PRF original (Intra-Spin, Intra-Lock), A-PRF 12 (Advanced PRF, Process), Salvin 1310 (Salvin Dental) e LW - UPD8 (LW Scientific) .Adaptado de (Ghanaati et al., 2014)

1.4 Composição do PRF

1.4.1 As diferentes fases do PRF

Após centrifugação de sangue total, três zonas são geralmente identificáveis no tubo (exceto I-PRF) (D. M. Dohan et al, 2006) :

- Uma parte sobrenadante que constitui plasma pobre em plaquetas (PPP).
- uma parte intermédia do coágulo de fibrina, ou PRF.
- um grânulo contendo glóbulos vermelhos.

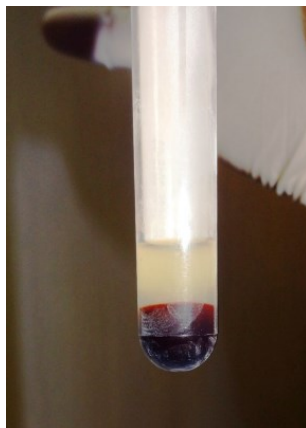


Figura 4 : As diferentes fases do PRF após a centrifugação(Adaptado de Uppada et al., 2017)

Em 2010, Dohan e sua equipe decidiram estudar a composição celular e a arquitetura das membranas FRP obtidas de acordo com o protocolo do Dr. Choukroun (centrifugação a 3000 rpm por 10 min) (Dohan Ehrenfest et al, 2010).

Em seguida, eles compararam o PRF de 10 pacientes do sexo masculino:

- Centrifugado em tubos de vidro seco ou em tubos de plástico revestidos com vidro; - Comprimidos na forma de membrana de forma macia ou brutal; O grupo controle consiste em 10 mL de sangue retirado de tubos anticoagulantes. O estudo histológico das amostras indica:
- A maioria das plaquetas da amostra de sangue é encontrada na membrana PRF, e quase nenhuma é encontrada na base da hematologia, no plasma pobre em plaquetas ou no exsudato obtido após compressão do PRF;
- Mais de metade dos leucócitos encontra-se igualmente presa na membrana do PRF, principalmente linfócitos pequenos. - A distribuição das plaquetas e dos leucócitos não é homogênea: estas células estão agrupadas principalmente numa camada intermédia entre os glóbulos vermelhos e o coágulo de fibrina, formando a "camada buffy" ou "camada leucoplaquetária".

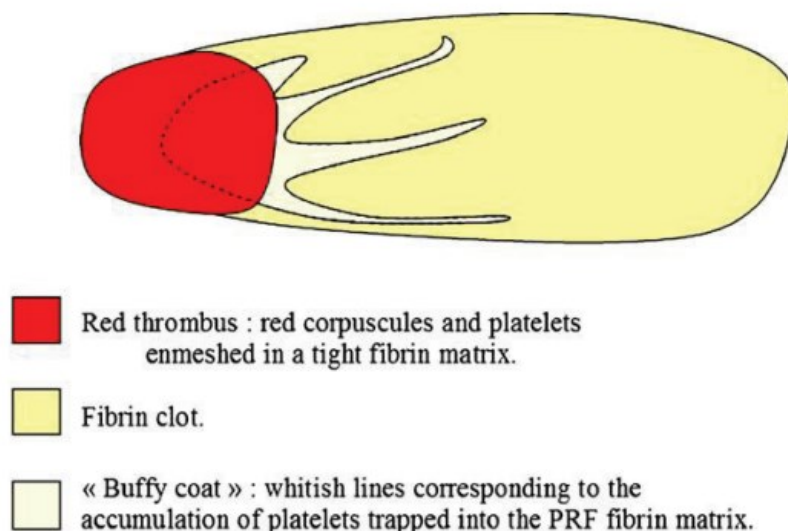


Figura 5 : O coágulo de fibrina PRF obtido de acordo com o protocolo do processo(adaptado de Dohan et al., 2006)

Os autores ressaltam, portanto, a importância da preservação de parte da base de glóbulos vermelhos durante a recuperação da PRF, a fim de preservar essa camada rica em células. A membrana PRF resultante é mais densa do que um coágulo de sangue natural, devido à maior compressão dos fios de fibrina. Este estudo prospectivo também conclui que as células não parecem estar danificadas durante a preparação do PRF, e que a distribuição celular é semelhante entre todos os coágulos de fibrina estudados, independentemente do método de compressão, do tipo de tubo utilizado ou do paciente. Contudo, estas diferenças na preparação poderiam ter um impacto na distribuição de factores de crescimento e nas propriedades da matriz do PRF.

1.4.2 Composição de células e moléculas do PRF

As plaquetas :são formadas na medula óssea a partir de megacariócitos e têm uma vida útil de oito a dez dias. Estes últimos apresentam ao nível do seu citoplasma muitas vesículas.

Durante a sua activação, as plaquetas sofrem uma desgranulação extra-celular destes grânulos alfa levando à libertação de citocinas e factores de crescimento. Estas moléculas estimularão então a colonização e a proliferação da pilha dentro do coágulo da fibrina, assim guiando as primeiras fases de cura.

As principais citocinas liberadas pelas plaquetas são:

- O Fator de Crescimento Transformador (TGF β -1): O TGF β -1 desempenha um papel tanto na estimulação da diferenciação dos fibroblastos gengivais quanto na homeostase óssea (Di Summa et al, 2020).
- Assim como as proteínas morfogênicas ósseas (BMPs), o TGF β -1 estimula a regeneração óssea induzindo a diferenciação osteoblástica (Al-Hamed et al., 2019). Em condições in vitro, sua secreção é encontrada durante um período de sete dias (Dohan Ehrenfest et al, 2009).
- O Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas tipo AB (PDGF-AB): O TGF é um fator de crescimento importante em células mesenquimatosas. Existe em três isoformas, incluindo a isoforma AB, que é armazenada principalmente em grânulos com plaquetas. In vitro, o PDGF estimula a quimiotaxia, a proliferação e a estimulação de células envolvidas no reparo tecidual: monócitos, macrófagos e fibroblastos. (Pierce et al, 1991) Ele exibe cinética de liberação in vitro semelhante ao v β -1 (Dohan Ehrenfest et al, 2009).

-O Thrombospondin-1 (TSP-1): TSP-1 é uma molécula de peso molecular alto segregada durante a ativação da plaqueta. Desempenha um papel importante na agregação plaquetária ao coágulo de fibrina.

Quanto mais a matriz de fibrina é degradada e remodelada, mais TSP-1 é secretado. TSP-1 igualmente medeia interações entre pilhas da matriz e protege o factor de Willebrand da proteólise (Dohan Ehrenfest et al, 2009).

Finalmente, a sua cinética de liberação in vitro segue a de TGF β -1 e PDGF-AB. As plaquetas também desempenham um papel na modulação do sistema imunológico, recrutando e estimulando a migração de leucócitos, monócitos, neutrófilos, células endoteliais e linfócitos. Os concentrados plaquetários podem conter uma quantidade maior ou menor de leucócitos, dependendo dos parâmetros de centrifugação.

Dependendo do ambiente, os leucócitos podem promover ou limitar a cicatrização dos tecidos e desempenhar um papel anti-infeccioso importante. O sangue total contém 4,5 a 11 x 10⁹ leucócitos/litro, em comparação com 35,8 x 10⁹ leucócitos/litro em L-PRF. (Al-Hamed et al, 2019).

Como as plaquetas, os leucócitos desempenham um papel importante na formação de coágulos sanguíneos.

Eles segregam citocinas e fatores de crescimento envolvidos na cicatrização tecidual e angiogênese, como o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), que estimula a

migração de monócitos e macrófagos. Dohan et al investigaram a cinética de liberação de fatores de crescimento plaquetários e leucocitários (Dohan Ehrenfest et al, 2009).

Este estudo mostra que há um aumento na quantidade de fatores de crescimento após a colocação da membrana PRF.

Estes autores, portanto, assumem que não há apenas uma difusão de fatores de crescimento presos na matriz fibrinosa, mas também uma produção *in situ* de fatores de crescimento por leucócitos (VEGF) e plaquetas (TGF β 1, PDGF-AB e TSP-1) após a implementação do PRF, por sete dias.

Durante a coagulação, o fibrinogênio solúvel, encontrado em grandes quantidades no plasma e nos grânulos das plaquetas, vai sob a ação da trombina ativada ser transformado em fibrina. Este será então agrupado numa rede de reforço da agregação plaquetária na forma de coágulo fibrino-plaquetário.

Devido à sua estrutura tridimensional e receptores das celulares e fatores de crescimento plaquetário, a matriz de fibrina permite o recrutamento, adesão, proliferação e migração de diferentes tipos celulares envolvidos na cicatrização. Durante a preparação do PRF, o objetivo é recriar essa matriz de fibrina capturando uma grande quantidade de plaquetas e leucócitos.

1.4.3 Manipulação do PRF

O coágulo é recuperado usando uma pinça estéril e é separado da base dos glóbulos vermelhos com uma tesoura. As plaquetas tendem a formar massa na parte inferior do coágulo de fibrina, entre o trombo vermelho e a matriz de fibrina. Como observado anteriormente, parte da pelota de glóbulos vermelhos deve ser preservada para preservar todas as plaquetas e leucócitos concentrados no revestimento buffy (Dohan Ehrenfest et al, 2009).

A obtenção de uma membrana PRF é feita com uma compressão do coágulo de fibrina entre duas compressas estéreis ou com uma caixa de PRF. Para sua forma injetável (I-PRF), o PRF é retirado do tubo com uma seringa e uma agulha hidrodérmica de 18G.



Figura 6 : Fracções e conteúdo do sangue após centrifugação (adaptado de Dohan et al,2006)

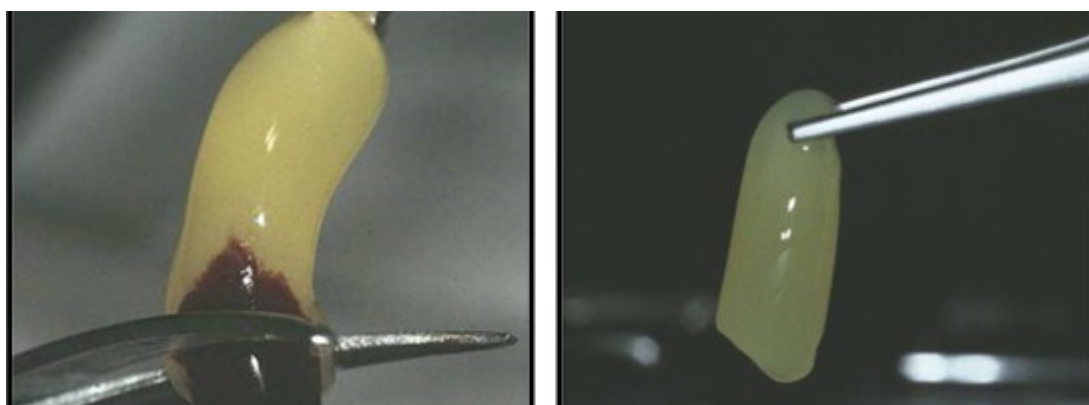


Figura 7 : Recolha e separação do coágulo de fibrina Adaptado de(S. Dohan et al., 2005)

1.5 Eficácia do PRF na cicatrização

1.5.1 Eficácia do PRF na cicatrização dos tecidos moles

1.5.1.1 Estudos in vitro que avaliem os efeitos da PRF no comportamento celular

Um estudo realizado em dezembro de 2023 sobre os efeitos da fibrina I-PRF rica em plaquetas injetáveis e da fibrina A-PRF avançada rica em plaquetas na vitalidade, proliferação e diferenciação dos fibroblastos gengivais.

Os resultados mostraram que A-PRF liberou mais TGF-B1 e PDGF-AA, enquanto I-PRF exibiu maiores níveis de IGF-1. Ambos os tipos de PRF induziram proliferação celular

significativa. Além disso, a expressão de fosforilação de ERK, MMP-1 e MMP-3 foi demonstrada em níveis mais elevados com A-PRF em comparação com I-PRF (Ashour et al, 2023).

Em conclusão, tanto I-PRF quanto A-PRF mostraram um impacto estimulante na proliferação de fibroblastos gengivais humanos, mas A-PRF demonstrou uma melhor capacidade de liberar diferentes fatores de crescimento e induzir uma maior expressão gênica de p-ERK, MMP-1 e MMP-3.

1.5.1.2 Estudos in vivo que avaliem os efeitos da regeneração dos tecidos moles e da cicatrização de feridas

Não encontrei nenhum artigo sobre isso. Estudos precisam ser desenvolvidos.

1.5.1.3 Estudos clínicos que avaliam os efeitos da regeneração dos tecidos moles e da cicatrização de feridas

Um estudo de Davisson Alves em 2023 incluiu dezesseis pacientes submetidos a extrações do terceiro molar superior, com distribuição aleatória dos tratamentos. O A-PRF+ foi utilizado no lado teste, enquanto o lado controle foi tratado com um coágulo sanguíneo, sendo a decisão do tratamento aleatória. A regeneração óssea alveolar foi avaliada por BG aos 1 semana e 90 dias pós-extração. Aspectos clínicos como dor, edema, sangramento e reparo de tecidos moles foram avaliados utilizando uma escala visual analógica. Não foram observadas diferenças clínicas durante o período experimental. Apesar dos alvéolos tratados com A-PRF+ apresentarem densidade óssea sugerindo melhor regeneração aos 7 dias, essa diferença não foi confirmada 90 dias após a intervenção. Em conclusão, o uso de A-PRF+ não demonstrou nenhum benefício clínico no reparo de alvéolos pós-extração dos terceiros molares superiores (Davisson Alves Pereira, 2023).

2 Aplicações do PRF em Periodontologia e limites: controvérsias

2.1 Gestão de defeitos ósseos

2.1.1 Gestão das lesões infra-ósseas

Enxerto ósseo (BG) versus fibrina rica em plaquetas (PRF)

Numa série de estudos, cinco investigações compararam a eficácia do enxerto ósseo (BG) versus a fibrina rica em plaquetas (PRF) para reparação/regeneração de defeitos ósseos internos. No geral, não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas modalidades de tratamento. Um estudo de Yajamanya et al, (2017) relatou resultados superiores com PRF, enquanto outro estudo de Galav et al, (2016) favoreceu BG. Os três estudos restantes não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Chadwick et al, 2016; Elgendy & Abo Shady, 2015; Mathur et al, 2015; Shah et al, 2015; Yajamanya et al, 2017).

Uma meta-análise confirmou que não houve disparidades significativas na redução da Profundidade de Bolsa Periodontal (DP), no ganho do nível de inserção (CAL) ou no Preenchimento Ósseo Regenerado (RBF) entre BG e PRF. A evidência coletiva sugere que o PRF pode produzir resultados clínicos comparáveis ao BG no contexto da reparação/regeneração de defeitos intraósseos.

PRF com BG em comparação com BG

Num conjunto subsequente de estudos, seis investigações exploraram o benefício adicional de combinar PRF com BG em comparação com BG sozinho. Dois estudos (Agarwal et al, 2016; Bharti & Bansal, 2013) relataram melhorias estatisticamente significativas no ganho de PB (Profundidade de Bolsa) e CAL com a adição de PRF, enquanto os quatro estudos restantes (SEZGIN et al, 2017; Bodhare et al, 2019; Elgendy & Abo Shady, 2015) não observaram diferenças significativas. Uma redução não significativa de aproximadamente 0,5 mm na DP foi observada num estudo. Em relação ao ganho de CAL, dois estudos demonstraram uma vantagem estatisticamente significativa, enquanto três estudos não encontraram melhorias significativas.

Estes resultados indicam que combinar PRF com BG fornece algum benefício clínico. As razões potenciais para os benefícios observados de PRF conjuntamente com BG são provavelmente multifatoriais. Muitos materiais tradicionais de enxerto ósseo, como xenoenxertos e materiais sintéticos, não possuem componentes essenciais da matriz

extracelular e fatores de crescimento. O benefício adicional de incluir PRF em BG pode ser atribuído à sua incorporação de células regenerativas e fatores de crescimento. Pesquisas *in vitro* anteriores demonstraram que o PRF aumenta as taxas de proliferação a regeneração dos ligamentos periodontais (Pitzurra et al, 2020).

Além disso, o PRF contém leucócitos que combatem a contaminação bacteriana. Estudos de ciência básica mostraram que o PRF promove um ambiente anti-inflamatório, favorecendo a polarização do macrófago M2 e reduzindo a inflamação do tecido (Nasirzade et al, 2020) (J. Zhang et al, 2020).

Adicionalmente, o PRF exibe atividade antimicrobiana, potencialmente apoiando o processo de cicatrização de feridas em bolsas periodontais (Castro et al, 2019).

Esses achados sugerem coletivamente que a inclusão de PRF com BG contribui para a regeneração periodontal aprimorada.

Em conjunto, cada um dos parâmetros acima mencionados é pensado para, pelo menos em parte, contribuir para a regeneração periodontal quando PRF é utilizado em combinação com um BG.

Embora a PRF possa imitar e ser gerida como uma membrana GTR, a sua principal desvantagem é que é reabsorvida em cerca de 7 dias (Lekovic et al, 2012) a 28 dias (Yamashita Y, 2016).

Isto é significativamente mais curto do que as 4 a 6 semanas exigidas para a maioria de aplicações periodontais da regeneração. Além disso, devido à sua alta taxa de reabsorção, sua capacidade de manter o espaço é comprometida.

A busca por uma membrana de barreira ideal depende das preferências, habilidades e experiência do operador, em vez de diretrizes específicas implementadas para a geração de ossos e tecidos.

A incorporação de íons metálicos e nanopartículas para melhorar a rigidez e as propriedades de manutenção do espaço PRF pode ser útil como uma membrana de barreira e, eventualmente, pode ser usada sozinha. Assim, é preferível qualificar as membranas PRF como membranas de suporte, revitalizantes, rejuvenescedoras, biológicas, autólogas ou biocompatíveis para regeneração tecidual (Agrawal, 2023).

Um estudo realizado pelo FGF Mallappa em maio de 2023 avaliou os benefícios clínicos do emprego do desbridamento do retalho aberto (DOF) em combinação com fibrina rica em plaquetas (PRF) no tratamento de defeitos intraósseos em pacientes com periodontite

crônica. A pesquisa examinou resultados como mudanças na profundidade do defeito intraósseo (IBD), preenchimento de defeito ósseo radiográfico, profundidade de sondagem (PD), perda de Inserção Clínica (CAL) e nível de margem gengival. Os resultados sugeriram que o uso de PRF como um adjuvante no tratamento do defeito intraósseo pode reduzir a inflamação, aliviar a dor, e aumentar a regeneração de tecidos moles e duros. No entanto, a certeza da evidência para alguns resultados foi considerada baixa a muito baixa, de acordo com a abordagem GRADE. O estudo enfatizou a necessidade de realizar novos ensaios clínicos com melhores protocolos de randomização e cegos para produzir conclusões mais confiáveis. Pesquisas em andamento e revisões sistemáticas sobre o tema podem fornecer evidências adicionais no futuro (Padrón-Molina et al, 2023).

Um estudo realizado por Jayasheela em 2022 avaliou os benefícios clínicos do uso do NBR (DOF) mais fibrina rica em plaquetas (PRF) para o tratamento de defeitos Intraósseos em pacientes com periodontite crônica. Os desfechos avaliados incluíram alterações na profundidade do defeito intratraósseo (DII), preenchimento radiográfico de defeito ósseo, profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (CAL) e nível de margem gengival. Os resultados indicaram que o uso do PRF como adjuvante no tratamento de defeitos Intraósseos pode reduzir a inflamação, a dor e melhorar a regeneração de tecidos moles e duros. No entanto, a certeza de evidências para alguns desfechos foi baixa a muito baixa, de acordo com a abordagem GRADE (Graziani & Tsakos, 2020).

O estudo destacou a importância da realização de novos ensaios clínicos com melhores protocolos de randomização e duplamente cego para obter conclusões mais confiáveis. Pesquisas em andamento e revisões sistemáticas sobre o tema podem fornecer evidências adicionais no futuro. Os resultados do estudo são consistentes com pesquisas anteriores, que mostraram que o PRF fornece resultados superiores no aumento de defeitos intraósseos em comparação com o OFD sozinho. O uso de uma formulação nova de PRF, tal como o bloco de PRF, foi mostrado igualmente para ser eficaz em ajudar a formação do osso (Ustaoglu et al, 2019).

O estudo igualmente enfatizou a necessidade para uma pesquisa mais adicional, incluindo ensaios clínicos em curso e revisões sistemáticas, para validar em cima de seus resultados. Os resultados do estudo fornecem avaliações valiosas nos benefícios potenciais de usar PRF no tratamento de defeitos intraósseos, mas mais pesquisas são

necessárias para fortalecer a base de evidências e confirmar sua eficácia. A pesquisa em andamento e as revisões sistemáticas identificadas pelo estudo também são promissoras para avançar a nossa compreensão dessa abordagem de tratamento (Mallappa et al, 2022).

2.1.2 O PRF e a membrana (RTG)

A regeneração tecidual guiada (RTG) corresponde a um princípio da célula repovoamento seletivo do local danificado. O conceito de RTG baseia-se no fato de que os tecidos periodontais se comportam de forma diferente durante a cicatrização. De fato, a cicatrização epitelial é mais rápida do que a reparação óssea, resultando que o espaço necessário para a regeneração óssea é preenchido pelo tecido epitelial e conectivo não-mineralizado. Assim, que a inserção de uma membrana ajudaria a promover o osso, impedindo a passagem e a invasão de células epiteliais e conjuntivas. células epiteliais e conectivas no espaço disponível (Choukroun et al, 2008).

O conceito de RTG é, portanto, promover a regeneração da arquitetura natural periodontal: osso, ligamento periodontal e ligação gengival. fixação gengival. O RTG requer vários tipos de membrana (como politetrafluoretileno expandido (ePTFE) ou reabsorvível (ePTFE) ou membranas reabsorvíveis, como membranas de colágeno) para estabilizar o coágulo sanguíneo e proteger o defeito preenchido do tecido mole invaginador de tecidos moles.

A membrana L-PRF é uma membrana de fibrina autóloga forte, carregada com células autólogas (leucócitos, células-tronco circulantes) e enriquecida com fatores de crescimento e proteínas de matriz que são liberadas por pelo menos 7 dias. A técnica L-PRF é muito simples, barata e permite a rápida produção de pelo menos 8 membranas de fibrina sólida. Tal membrana prende intrinsecamente todas as soluções aos problemas encontrados com técnicas convencionais de RTG.

O conceito de "regeneração óssea natural" NBR (Natural Bone Regeneration) promove a regeneração dos vários tecidos periodontais necessários para a função dental normal (osso, ligamento periodontal, ligação gengival) com membranas L-PRF como material de enchimento e de proteção (Kemprij et al, 2020).

As membranas L-PRF não são comparáveis ao colágeno reabsorvível ou não absorvível Membranas de PTFE não absorvíveis; pertencem a uma categoria de membranas completamente diferente (Gassling et al, 2010). De fato, as membranas de L-PRF são um coágulo de sangue aperfeiçoado e, conseqüentemente, suas interações com tecidos não aderem estritamente aos princípios fundamentais de RTG.

Três mecanismos biológicos associados com o uso de L-As membranas PRF têm de ser compreendidas de modo a seguirem correctamente os princípios fundamentais das NBR (regeneração óssea natural):

1. Considerando que outras membranas são consideradas como corpos estranhos pelos tecidos hospedeiros e interferem no processo natural de cicatrização dos tecidos, uma membrana L-PRF é tão natural como o tecido hospedeiro: é um coágulo sanguíneo preparado de forma otimizada (mais forte) e pode ser facilmente manipulado por um cirurgião.
2. As membranas L-PRF também podem ser utilizadas como membranas protetoras após o enchimento intraósseo do defeito. Por comparado às membranas de RTG, L-PRF submete-se a um remodelamento mais rápido em in situ do que uma membrana de colágeno absorvível, mas também promove forte tecido gengival devido à liberação lenta de fatores de crescimento e outros fatores de crescimento e outras proteínas da matriz.
3. As membranas L-PRF não devem ser utilizadas como uma barreira completa à prova de células: são uma barreira concorrencial (Aroca et al, 2009).

Em contraste com as membranas RTG (especialmente ePTFE), as membranas LPRF permitem que as células migrem através delas, permitindo a neoangiogênese e interações entre os sulcos alveolares e o osso.

Essas interações são muito importantes durante a regeneração tecidual, uma vez que o periósteo cobre a parte interna do retalho gengival, é um fator chave na cicatrização óssea e na maturação gengival. é um jogador chave na cura óssea .

Em contraste com as membranas RTG (especialmente ePTFE), as membranas LPRF permitem que as células migrem através delas, permitindo a neoangiogênese e interações entre os sulcos alveolares ósseos e o osso.

Aplicações do PRF em retalho gengival de Odontoestomatologia. Essas interações são muito importantes durante a regeneração tecidual, uma vez que o periósteo cobre a parte interna do retalho gengival, é um fator chave na cicatrização óssea e na maturação gengival. é um jogador chave na cura óssea e maturação gengival.

No entanto, embora as membranas de LPRF não bloqueiem a migração celular, nenhuma invaginação de tecidos moles na zona óssea foi observada quando as membranas de L-PRF cobriram um defeito intraósseo preenchido (Kemprij et al, 2020).

Em conclusão, o objetivo desta membrana não é apenas proteger o coágulo sanguíneo

e/ou material de enchimento, mas também promover o conceito RTG e promover a indução de perioste e gengiva espessa.

perioste e gengiva: este perioste reforçado atua como uma barreira entre compartimentos ósseos e ósseos, e é provavelmente a melhor proteção e melhor barreira regenerativa para defeitos intraósseos.

No entanto, para melhores resultados, a escolha e a quantidade de substituto ósseo adequado ainda precisam ser determinadas em várias configurações clínicas.

A desvantagem principal de uma membrana normal de PRF é que tem o degradability (1-2 semanas), mas se as fibras são reticuladas, poderia resistir a degradação enzimática da resistência enzimática e pode ser mais estável durante o tempo de cura (Kawase et al, 2015).

Com isso em mente, em estudo in vitro, sugeriram compressão térmica da membrana PRF nos casos em que a regeneração óssea guiada é indicada, pois este procedimento é uma técnica menos citotóxica, que reduz a área superficial e a porosidade, atrasando assim a degradação até 4 semanas (Kawase et al, 2015).

2.1.3 Lesões inter-radiculares

Nenhum resultado sobre

2.2 Tratamento das recessões periodontais

2.2.1 A membrana PRF no tratamento das recessões periodontais

Devido ao crescente interesse pela odontologia estética, a terapia de recessão gengival vem ganhando destaque na Periodontologia clínica. O diagnóstico de recessão gengival pode ser classificado em várias categorias apresentadas na literatura por Sullivan & Atkins, Mlinek et al., Miller et al., Smith et al., e Mahajan et al.

A Classificação de Miller continua sendo o sistema mais utilizado, avaliação morfológica dos tecidos periodontais danificados para prever a potencial cobertura radicular após um enxerto gengival livre. O método mais comum de cobertura radicular cirúrgica é o retalho coronalmente avançado (CAF), com investigações apoiando o uso efetivo da CAF isoladamente em locais com gengiva remanescente substancial.

Em casos com gengiva residual fina, o uso adjuvante de um enxerto pode ser necessário. Na investigação atual, a fibrina rica em plaquetas avançada (A-PRF) foi empregada em conjunto com a CAF, uma vez que estimula uma ligação mais rápida ao dente com um

resultado mais permanente. O uso de fibrina rica em plaquetas (PRF) demonstrou retardar a ativação sanguínea, aumentar a desgranulação de leucócitos e a liberação de citocinas, e têm uma grande influência em vários processos de cicatrização.

O PRF também promove uma ligação mais rápida ao dente com um resultado mais permanente e exibe atividades biológicas comparáveis às das colas de fibrina. A combinação de retalhos completos e divididos apresenta diversos aspectos positivos, como aumento da espessura do retalho apical auxiliando no deslocamento coronal do retalho e melhora na previsibilidade da cobertura radicular. Os resultados do estudo demonstraram melhora do fenótipo gengival nos locais de teste, medidos pela espessura da gengiva.

O estudo também discutiu que o tratamento de vários defeitos de recessão adjacentes é desafiador, e pelo menos duas recessões devem ser tratadas dentro de uma única sessão cirúrgica para reduzir o sofrimento do paciente. Os métodos recomendados para tratar numerosas recessões gengivais são CAF, CAF modificado e a abordagem de túnel coronalmente avançada modificada. O presente estudo utilizou a CAF para tratar múltiplas recessões gengivais e constatou que a PRF pode ser uma opção para vários materiais de enxertia.

Em conclusão, o estudo constatou que as recessões gengivais localizadas de Miller classe II foram cobertas com sucesso por raízes usando ambas as CAF + A-Métodos PRF e CAF. O uso adicional de uma membrana A-PRF não proporcionou benefícios adicionais em termos de resultados de cobertura radicular em comparação com a CAF sozinha. No entanto, o uso de membranas A-PRF reduziu significativamente a profundidade de recessão. O estudo sugeriu que o PRF pode ser uma opção para vários materiais de enxertia no tratamento de inúmeras recessões gengivais (Paśnik-Chwalik & Konopka, 2020).

O presente estudo avalia o uso da fibrina rica em plaquetas (T-PRF) preparada com titânio no tratamento da recessão gengival (GR). O estudo relata uma cicatrização bem-sucedida sem complicações, atribuída à membrana mais espessa formada pelo T-PRF, que melhorou o aprisionamento de células e fatores de crescimento, levando a uma melhor cicatrização. Os achados do estudo foram comparados com a literatura existente, que é limitada.

O estudo observou menores escores no RD (IP) e significativamente menores no índice gengival (GI) em um seguimento de 6 meses em comparação com a linha de base. O

estudo também relatou reduções significativas na profundidade de recessão (RD) e largura de recessão (RW), juntamente com um aumento na largura do tecido queratinizado (WKT).

Um estudo realizado por Konopa e Pasnik registrou uma cobertura radicular média de 91% (RMC), consistente com estudos recentes. Os achados sugerem que o T-PRF poderia ser uma alternativa melhor à fibrina rica em plaquetas leucocitárias (L-PRF) no tratamento de defeitos GR, pois eliminava a necessidade de um segundo local cirúrgico e dor pós-operatória.

O estudo também destacou a satisfação do paciente e os resultados estéticos favoráveis. Estes incluem a eliminação de possível contaminação por sílica, maior tempo de reabsorção e aumento da celularidade, o que pode contribuir para uma melhor regeneração periodontal. Os resultados também sugerem que o T-PRF pode ser utilizado como biomaterial para o tratamento de defeitos de GR, proporcionando uma membrana mais espessa e eliminando a necessidade de um segundo local cirúrgico.

Adicionalmente, T-PRF foi mostrado para ser eficaz na cura do osso e no aumento do osso em modelos animais. Em resumo, o presente estudo e os resultados de pesquisa adicionais apoiam os benefícios potenciais do uso do T-PRF no tratamento da GR, incluindo melhoria na cicatrização, redução da inflamação e resultados estéticos favoráveis.

Os achados sugerem que o T-PRF poderia ser uma alternativa promissora às técnicas tradicionais de enxertia, proporcionando vantagens adicionais como a eliminação de um segundo sítio cirúrgico e dor pós-operatória (Paśnik-Chwalik & Konopka, 2020).

2.2.2 Membrana PRF associada a um enxerto conjuntivo

O estudo teve como objetivo comparar o enxerto de tecido conjuntivo subepitelial (SCTG) e a cobertura radicular de membrana avançada com fibrina rica em plaquetas (A-PRF) para o tratamento da recessão gengival tipo 1 (RT1). Participaram 17 pacientes com RT1 bilateral, com 34 locais aleatoriamente designados para A-PRF ou SCTG. Os parâmetros clínicos foram avaliados no início do estudo, 3 meses e 6 meses (Anegundi RV, 2021).

Os resultados mostraram que ambos os tratamentos foram eficazes, mas SCTG foi mais bem sucedido em alcançar a cobertura radicular e aumentar a largura do tecido queratinizado.

O percentual médio de cobertura radicular foi de 84,31% no grupo SCTG e 51,96% no grupo A-PRF. Não foram relatadas complicações para nenhum dos tratamentos.

O estudo concluiu que tanto o SCTG quanto o A-PRF podem ser usados para tratar recessões gengivais, sendo o SCTG mais eficaz na obtenção dos resultados desejados.

2.2.3 Membrana do PRF como penso Palatino

Neste estudo, a eficácia do A-PRF (Advanced Platelet-Rich Fibrin) como coadjuvante na cicatrização de feridas palatinas após procedimentos de Free Gingival Graft (FGG) foi avaliada. Os achados indicam que o A-PRF contribui para uma melhor recuperação do tecido palatino até 30 dias após a cirurgia, embora esse efeito diminua em 90 dias. Enquanto o A-PRF acelera significativamente a reepitelização da ferida no dia 14, sua eficácia a longo prazo além de 30 dias não é significativa, potencialmente devido à menor espessura/quantidade de membranas A-PRF em comparação com as variantes mais espessas de PRF (Fujioka-Kobayashi et al, 2017 ; Masuki et al, 2016; Watanabe et al, 2017).

Em relação à experiência de dor, os participantes do grupo A-PRF relataram dor mínima, mas significativamente menor. No entanto, uma investigação mais aprofundada é necessária para verificar se essa redução é atribuída apenas à colocação de A-PRF ou influenciada por outras variáveis, como extensão da ferida e tempo de cirurgia. Além disso, a associação entre dor e dimensões do FGG permanece inconclusiva, possivelmente devido à falta de aferição da espessura do enxerto em nosso estudo (Wyrebek et al, 2018). Curiosamente, palatos mais profundos demonstraram melhores resultados de cicatrização com A-PRF, provavelmente devido à maior concentração de fatores de crescimento. Entretanto, estudos anteriores não mostraram associação entre dor e dimensões do FGG, embora a espessura inicial do palato não tenha sido considerada.

Apesar de sua extensa avaliação in vitro, o A-PRF ainda apresenta limitações, incluindo a necessidade de coleta de sangue e protocolos variáveis. Além disso, o estudo careceu de uma metodologia de ensaio controlado randomizado (ECR), que deve ser considerada em pesquisas futuras, juntamente com medidas de desfecho centradas no paciente e avaliação de dosagem de medicamentos para avaliar de forma abrangente o impacto do A-PRF na experiência do paciente em cirurgias periodontais (Femminella et al, 2016; Ozcan et al, 2017; Ustaoglu et al, 2016).

Um outro estudo comparou a eficácia das membranas CollaCote e fibrina rica em

plaquetas (PRF) como bandagens palatais em procedimentos de enxerto gengival livre (FGG), avaliando resultados de cicatrização de feridas, desconforto do paciente e risco de sangramento pós-operatório (Sharma et al, 2019).

Vinte pacientes com recessão gengival ou gengival insuficiente foram submetidos a FGG na região anterior maxilar ou mandibular. Eles foram divididos em dois grupos: um grupo recebeu a membrana CollaCote (n=10), enquanto o outro recebeu a membrana PRF (n=10) como bandagem palatina. Vários parâmetros clínicos foram avaliados em intervalos, incluindo profundidade da ferida, sangramento, tamanho, dor e testes para epitelização.

Ambos os grupos apresentaram melhorias significativas nos parâmetros de cicatrização de feridas. Embora o grupo PRF inicialmente tenha apresentado cicatrização ligeiramente superior, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em termos de profundidade da ferida, sangramento, dor, epitelização ou tamanho.

As membranas CollaCote e PRF aceleraram efetivamente a cicatrização de feridas palatinas e reduziram o desconforto do paciente. O PRF, sendo autógeno e custo-efetivo, demonstrou vantagens na facilidade de manuseio e sutura em relação ao CollaCote, sugerindo sua preferência na aplicação clínica.

2.3 Eficácia do PRF no tratamento das recessões periodontais

Foram incluídos 30 pacientes com recessão de Classe I e Classe II, classificados por Miller, nesta série comparativa de casos. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber um transplante de tecido conjuntivo (15 pacientes) ou uma matriz PRF (15 pacientes), ambos cobertos por um retalho de Ruben misto modificado.

Parâmetros clínicos, como escores de placa oral, escores de sangramento, profundidade do sulco de sondagem, nível de inserção clínica, avaliação da posição gengival, largura e espessura da gengiva anexada, foram avaliados em momentos-chave, especialmente no início do estudo, 6 meses e 12 meses após a cirurgia, tanto no grupo controle quanto no grupo teste. Diferenças significativas foram observadas em todos os intervalos.

Ao final de 12 meses, o grupo controle (transplante de tecido conjuntivo) alcançou 91% de cobertura radicular completa, enquanto o grupo teste (matriz PRF) atingiu 86%. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Os resultados do estudo sugerem ganhos comparáveis em termos de cobertura radicular

e gengiva aderida entre os grupos de enxerto de tecido conjuntivo e matriz PRF. Portanto, esses resultados apoiam a hipótese de que uma matriz de PRF subepitelial pode ser uma alternativa viável a um enxerto de tecido conjuntivo subepitelial para o tratamento da cobertura radicular (Louis et al, 2023).



Figura 8 : Cobertura de recessão gengival com fibrina rica em plaquetas.

(A) Fotografia pré-operatória de pré-molar superior esquerdo, 24,25; (B) fibrina rica em plaquetas; (C) incisão para retalho reposicionado lateralmente; e (D) colocação de fibrina rica em plaquetas no leito recetor
Gingival recession coverage with platelet-rich fibrin. (A) Preoperative photograph of left maxillary premolar, 24,25; (B) platelet-rich fibrin; (C) incision for laterally repositioned flap; and (D) placement of platelet rich fibrin on recipient bed.adaptado de(Louis et al., 2023)

No mesmo contexto, estudos clínicos descreveram melhorias na cicatrização precoce de feridas (primeira e segunda semana pós-operatória) com o uso de membranas PRF (Jankovic et al., 2012; Kuka et al., 2018; Kumar et al., 2017).

Essa aceleração do processo de cicatrização pode estar associada aos principais fatores de crescimento presentes no PRF, como PDGF, VEGF e TGF, que promovem a cicatrização dos tecidos moles, aumentando a angiogênese e a biossíntese da matriz durante a cicatrização do feridas.

Entretanto, não houve diferença entre CTG (enxerto conjuntival) e PRF no estudo em relação ao índice de cicatrização de Laundry. O alto nível de cicatrização observado em ambos os grupos pode ser atribuído ao uso da técnica de túnel (TT) em ambos os lados. Concluiu-se que o CTG combinado com TT resultou em resultados clínicos e

relacionados aos pacientes significativamente maiores do que o PRF em múltiplas recessões gengivais. (Carrera et al, 2023).

A técnica de túnel é recomendada porque evita incisões de descarga vertical e não corta as papilas, o que pode melhorar a vascularização da área. Portanto, essa técnica garante um resultado estético precoce e cicatrização satisfatória, pois é necessário um suprimento sanguíneo adequado para manter a estabilidade da fixação gengival à superfície do raiz.

Além disso, neste mesmo estudo, observou-se um desempenho superior do CTG em relação ao PRF no escore VAS dos questionários de estética e satisfação do paciente. Esses resultados podem estar associados a uma maior redução na DR (recessão gengival) e ganho de espessura gengival observada no grupo CTG, ressaltando que o PRF sozinho é insuficiente para melhorar áreas com deficiências de KT (espessura gengival anexada) (Miron, Moraschini, et al, 2020).

Por outro lado, Kumar et al avaliaram 45 recessões gengivais distribuídas aleatoriamente e igualmente entre os grupos CAF+PRF, CAF+CTG e CAF sozinhos, apresentando maiores escores de conforto estético para CAF+PRF, seguidos por CAF sozinho e CAF+CTG. Não foram observadas diferenças nos escores de PRF entre os grupos. A FER é um sistema de pontuação proposto por Cairo et al para avaliar resultados estéticos após procedimentos de recuperação radicular. Este sistema tem sido proposto para categorizar avaliações estéticas e evitar percepções subjetivas de pacientes e clínicos na avaliação de resultados de sobreposição radicular (Kumar et al, 2017).

Em 2020, uma meta-análise de Rodas et al. tentou determinar se as membranas de PRF são uma alternativa eficaz aos enxertos conjuntivos enterrados no tratamento das recessões de Classe I ou Classe II de Miller (Rodas et al, 2020).

Estes dois protocolos cirúrgicos resultaram em melhora significativa em todos os parâmetros clínicos. Não foi observada diferença significativa entre as duas modalidades terapêuticas em termos de nível de inserção clínica, altura final de recessão ou profundidade de sondagem pós-operatória. Em contraste, a quantidade de tecido queratinizado é significativamente maior no grupo controle (GCE).

Essa diferença poderia ser explicada pela capacidade do enxerto conjuntivo em promover adesão e migração celular. Esta meta-análise conclui que a PRF pode ser um material promissor no tratamento das recessões de Classe I e II de Miller.

A meta-análise de Mancini et al. 2021 também tentou avaliar a eficácia do PRF para a recuperação radicular de recessões únicas ou múltiplas (Mancini et al, 2021).

Dos 14 estudos incluídos nesta meta-análise, 5 foram incluídos em nossa equação de busca. Estudos de recessões periodontais únicas mostraram ganho significativo na espessura gengival, nível de inserção clínica e cobertura radicular média quando se utilizou uma membrana PRF, em comparação com uma técnica de retalho coronalmente deslocado utilizada isoladamente. Por outro lado, quanto à nossa análise da literatura, o ganho de espessura gengival é significativamente maior ao adicionar um enxerto conjuntivo, em comparação com uma membrana PRF.

Para Mancini o enxerto conjuntivo estabiliza o coágulo e aumenta a espessura dos tecidos moles, garantindo a estabilidade dos resultados a longo prazo. Estudos sobre o tratamento de múltiplas recessões mostram disparidades em termos de resultados que não permitem tirar conclusões sobre uma potencial superioridade do PRF para a recuperação radicular. O PRF pode ser uma alternativa ao enxerto conjuntivo para cobertura radicular de recessões periodontais.

Os PRFs parecem ser mais indicados em um contexto de biotipo periodontal espesso, onde o aumento da espessura gengival não é um dos principais objetivos terapêuticos. A vantagem desta técnica é especialmente a diminuição significativa na morbidade pós-operatória relacionada à ausência de local da cirurgia secundário. Para discutir os resultados, foram selecionadas duas outras revisões sistemáticas comparando o PRF a enxertos conjuntivos, mas também a outros substitutos (DMA, matrizes dérmicas acelulares) (Miron, Moraschini, et al, 2020; Moraschini et al, 2020).

Os resultados obtidos durante a comparação do PRF com o LDC +/- GCE confirmam os encontrados em nossa análise da literatura e nas duas metanálises anteriores. Os substitutos da engenharia de tecidos também parecem levar a uma melhoria significativa nos parâmetros clínicos superiores ao LDC sozinho. Em contrapartida, Miron et al. e Moraschini et al. não puderam fornecer conclusões objetivas sobre a comparação da FRP com esses substitutos devido à significativa falta de estudos clínicos. Apesar de protocolos clínicos experimentais semelhantes, todos os RCTs selecionados diferem em muitos pontos:

- Protocolo operacional (LDC, LDC modificado, túnel, etc);
- Parâmetros de centrifugação e, portanto, tipos de PRF;
- Período de observação;
- Seleção de pacientes;
- Recessões periodontais tratadas (Miller classe I ou II, único ou múltiplo, biotipo

periodontal fino ou espesso...).

Essa falta de consistência entre esses estudos dificulta a realização de uma análise comparativa relevante. Assim, para avaliar a efetividade do PRF na cirurgia mucogengival, outros estudos com alto nível de evidência são necessários.

2.4 Reconstrução da papila

Singh e Sharma sugeriram que, quando combinado com a técnica cirúrgica de Han e Takei, o uso de um enxerto de tecido conjuntivo produz resultados mais favoráveis em comparação com a fibrina rica em plaquetas (PRF). Além disso, foi demonstrado que a técnica de Beagle modificada, como descrito em um relatório de caso, produz melhorias sobre a técnica original de Beagle (Chaulkar et al, 2017).

A técnica modificada envolve a realização de incisões no aspecto labial e não no lado palatino, visando criar uma nova papila com incisões de espessura parcial palatal à papila deficiente, o dobro do comprimento da papila desejada, qual é refletido então no aspecto labial e suturado na posição (Patel et al, 2024).

Em termos de intervenções não cirúrgicas, observou-se que as injeções de ácido hialurônico (HA) não resultam em melhorias sustentadas além de um período de 3 meses quando comparadas às injeções salinas (Abdelraouf et al, 2019; Ni et al, 2021).

Neste estudo, (Ozcan Bulut et al., 2022) 55 sítios (27 com enxerto de tecido conjuntivo (CTG) e 28 com fibrina rica em plaquetas (PRF)) de 20 pacientes submetidos à reconstrução de papila (RP) utilizando PRF ou CTG na região anterior maxilar com a técnica de incisão semilunar (SI). Foram coletados dados clínicos basais (BL) e de seguimento (T1 - primeiro mês, T3 - terceiro mês, T6 - sexto mês), incluindo avaliações periodontais (índice gengival (GI), índice de placa (PI), profundidade de bolso (DP), largura do tecido queratinizado (KTW), recessão gengival), registros associados à papila (crista alveolar-ponto de contato interdental [AC-IC], crista alveolar-ponta da papila [AC-PT], ponta da papila-ponto de contato interdental [PT-IC], perda de altura da papila [PHL], interdental e índice de presença da papila [PPI]) e satisfação do paciente.

O estudo descobriu que o CTG produziu melhores resultados de reconstrução da papila em comparação com o PRF. Enquanto GI, PI e DP apresentaram ligeiro aumento no T1 antes de retornar aos níveis iniciais, outros parâmetros periodontais melhoraram significativamente após ambas as modalidades de tratamento. Não houve diferenças

significativas entre os grupos, exceto para KTW, que favoreceu CTG.

Com base nos resultados, o CTG é recomendado sobre o PRF no tratamento de reconstrução da papila devido aos seus resultados superiores e menor risco de recorrência.

2.5 Eficácia do PRF na elevação do assoalho sinusal

Um ensaio clínico controlado randomizado conduzido por Elton Carlos et al e publicado em 2018 incluiu 12 pacientes candidatos à elevação lateral do seio; eles foram divididos em 2 grupos: o grupo de estudo foi tratado com um substituto ósseo alo gênico (DBBM) "Matriz óssea desmineralizada" associado ao PRF. o grupo controle foi processado apenas pelo DBBM. Ambos os procedimentos foram efetivos sem diferença significativa entre os dois grupos com base na avaliação radiológica de feixe cônico aos 8 meses com ganho de 1,10 0,53cm³ no grupo estudo e 0,91 0,53cm³ no grupo controle. No entanto, a análise histológica revelou menor resíduo de material do enxerto e melhor estabilidade primária dos implantes no grupo de estudo, com diferença significativa entre os dois grupos. Assim, a combinação de L-PRF e DBBM permite a colocação precoce do implante após apenas 4 meses em comparação ao uso de DBBM sozinho com melhor estabilidade primária durante possível carregamento imediato (Pichotano et al, 2019).

De acordo com os resultados do estudo de Merli et al, elevação do assoalho do seio lateral utilizando fatores de crescimento exclusivamente concentrados (CGF) como um material de enxerto levou a taxas de sucesso do implante e pequenas alterações no nível ósseo comparáveis às obtidas com um enxerto de osso bovino desmineralizado (Merli et al, 2022).

Não foi observada diferença estatisticamente significativa na perda óssea marginal entre os grupos CGF e DBBM (Desmineralizado Enxerto Ósseo Bovino).

A CGF é considerada uma geração emergente de produtos plaquetários, caracterizada por redes de fibrina densa e alta concentração de fatores de crescimento, desempenhando um papel crucial na proliferação celular (Inchingolo et al, 2022).

As células CD34+ foram identificadas em dois níveis (CGF-RBC) e estão fortemente presas na matriz CGF. Graças à sua capacidade de promover a diferenciação e proliferação de células osteogênicas, o CGF parece promissor para a regeneração tecidual. Como resultado, a CGF estimula significativamente a atividade da fosfatase alcalina

(ALP) (Rodella et al, 2011; L. Zhang & Ai, 2019).

De acordo com os achados de Chen et al., a elevação do assoalho sinusal por osteotomia com abordagem CGF é segura e confiável em pacientes com altura óssea residual de 4 a 6 mm antes da cirurgia, seja ou não realizada enxertia óssea. As pessoas que tiveram um enxerto ósseo relataram mais desconforto e dor pós-operatória em comparação com aquelas que não tinham um enxerto ósseo. Não foram observadas diferenças significativas na perda óssea marginal entre os dois grupos (Chen et al, 2022) (Malcangi et al, 2023).

No estudo de Forabosco et al. o grupo xenoenxerto teve uma taxa de sobrevivência de 96,1%, enquanto o grupo combinado FGC-xenograft teve uma taxa de sobrevivência de 96,4% (Forabosco A, 2018).

Chen et al. relataram uma taxa de sucesso de 100% para implantes em ambos os grupos, independentemente de o CGF estar associado à enxertia óssea (Chen et al, 2022).

Outros estudos que usaram CGF exclusivamente como material de enxertia na elevação do seio maxilar alegaram que o nível ósseo e o sucesso do implante podem ser comparados àqueles obtidos com um enxerto ósseo bovino (Merli et al, 2022).

O uso de concentrados plaquetários autólogos (APCs) em procedimentos de elevação do assoalho sinusal tem mostrado benefícios potenciais. No entanto, a eficácia do plasma rico em plaquetas (PRP) e do fator de crescimento rico em plaquetas (PRGF) como um substituto "único/ único" para uma abordagem de janela lateral de um estágio é inconclusiva devido às características físicas fracas das membranas. Por outro lado, a fibrina rica em plaquetas leucocitárias (L-PRF) sozinha parece ser um material de enxerto previsível para enxertia de seio maxilar lateral, com uma altura óssea residual reduzida não sendo considerado um fator de risco. Quando usado em uma abordagem de janela lateral de dois estágios, os APCs "sozinhos" não podem ser recomendados devido à sua fraca resistência às forças de pneumatização dos seios nasais. No entanto, quando combinados com substitutos ósseos, os APCs parecem acelerar a formação óssea sem fornecer benefícios adicionais a longo prazo em termos de novo ganho ósseo. Adicionalmente, as membranas de L-PRF foram encontradas para ser eficazes no tratamento das perfurações. Embora esses achados sejam baseados em inúmeros estudos, são necessários mais ensaios clínicos randomizados comparando APCs com diferentes procedimentos de enxertia para elevação do seio.

1 .Num estudo comparando O T-fibrina rica em plaquetas (T-PRF) e L -fibrina rica em plaquetas (L-PRF) no tratamento de defeitos intra-ósseos, T-PRF foi encontrado para ter

maior tempo de reabsorção e foi associado com mais celularidade no local, levando à regeneração periodontal. O estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do T-PRF e do L-PRF com base em avaliações clínicas e radiográficas no manejo de defeitos intra-ósseos. Os resultados mostraram que tanto o T-PRF quanto o L-PRF melhoraram os parâmetros clínicos, indicando sua utilidade na cicatrização de tecidos moles. O T-PRF ajudou significativamente na cicatrização do tecido duro em comparação com o L-PRF, estimulando as células ósseas.

2. Outro estudo avaliou os efeitos do T-PRF no aumento ósseo em um modelo de rato calvária de coelho. O estudo descobriu que o T-PRF produziu significativamente mais osso novo do que o grupo controle quando usado sozinho como membrana. Quando comparado à enxertia óssea, o T-PRF teve efeito osteocondutor semelhante, mas foi superior em termos de quantidade de osso novo. A maturação do osso novo foi mais rápida no grupo T-PRF do que no grupo enxerto ósseo .

3. Num ensaio clínico comparando o enxerto de tecido conjuntivo subepitelial (SCTG) e a cobertura radicular avançada de fibrina rica em plaquetas (A-PRF) no tratamento da recessão gengival tipo 1 (RT1), ambos SCTG e A-PRF foram eficazes no tratamento das recessões gengivais. No entanto, SCTG foi encontrado para ser melhor na obtenção de cobertura radicular e aumento da largura do tecido queratinizado .

4 Em conclusão, embora os APCs tenham mostrado benefícios potenciais em vários procedimentos, novas pesquisas são necessárias para estabelecer sua eficácia como único substituto para certas abordagens. Além disso, T-PRF e L-PRF demonstraram eficácia na promoção da cicatrização tecidual e aumento ósseo, com T-PRF mostrando resultados promissores em termos de nova formação óssea (Valentini et al, 2024).

2.6 Eficácia do PRF na preservação do rebordo alveolar

A preservação do rebordo alveolar (ARP), ou preservação do alvéolo, é uma técnica crucial para manter as dimensões do alvéolo de extração e facilitar a colocação do implante em estágios, particularmente em casos de biótipo gengival fino ou quando a colocação imediata do implante carece de estabilidade primária. Numerosos estudos enfatizam a eficácia de materiais de enxerto em locais de extração frescos para preservar a crista alveolar (Sisti et al, 2012; Mardas et al, 2015).

O material de enxerto ideal deve ser osteoindutor, promovendo nova formação óssea.

Embora os enxertos autólogos permaneçam o padrão-ouro, limitações práticas, como os requisitos do local doador, exigem a exploração de biomateriais alternativos. Os biomateriais, embora osteocondutores, têm um tempo de remodelação lento, potencialmente retardando a colocação do implante. Para melhorar a formação de novos ossos, moléculas biologicamente ativas como A-PRF podem ser incorporadas em biomateriais osteocondutores (Mardas et al, 2015).

Dois estudos de caso destacam a colocação bem-sucedida do implante, a integração e o carregamento precoce dentro de 8 semanas após o ARP, usando produtos de fibrina rica em plaquetas de segunda geração (PRF) (i-PRF) (Ucer & Khan, 2023). Esses resultados demonstram excelente preservação da crista alveolar na maxila anterior, eliminando a necessidade de enxertia secundária no momento da colocação do implante e não apresentando perda óssea da crista detectável durante os 12 meses iniciais de acompanhamento.

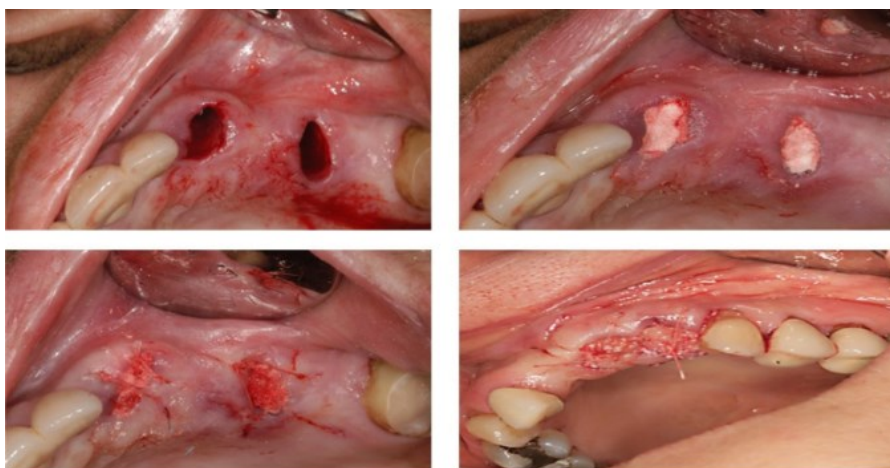


Figura 9 : Aumento do alvéolo após extração com fibrina autóloga rica em plaquetas (PRF) adaptado de (Ucer & Khan, 2023)

O PRF, enriquecido com plaquetas e leucócitos, desempenha um papel fundamental na atividade biológica. O concentrado plaquetário ativado (PRF) inicia uma resposta imune celular, promovendo a cicatrização de feridas através de processos anti-inflamatórios e pró-inflamatórios ; (Pavlovic et al., 2021) (Marc Quirynen / Nelson R. Pinto, 2022) . A rede de fibrina no PRF atua como um reservatório para fatores de crescimento derivados de plaquetas (GFs) envolvidos em vários estágios de cicatrização de feridas, incluindo angiogênese e regeneração tecidual (Marc Quirynen / Nelson R. Pinto, 2022).

Os leucócitos, integrais ao PRF, regulam a proliferação e diferenciação celular, crucial durante a lesão e remodelação tecidual. Os neutrófilos, envolvidos na fase inflamatória,

removem bactérias e tecido necrótico, produzindo citocinas inflamatórias e GFs essenciais para a cicatrização precoce de feridas. Os monócitos, evoluindo para macrófagos, são fundamentais para a cicatrização de tecidos, angiogênese, ativação de células-tronco mesenquimatosas e regeneração de tecidos, incluindo osteogênese.

O PRF, em matrizes líquidas e sólidas, libera fatores de crescimento por até 10 dias após atingir um pico no dia 7, com forte capacidade antibacteriana contra patógenos orais .(Marc Quirynen / Nelson R. Pinto,2022; Pavlovic et al, 2021).

Aplicações clínicas do PRF, incluindo seu uso em pacientes de cirurgia cardíaca Hauser et al. (2013) demonstram seu potencial na prevenção de sangramento significativo após extrações dentárias sem suspender a terapia anticoagulante oral contínua. A combinação do PRF com o ARP em aplicações odontológicas mostrou benefícios, reduzindo a dor pós-operatória e prevenindo a perda óssea dimensional (Al-Maawi et al, 2021; Chenchev et al, 2017).

No entanto, a falta de ensaios clínicos controlados randomizados comparativos (TCRs) dificulta evidências conclusivas para a eficiência clínica do PRF na regeneração óssea (Clark et al, 2018).

Embora o PRF pareça promissor, pesquisas abrangentes são necessárias para definir protocolos e aplicações ideais na regeneração e cicatrização de tecidos em implantologia dentária (Al-Maawi et al, 2021).

Ensaios clínicos laboratoriais e *in vivo* sugerem osseointegração melhorada quando o PRF (Alaaddinoğlu, 2015; Öncü & Erbeyoğlu, 2019).

Pesquisas futuras devem ter como objetivo estabelecer protocolos padronizados e medidas de resultado para fornecer evidências conclusivas para a eficiência clínica do PRF e suas variantes na regeneração óssea em implantologia dentária.

3 Estudos básicos não confiáveis

3.1 Dosagem de citocinas em gel do PRF dependentes do gênero

O estudo de Bai et al afirma a importância de comparar os níveis de citocinas em géis PRF com aqueles em seus exsudados após uma segunda centrifugação, conhecida como extrato PRF. Em um estudo com coelhos, os níveis de citocinas foram 3 a 4 vezes maiores no gel PRF do que em seus exsudados, sugerindo que uma segunda centrifugação não concentrou significativamente as citocinas nos exsudados. A colheita bem-sucedida de PRF injetável (i-PRF) a 700 rpm por 3 minutos supostamente rendeu um PRF líquido com capacidade de liberação de fator de crescimento até 10 dias (Miron et al, 2017).

No entanto, a quantificação e comparação dos níveis de citocinas e bioatividade regenerativa não foram abordadas (Bai et al, 2018).

Centrifugação e Impacto da Rede de Fibrina: O estudo propõe a importância de todo o PRF (coágulo de fibrina e material exudado) para a eficácia clínica observada. Achados prévios sugerem que as concentrações de fibrinogênio e trombina na extremidade dos glóbulos vermelhos (RBC) de uma amostra de PRF podem ser maiores, aprisionando mais plaquetas e gerando fibrinas menores que embalam mais firmemente, influenciando a porosidade e a captura plaquetária (Bai et al, 2017). Evidências histológicas apoiam essa proposta.

Ativação plaquetária e liberação de citocinas: As plaquetas armazenam mediadores de coagulação e os liberam em resposta aos estímulos de ativação. Um ensaio foi usado para determinar os níveis de ATP, indicando plaquetas ativadas. Os resultados apoiaram a hipótese de que plaquetas ativadas aprisionadas liberam espécies bioativas como citocinas, contribuindo para a regeneração tecidual.

Diferenças de gênero e níveis de citocinas: Os níveis de citocinas foram significativamente maiores em homens do que em mulheres. PDGF-BB exibiu o gradiente de distribuição mais acentuado e os níveis mais elevados em homens jovens, atribuído à sua maior capacidade de regeneração. O padrão de distribuição variou com o tamanho molecular, afetando a inclinação do gradiente. Os níveis de TGF- β 1 nas mulheres não foram dependentes da idade.

Distribuição de PDGF-BB e TGF- β 1 em PRF Gel: as concentrações de PDGF-BB e TGF-

$\beta 1$ em PRF humano foram graduadas e significativamente maiores do que no soro. Os fatores que influenciam a distribuição incluem fatores extrínsecos relacionados à estrutura do gel de fibrina e fatores intrínsecos, como pesos e tamanhos moleculares de citocinas.

Conclusão e Limitações: O estudo conclui que a distribuição de citocinas em géis PRF humanos não é uniforme e varia com a idade e sexo. Os resultados podem renovar o uso clínico padrão da PRF. As limitações incluem um pequeno tamanho da amostra e potenciais influências além da idade e do sexo (Bai et al, 2018).

3.2 Determinação das citocinas em gel do PRF

A insolubilidade da fibrina, provoca dificuldades de dosagem das citocinas contidas na membrana de PRF. A consistência do gel torna impossível a dosagem dessas citocinas, que só pode ser feita num líquido de baixa viscosidade. Assim, Dohan DM (2004) realizam um primeiro estudo em amostras de sangue de 15 pacientes cujo objetivo é identificar a posição e a natureza (em solução ou incorporada em polímeros de fibrina) de três citocinas plaquetárias (PDGF-BB, TGF- $\beta 1$ e IGF-1) em preparações de PRF. Para este fim, eles estudam por teste Elisa seu perfil de secreção no sobrenadante (PPP) e no exsudado resultante do coágulo de PRF, O exsudado é obtido deixando os coágulos de PRF FGC numa câmara estéril durante 15 minutos, a fim de libertar gradualmente todo o líquido ou exsudado contido no interior, os resultados são comparados com os obtidos com diferentes preparações de PAG. Os resultados deste estudo indicam que não existe uma diferença significativa entre as concentrações de citocinas no sobrenadante PPP e as concentrações do exsudado PRF. Enquanto se aguardam técnicas que permitam dosear as citocinas presentes no PRF, as concentrações são avaliadas ao nível do PPP ou do exsudado. O conjunto dos resultados baseia-se em extrapolações. As quantidades de PDGF-BB e de TGF- $\beta 1$ nas diferentes preparações de PAG são significativamente superiores às encontradas nos sobrenadantes PPP e nos exsudados de PAG. Apenas o IGF- $\beta 1$ apresenta níveis significativamente superiores nos exsudados é muito baixo. Dohan et al., 2004, consideram portanto que a maioria das citocinas não encontraria e seria incorporada nos polímeros de fibrina. A única conclusão que pode ser tirada deste estudo é que a concentração de fatores de crescimento no PRF é significativamente inferior à encontrada no PRP (SFPIO, 2011). Gassling et al., em 2009 confirmam esta hipótese.

Em 2023, um estudo de Gupta e al enfoca a fibrina rica em plaquetas (PRF), um

concentrado plaquetário de segunda geração amplamente utilizado para cicatrização de feridas e regeneração em condições como periodontite e diabetes. A pesquisa tem como objetivo avaliar como as doenças inflamatórias crônicas, individualmente ou concomitantemente, impactam a estrutura tridimensional (3-D) e o conteúdo de citocinas do PRF, influenciando sua eficácia na medicina regenerativa (Gupta et al., 2023).

O estudo envolveu a preparação do L-PRF para vinte participantes, categorizados como indivíduos saudáveis, aqueles com periodontite, indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), e aqueles com DM2 e periodontite. A estrutura 3-D das membranas PRF foi avaliada através de FE-MEV, e a porosidade e o diâmetro da fibra foram medidos usando o software ImageJ. Além disso, o estudo comparou o conteúdo do fator de crescimento entre o plasma e as extremidades dos glóbulos vermelhos (RBC) do gel PRF preparado, com foco nos níveis de PDGF-BB e TGF- β 1 usando ELISA.

Os achados revelaram um diâmetro médio da fibra de fibrina de 0,15 a 0,30 micrômetros, com maior porosidade na extremidade plasmática. A extremidade do RBC apresentou fibras mais finas dispostas numa estrutura mais densa com menores porosidades. Indivíduos saudáveis exibiram o PRF menos poroso em comparação com aqueles com periodontite, diabetes ou ambas as condições. Os níveis de PDGF-BB permaneceram consistentes entre os grupos, enquanto os níveis de TGF- β 1 foram mais elevados em indivíduos saudáveis.

Em conclusão, tanto a periodontite quanto o diabetes influenciam significativamente a estrutura 3-D e o conteúdo do fator de crescimento do PRF. Notavelmente, a extremidade do RBC, caracterizada por fibras mais finas e uma estrutura mais densa, é recomendada para uso em procedimentos regenerativos periodontais.

3.3 Limites do modelo animal:

A maioria dos estudos em animais é realizada em coelhos, mas este modelo é discutível (Dohan D, 2010) :

- a colheita é difícil, por conseguinte lenta, mesmo por um veterinário especializado: as veias e a pele são frágeis, o que provoca um início de coagulação antes da centrifugação.
- a recolha é limitada: não se deve retirar mais de 10 % do volume sanguíneo total, que demora cerca de duas semanas a regenerar-se.
- a colheita (sobretudo nos coelhos neozelandeses) é frequentemente efectuada no ouvido,

mas com uma seringa de plástico, onde a coagulação recomeça antes da centrifugação.

- a colheita de amostras intracardíacas permite obter uma quantidade significativa de sangue rapidamente, mas provoca uma morbidade e uma mortalidade importantes.
- os tubos utilizados para a amostragem animal não são os tubos necessários para o fabrico de PRF no homem.

3.4 Estimulação *in vitro* e efeitos *in vivo*

As principais citocinas liberadas por ativação plaquetária e presentes em concentrados autólogos estimulam a colonização e remodelamento do sítio lesionado por células endoteliais e mesenquimatosas (Dohan DM, 2004). Esta hipótese não é, de momento, verificada e baseia-se essencialmente em extrapolações e numa visão simplista da cura. A aceleração da proliferação inicial observada na presença de FRP *in vitro* não é suficiente para garantir efeitos clínicos significativos (Choukroun JI, 2007):

- Parece que uma série de citocinas inflamatórias e cicatriciais podem ser evacuadas para o exsudato durante o desenvolvimento das membranas de FRP (SFPIO, 2011). Durante o uso clínico, quanto mais tempo as membranas são mantidas dentro de compressas, maior o vazamento de fatores de crescimento.

As citocinas liberadas no local cirúrgico têm uma vida útil muito limitada no plasma, bem como na remodelação do tecido onde são fagocitadas e frequentemente destruídas após o uso. Segundo Marx, (2003) plaquetas e citocinas trazidas artificialmente têm um período de atividade inferior a cinco dias. Choukroun J (2006), baseiam principalmente o interesse do PRF na incorporação íntima de citocinas dentro de telas de fibrina ao contrário do que é descrito no caso do PRP, permitindo sua liberação gradual, pois a fibrinólise causa ação prolongada durante a cicatrização. Esta hipótese é baseada em avaliações *in vitro* onde os mecanismos de ativação e a duração da fibrinólise são totalmente diferentes. Em fisiologia, a fibrinólise corresponde à solubilização do coágulo em 48 a 72 horas. É causada por vários estímulos que levam à secreção de t-PA (ativador tecidual do plasminogênio) pelas células endoteliais. Assim que é secretado, parte do t-PA é neutralizado pelo inibidor do PAI (inibidor do ativador de plasminogênio), o resto é fixado ao receptor específico de fibrina. O PAI é produzido por células endoteliais, monócitos, fibroblastos... Está circulando no plasma e pode ser liberado das plaquetas.

O t-PA ativa somente o plasminogen unido à fibrina para assegurar uma formação

estritamente localizada da plasmina trombo. Uma segunda via permite a ativação da fibrinólise, principalmente no compartimento extravascular. O segundo ativador do plasminogênio é o u-PA ou uroquinase, sintetizado por muitas células: fibroblastos, células epiteliais. A pró-uroquinase não tem afinidade direta com a fibrina, mas se liga ao plasminogênio e se torna ativa após sua transformação em uroquinase. Uma terceira via acessória é a ativação da fibrinólise pelo sistema de contato de coagulação. O factor XII participa na activação do pré-kallicreina do peso molecular alto que permitirá a activação do plasminogen, precursor do plasminogeneo. A kallicrein igualmente ativa o pro-urokinase na quinase (Dahlback B, 2000).

Estudos *in vitro* mostram uma liberação de fatores de crescimento de PRF até 21 dias Dohan Ehrenfest et al. (2009), fibrinólise contando aqui apenas com sistemas de contato podemos então considerar que é artificialmente retardado. A liberação lenta e gradual de fatores de crescimento não pode caracterizar o comportamento do FRP em condições reais de uso. - A proliferação inicial acelerada não significa necessariamente que o número total de células diferenciadoras que compõem o tecido final seja mais elevado. De fato, as populações celulares estão reequilibrando *in vivo* de acordo com muitos parâmetros externos (desenvolvimento de uma neovascularização adaptada, espaço de desenvolvimento suficiente, nível de estresse mecânico nos setores de tecido neoformado, etc.).

Além disso, uma aceleração inicial pode muito bem ser seguida por uma desaceleração mais tarde no desenvolvimento, já que as células já diferenciadas podem atingir apenas um número limitado de ciclos de divisão. - A grande proliferação não garante necessariamente a consistência final do tecido, especialmente se for necessária uma diferenciação significativa. - A proliferação acelerada *in vitro* não significa que o fenómeno terá a mesma magnitude *in vivo*.

De fato, em um local cirúrgico, hemostasia e coagulação estão na origem de um coágulo de fibrina natural, associado a um acúmulo de plaquetas e leucócitos. Se esta matriz natural inicial de cicatrização é menos estruturada que a PRF, ela desempenha um papel importante e é difícil determinar o efeito real de uma ingestão adicional de PRF em comparação com o fenómeno fisiológico. Se o papel de cada citocina durante os estudos *in vitro* tiver sido avaliado em culturas celulares (queratinócitos, adipócitos, fibroblastos...), a utilidade de uma contribuição maciça e brutal dessas citocinas *in vivo* está sujeita a cautela. De fato, as citocinas são moléculas que permitem a comunicação

entre as células; seu modo de ação é principalmente autocrina (agindo diretamente nas células que as liberam) ou parácrina (agindo em diferentes tipos celulares próximos).

A atividade endócrina (por ação remota secundária ao transporte sanguíneo de citocinas plaquetárias) é limitada. Se essas citocinas podem ser assimiladas às palavras da linguagem celular, a coordenação entre suas ações parece essencial.

Quando uma citoquina estimula uma célula, ela pode direcioná-la para mitose e apoptose. Uma chegada maciça do cytokine seria a causa de uma mensagem incoerente ou contraditória que levasse as pilhas a receber ordens na matriz que as apoia. Seus efeitos seriam, portanto, negados ou mesmo revertidos, de modo que a presença de plaquetas de alta concentração pode levar a efeitos inibitórios (Dohan DM, 2004).

O estudo de Gurbuzer et al., em 2010, sustenta a hipótese de que a ação do PRF é zero sobre a atividade osteoblástica em condições reais de uso: este estudo avalia a atividade osteoblástica pós-extracional, em 4 semanas, Sítios de extração do terceiro molar após o preenchimento de PRF versus grupo sem preenchimento.

A avaliação é feita por exame ósseo centrado na região cefálica, a calibração é realizada na abóbada do crânio no nível temporal. Quatorze pacientes, sem antecedentes, com dentes do siso mandibulares a serem extraídos em posição vertical, em arco e situação idêntica à esquerda e à direita, são selecionados para o estudo. As extrações são todas realizadas pelo mesmo cirurgião, fora de um contexto infeccioso e/ou inflamatório e de acordo com o mesmo procedimento cirúrgico. Pacientes submetidos a alveolectomia são excluídos. O paciente é seu próprio controle para eliminar variações interindividuais (qualidade da amostra, cicatrização, imunidade, observância...). O preenchimento com um coágulo de PRF é feito apenas à direita ou à esquerda, a área contralateral é deixada sem qualquer complemento. Os autores coletam vários tubos para avaliar a concentração de citocinas dentro do exsudato de cada amostra. As suturas são realizadas sistematicamente. 4 semanas após o procedimento, exames são realizados para medir as diferenças de impregnação à direita e à esquerda.

A hiperfixação, em seguida, reflete a atividade osteoblástica, é suposto ser superior no lado preenchido pelo PRF. Esta avaliação é feita cegamente por um médico nuclear. Apesar de sua baixa especificidade, os autores acreditam que a cintigrafia é um exame confiável para medir a atividade osteoblástica sem recorrer a uma biopsia. Os autores confirmam a liberação contínua dos fatores de crescimento envolvidos na osteogênese nas amostras estudadas in vitro, porém não há diferença em termos de impregnação entre

os sítios tratados. O metabolismo ósseo é idêntico apesar do uso de PRF, de modo que os efeitos do PRF na atividade osteoblástica são considerados nulos. No entanto, os autores indicam que não foram observadas complicações em locais tratados com PRF, a cicatrização da mucosa é favorável sem avaliação objetiva. O PRF então tem todas as características de uma matriz de fibrina autóloga que suporta o coágulo sanguíneo, mas não possui atividade biológica própria.

3.5 Toxicidade do PRF

Vários argumentos relativos ao perigo dos concentrados plaquetários são enumerados por Sean e O'Connel (2007) :

- Não conformidade com a norma ISO 10993: esta norma é geralmente utilizada para a biocompatibilidade de recipientes de sangue para uso clínico e inclui citotoxicidade, mutagenicidade, irritação da pele, hemólise e outros parâmetros adequados. Choukroun e Schleider (2000) usam um produto de diagnóstico in vitro que não é qualificado para uso clínico sob a norma ISO 10993.
- Perigo para o contendor: a ficha de dados de segurança dos materiais de Becton Dickinson indica claramente que o conteúdo do tubo é irritante e não deve ser colocado em contacto com tecidos humanos. Becton Dickinson recorda que o pó de sílica é um agente tóxico conhecido, mas apenas quando usado em altas concentrações e por inalação.
- Contacto da sílica com o doente: para evitar a ruptura do tubo, utiliza-se um tubo de plástico com partículas de sílica. As partículas de sílica usadas são pequenas o suficiente para permanecer em suspensão coloidal na camada de plaquetas Leuco, fibrina e camadas de plasma pobres em plaquetas e, assim, contaminam qualquer aplicação terapêutica para o paciente. Isso é confirmado por um estudo de Gurbuzer et al., (2010) que destaca partículas de sílica em contato com plaquetas . Mas o uso de membranas PRF não pode ser considerado uma técnica de transfusão, em contraste com as colas de fibrina e outros concentrados que requerem modificação bioquímica. A ISO 10993 não pode ser aplicada corretamente. Em França e no resto da Europa, mais de 2.000 médicos usam PRF. De acordo com uma pesquisa realizada pelos distribuidores de tubos FRP, mais de 80.000 tubos são vendidos por ano em França.

No mesmo contexto, um estudo realizado por Laura Baca-Conzalez em outubro de 2022 (Baca-Gonzalez et al, 2022).

A estirpe destaca o papel crucial da liberação controlada de substâncias bioativas, particularmente fatores de crescimento (GFs), na regeneração óssea. Enfatiza três mecanismos de libertação: (I) libertação em cascata (burst), (II) libertação rápida devido à degradação precoce da matriz e (III) libertação lenta (Turner et al, 2017).

A administração em bolus de GFs é limitada pela eficácia e efeitos adversos. A investigação futura deverá centrar-se nos materiais que permitam a entrega localizada e a libertação controlada. Estudos de engenharia tecidual demonstram afinidade de sequestro e libertação controlada ao longo de 5 a 25 dias, relevantes no reparo cardiovascular, angiogênese e cicatrização óssea (Cidonio et al, 2019; X. Zhang et al, 2016).

Por exemplo, a libertação sustentada de VEGF durante 3 semanas promove a formação capilar

A matriz de fibrina dos concentrados plaquetários autólogos (APCs) serve como um andaime regulatório natural. A variabilidade da cinética de libertação de GF entre APCs é atribuída à arquitetura da matriz de fibrina e à reticulação. A menor densidade implica uma libertação mais rápida (Buie et al, 2020).

Estudos sugerem que o L-PRF permite libertação lenta ao longo de 7 dias, enquanto o P-PRP exhibe uma libertação intermitente seguida de libertação mais lenta. No entanto, os coágulos de PRGF neste estudo mostraram uma libertação de 60% no 14º dia. A presença de leucócitos é sugerida como um fator que influencia a degradação da matriz de fibrina, potencialmente explicando diferenças na dinâmica de libertação. A falta de libertação de IL-1 β no PRGF, devido à ausência de leucócitos, sugere um mecanismo potencial. Estudos indicam que a concentração de leucócitos se correlaciona com a expressão gênica, e o excesso de leucócitos pode sobrecarregar a modulação da GF. A dinâmica de libertação controlada do PRGF pode estar ligada à ligação cruzada da matriz de fibrina.

Experimentos de cultura de osteoblastos apoiam achados imunohistoquímicos. O PRGF no dia 14 induziu alta atividade de TCFC, demonstrando seu efeito positivo na produção de matriz extracelular. Resultados semelhantes foram observados para a síntese de colágeno, apoiando a proliferação celular. A síntese de IL-6, relacionada à reabsorção óssea, foi menor em células cultivadas com PRGF.

Mais estudos sobre o papel inflamatório dos leucócitos são justificados, com estudos in vitro com amostras mais amplas e maior acompanhamento. As limitações incluem avaliar a atividade do osteoblasto com o ELISA apenas; a pesquisa futura poderia considerar o

PCR. Questões sobre o papel das enzimas degradantes da matriz permanecem sem resposta. Ensaios clínicos in vivo comparando APCs no crescimento e reparo ósseo são cruciais (Anitua et al, 2022; Xu et al, 2017).

3.6 PRF e processo tumoral

Apesar das recentes melhorias diagnósticas e terapêuticas, o prognóstico de pacientes com carcinoma espinocelular oral permanece sombrio, provavelmente devido à diferença no comportamento biológico desses tumores, que apresentam agressividade variável independente de parâmetros patológicos como T e estágio N e grau histológico.

Fatores de crescimento e angiogênese desempenham um papel fundamental no processo tumoral agressivo de cânceres orais (Ascani G, 2005): O desenvolvimento de tumores requer oxigênio e nutrientes. A angiogênese tumoral é o aparecimento de novos vasos para atender às necessidades metabólicas do tumor. Os mecanismos da angiogênese estão interligados com os da vasculogênese, linfangiogênese e neurogênese. No entanto, ao contrário do que é observado nesses fenômenos fisiológicos, a angiogênese tumoral é caracterizada por organização e dimensões vasculares anárquicas e aumento da permeabilidade vascular. O passo mais importante no fenômeno da angiogênese tumoral é o «interruptor angiogênico». A angiogênese é de fato um equilíbrio entre ativação e inibição. A cicatrização é um exemplo de ativação fisiológica da angiogênese. Num momento de crescimento tumoral, o desequilíbrio dessa relação leva à proliferação de células vasculares, sua migração e seu arranjo em vasos funcionais por uma estabilização e modelagem de estruturas celulares. Fatores moleculares pró e anti-angiogênicos foram identificados (Kim WY, 2006).

Este envolvimento é mais ou menos predominante dependendo do tipo de câncer. A angiogênese está particularmente envolvida no câncer de rim e mama. De fato, nas células cancerígenas e no estroma tumoral, a produção de VEGF é regulada por fatores ambientais e citocinas (hipóxia, EGF, PDGF, etc.) via vias de sinalização intracelular (Src, HIF, Akt, etc.). O carcinoma espinocelular oral não é poupado, uma maior densidade em microvasos tem sido demonstrada em tumores orais com mau prognóstico e alto potencial metastático (Hannen EJM, 2004). Esta observação sugere que a atividade angiogênica também pode desempenhar um papel fundamental nos carcinomas orais, com um efeito negativo na evolução clínica (Ascani G, 2005).

A ação do PRF nas células epiteliais não está claramente estabelecida e os resultados são contraditórios. De fato, Brady et al mostram que IGF e EGF expressos por células epiteliais normais e plaquetas previnem apoptose de queratinócitos orais *in vitro*, a liberação desses fatores de crescimento estaria envolvida na carcinogênese do carcinoma epidermóide oral. Enquanto o TGF- β tem um efeito inibitório sobre as culturas de ceratócitos de carcinoma espinocelular (Tsai CH, 2009).

Apesar da fraqueza dos estudos fundamentais e clínicos, se os fatores de crescimento contidos nos concentrados plaquetários estimulam a angiogênese e promovem a proliferação celular, a aplicação de PRF deve ser evitada em locais de excisão tumoral e no contexto de lesões ou locais em risco de cancro. O princípio da precaução deve prevalecer.

Mais recentemente, um estudo estabelecido em 2023 da Layla Panahipour e al evocou o mesmo assunto .

As aplicações de fibrina rica em plaquetas (PRF) ganharam reconhecimento global por apoiar a cicatrização do tecido oral, principalmente contando com a proliferação e migração de células epiteliais orais. No entanto, surgem preocupações no contexto da oncologia oral, uma vez que o plasma rico em plaquetas tem sido relatado como promotor da proliferação de células de carcinoma espinocelular SCC25, levantando questões sobre a potencial atividade promotora de tumores do PRF . Essa preocupação é apoiada pelo entendimento de que as plaquetas podem alterar as características das células tumorais epiteliais para induzir metástases, e as plaquetas aumentam a invasividade das linhagens celulares de câncer (Guo et al, 2019).

A busca por Layla Pahinpour et al (Panahipour et al, 2023) centrou-se na investigação de como as células HSC2, derivadas de carcinoma espinocelular oral, respondem aos lisados preparados a partir de membranas PRF nos níveis molecular e celular (Park e al, 2022). Um achado chave do estudo, baseado na análise do RNAseq, revelou uma assinatura genética que indica a expressão aumentada dos genes associados com a proliferação e a migração da pilha, junto com a activação da expressão ISO 1 em pilhas de HSC2 expostas aos lisados de PRF. Curiosamente, enquanto o PRF lisava fracamente a proliferação celular TR146, eles reduziram a proliferação de células epiteliais primárias orais. A inconsistência no conhecimento existente sobre a modulação da proliferação celular epitelial por frações sanguíneas contendo plaquetas acrescenta complexidade ao entendimento. Por exemplo, concentrados e lisados derivados de plaquetas estimulam a

proliferação de queratinócitos (Jafar et al, 2020; Paulmann et al, 2022), enquanto fatores de crescimento liberados por plaquetas e plasma rico em plaquetas podem inibir a proliferação de queratinócitos (Bayer et al, 2018).

Em relação à migração de células epiteliais, pesquisas exploraram como frações sanguíneas contendo plaquetas influenciam a cicatrização e migração de células epiteliais saudáveis, considerando tanto a cicatrização de feridas quanto as propriedades oncológicas. Foi demonstrado que o plasma rico em plaquetas e os exossomos PRF apoiam a cicatrização de arranhões em queratinócitos saudáveis (Carney et al, 2020; Misiura et al, 2021), indicando um impacto positivo na migração. No contexto do carcinoma espinocelular oral, a prudência é recomendada interpretando resultados, porque as pilhas de HSC2 usadas no estudo são derivadas do carcinoma e não podem representar a resposta de pilhas epiteliais orais dos indivíduos saudáveis às membranas de PRF.

As limitações do desse mesmo estudo destacam a necessidade de uma interpretação cautelosa, enfatizando que as conclusões devem ser restritas às condições específicas do sistema in vitro e às características das células HSC2 . A discussão se expande para a oncologia, reconhecendo que o PRF pode ter aplicações potenciais na mucosite oral durante a radiação e quimioterapia (Lalla et al, 2014), bem como no direcionamento de células epiteliais orais em lesões pré-cancerosas, como leucoplasia oral (Villa & Sonis, 2018) e líquen plano oral (Kurago, 2016).

O estudo sugere que o PRF reduz a proliferação de células epiteliais orais, possivelmente devido ao seu teor de fator de crescimento-beta transformador (TGF- β) . É importante ressaltar que os achados não devem ser extrapolados para a cicatrização fisiológica de feridas, mas servir como base para a avaliação crítica da terapia com PRF para lesões cancerosas orais (Sundaram et al, 2018).

O estudo sublinha a complexidade dos efeitos do PRF e a importância de considerar o contexto celular específico e as circunstâncias na cura sem fôlego e na progressão do cancro.

3.7 Efeito da centrifugação

Nos últimos anos, a literatura científica tem se concentrado em propor novas formulações de concentrados plaquetários obtidos por centrifugação de sangue autólogo, visando

melhorar as características estruturais e moleculares dessas matrizes, como a resistência mecânica e as taxas de retenção e liberação dos fatores de crescimento (Ghanaati et al, 2014).

Variações na Força Centrífuga Relativa (RCF) e no tempo de centrifugação, bem como a introdução de novas centrífugas e tubos para coleta de sangue, levaram a mudanças no método original proposto por Choukroun et al. e o surgimento de novos protocolos, como A-PRF e PRF obtidos por centrifugação horizontal (H-PRF) (Aizawa et al, 2020).

No entanto, o impacto biológico dessas modificações em estudos *in vivo* ainda é um campo obscuro na literatura. Um estudo realizado por De Souza Ferreira em 2023 é o primeiro a avaliar a neoformação óssea em Defeitos Críticos de Tamanho (CSDs) criados de ratos de calvaria e tratados com concentrados plaquetários de origem autógena obtidos por três diferentes protocolos envolvendo alta e baixa centrifugação de velocidade como equipamento de centrifugação horizontal e de ângulo fixo. Os resultados obtidos mostraram que os concentrados plaquetários potencializam a neoformação óssea em CSDs em ratos calvários.

Entretanto, o protocolo de centrifugação horizontal produziu concentrados plaquetários com maior potencial biológico para regeneração óssea (Ghanaati et al, 2014).

Este estudo de Ferreira e al utilizou três diferentes protocolos de centrifugação para obter membranas PRF. As membranas PRF produzidas com sangue de rato apresentaram características semelhantes às PRF produzidas com sangue humano em termos de número e distribuição celular, segundo achados de estudos anteriores (Ghanaati et al, 2014; Ferreira Sávio et al, 2023).

Nos últimos anos, a literatura científica tem se concentrado em propor novas formulações de concentrados plaquetários obtidos por centrifugação de sangue autólogo, visando melhorar as características estruturais e moleculares dessas matrizes, como a resistência mecânica e as taxas de retenção e liberação dos fatores de crescimento (Ghanaati et al., 2014c). Variações na Força Centrífuga Relativa (RCF) e no tempo de centrifugação, bem como a introdução de novas centrífugas e tubos para coleta de sangue, levaram a mudanças no método original proposto por Choukroun et al. e o surgimento de novos protocolos, como A-PRF e PRF obtidos por centrifugação horizontal (H-PRF) (Aizawa et al, 2020).

No entanto, o impacto biológico dessas modificações em estudos *in vivo* ainda é um campo obscuro na literatura. Um estudo realizado por De Souza Ferreira em 2023 é o

primeiro a avaliar a neoformação óssea em Defeitos Críticos de Tamanho (CSDs) criados em ratos calvários e tratados com concentrados plaquetários de origem autógena obtidos por três diferentes protocolos envolvendo alta e baixa centrifugação de velocidade como equipamento de centrifugação horizontal e de ângulo fixo. Os resultados obtidos mostraram que os concentrados plaquetários potencializam a neoformação óssea em CSDs em ratos calvários. Entretanto, o protocolo de centrifugação horizontal produziu concentrados plaquetários com maior potencial biológico para regeneração óssea (Ghanaati et al, 2014).

Este estudo utilizou três diferentes protocolos de centrifugação para obter membranas PRF. As membranas PRF produzidas com sangue de rato apresentaram características semelhantes às PRF produzidas com sangue humano em termos de número e distribuição celular, segundo achados de estudos anteriores (Ghanaati et al., 2014b; Miron et al., 2019; Miron, Xu, et al., 2020).

É possível observar que os protocolos de centrifugação de baixa velocidade e os protocolos de centrifugação horizontal foram mais eficazes na concentração de plaquetas e distribuição mais uniforme ao longo da matriz PRF do que o protocolo L-PRF original. Em relação aos leucócitos, a centrifugação horizontal promoveu um aumento de 2 vezes no número de células, bem como uma distribuição mais uniforme entre as camadas de PRF, quando comparado aos protocolos de centrifugação de ângulo fixo (Miron et al., 2019).

A análise de fluorescência por microscopia tem sido amplamente utilizada em estudos envolvendo a avaliação da regeneração óssea devido à capacidade dos fluorocromos de se ligarem aos íons cálcio no momento de sua precipitação na matriz (Mulinari-Santos et al, 2019).

Este estudo observou aumento da rotatividade óssea nos grupos L-PRF e H-PRF, demonstrado pela maior marcação de alizarina e menor marcação de calceína. Além disso, a maior presença de calceína nos grupos L-PRF, A-PRF e H-PRF em comparação com o grupo controle indica menores taxas de reabsorção óssea. Em contraste, a presença mais expressiva de alizarina no grupo H-PRF destaca seu potencial para promover neoformação óssea. Em geral, todas as matrizes PRF estimularam o processo de neoformação óssea no presente estudo. A concentração celular e a liberação de fatores de crescimento tornam o PRF uma estrutura biológica ideal, promovendo a aceleração da migração e proliferação celular, angiogênese, modulação da resposta imune e

recrutamento de células mesenquimais indiferenciadas, que favorece a reparação e regeneração de tecidos moles e duros (Ghanaati et al, 2018).

Estudos anteriores já demonstraram o potencial de L-PRF e A-PRF na aceleração da neoformação óssea de CSDs criadas em ratos calvárias. Maiores quantidades de osso recém-formado foram demonstradas nas análises microtomográficas e histomorfométricas, em valores estatisticamente significativos, em comparação com o preenchimento das CSDs com coágulo isoladamente (grupo controle) (da Silva et al, 2022).

Além disso, a associação de L-PRF com xenoenxerto bovino promoveu maiores taxas de neoformação óssea em parâmetros microtomográficos e histomorfométricos contra osteoporose induzida experimentalmente e maior expressão de fatores essenciais de crescimento para a promoção da regeneração óssea, em comparação ao grupo controle . (Engler-Pinto et al., 2019).

O estudo de Ferreira Sávio produziu matrizes PRF utilizando centrifugação de alta e baixa velocidade. Estudos in vitro demonstraram melhores características celulares e moleculares em protocolos de centrifugação de baixa velocidade (Ghanaati et al, 2014);(El Bagdadi et al, 2019). Assume-se, assim, que as alterações estruturais nos coágulos de PRF podem alterar o seu potencial regenerativo (Ferreira Sávio et al, 2023) .

Em todos os parâmetros analisados neste estudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos L-PRF e A-PRF, o que corrobora os achados de Silva et al onde os dois diferentes tipos de matrizes PRF promoveram maior neoformação óssea em relação ao grupo controle, nos parâmetros microtomográficos e histomorfométricos, mas não houve diferenças significativas entre eles. Maiores taxas de liberação de fatores de crescimento importantes para a promoção da neoformação óssea foram demonstradas em protocolos de centrifugação de baixa velocidade em comparação com os protocolos de centrifugação de alta velocidade originais (da Silva et al, 2022).

Por outro Dohan e al observaram que a liberação lenta de alguns fatores de crescimento das membranas L-PRF originais foi significativamente mais potente em todos os tempos experimentais do que a liberação das membranas A-PRF. É importante ressaltar que mais crítico que o número de plaquetas ou fatores de crescimento presentes nas amostras de PRF é a dinâmica na inter-relação entre plaquetas, leucócitos, fibrina e fatores de crescimento . Não é apenas a quantidade que importa, mas como as células/ moléculas são distribuídas na matriz PRF, seu nível de retenção e seu padrão de liberação (Dohan

Ehrenfest et al, 2018).

De forma inédita, o presente estudo avaliou com poder estatístico adequado o impacto biológico de matrizes PRF produzidas a partir de diferentes ângulos de centrifugação na regeneração óssea. As membranas produzidas por centrifugação horizontal proporcionaram maiores valores de RCF, Tb. N, ANB e maior expressão de Alizarin, em comparação aos produzidos por centrífugas com rotores de ângulo fixo. De fato, ao longo dos anos, novos protocolos têm sido propostos com base em conceitos de baixa velocidade e tempo reduzido de centrifugação, como A-PRF e i-PRF, além da introdução da centrifugação horizontal (H-PRF) melhorar as características estruturais das membranas PRF e aumentar a biodisponibilidade das células e fatores de crescimento, o que poderia potencializar seus efeitos regenerativos (Ghanaati et al., 2014b; Miron et al., 2019).

III Conclusão

A evolução para novos biomateriais potencializando a cicatrização resultou na criação de concentrados plaquetários autólogos. O entusiasmo dos médicos dentistas pela PRF se deve à facilidade de utilização, do baixo custo para o paciente, da origem autóloga e da suposta composição em fatores de crescimento. Atualmente, poucos estudos relatam a quantidade de fatores de crescimento necessários para alcançar os efeitos biológicos esperados, mas os praticantes continuaram a usar esse biomaterial sem conhecer os efeitos reais. As aplicações clínicas deste biomaterial estão, portanto, à frente das investigações teóricas e científicas, mas se não for possível no momento provar sua real eficácia, uma coisa é certa; o PRF não causa danos ao paciente. Dada esta falta de evidência científica, o SFPIO não pode atualmente recomendar o uso sistemático de PRF. Novos protocolos com metodologia rigorosa devem ser implementados para definir um quadro legal para o uso do PRF. "PRF não é um produto milagroso. É apenas um biomaterial de cura, certamente muito eficaz, mas cuja função é potencializar a cura somente se for possível.

O PRF tem várias propriedades interessantes em periodontologia. A partir de uma amostra de sangue, uma centrifugação adequada permite obter uma membrana perfeitamente biocompatível ou líquido injetável e sem risco de transmissão de doenças. Mas não podemos esperar tudo do PRF; ele só pode estimular poderosamente as células presentes e acelerar a revascularização do local. Pode ser um auxílio definitivo para o fechamento acelerado de retalhos. Além disso, o efeito mucoso do PRF está relativamente associado ao nível ósseo, mas nem sempre é válido porque não existem estudos suficientes que provar isso. No entanto, embora vários estudos pareçam mostrar que o PRF funciona, ainda há dúvidas sobre sua eficácia e indicações. Estudos com um seguimento clínico mais longo (meta-análises) e uma metodologia mais rigorosa são então absolutamente necessários para confirmar a confiabilidade dos resultados para recomendar o uso de PRF em Periodontologia.

IV Bibliografia

Abdelraouf, S. A., Dahab, O. A., Elbarbary, A., El-Din, A. M., & Zaki, B. M. (2019). Assessment of Hyaluronic Acid Gel Injection in the Reconstruction of Interdental Papilla: A Randomized Clinical Trial. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(11), 1834–1840. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.478>

Agarwal, A., Gupta, N. D., & Jain, A. (2016). Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects: a randomized split mouth clinical trail. *Acta Odontologica Scandinavica*, 74(1), 36–43. <https://doi.org/10.3109/00016357.2015.1035672>

Agrawal, A. A. (2023). Platelet rich fibrin is not a barrier membrane! Or is it? *World Journal of Clinical Cases*, 11(11), 2396–2404. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i11.2396>

Aizawa, H., Tsujino, T., Watanabe, T., Isobe, K., Kitamura, Y., Sato, A., Yamaguchi, S., Okudera, H., Okuda, K., & Kawase, T. (2020). Quantitative Near-Infrared Imaging of Platelets in Platelet-Rich Fibrin (PRF) Matrices: Comparative Analysis of Bio-PRF, Leukocyte-Rich PRF, Advanced-PRF and Concentrated Growth Factors. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4426. <https://doi.org/10.3390/ijms21124426>

Al-Hamed, F. S., Mahri, M., Al-Waeli, H., Torres, J., Badran, Z., & Tamimi, F. (2019). Regenerative Effect of Platelet Concentrates in Oral and Craniofacial Regeneration. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00126>

Al-Maawi, S., Becker, K., Schwarz, F., Sader, R., & Ghanaati, S. (2021). Efficacy of platelet-rich fibrin in promoting the healing of extraction sockets: a systematic review. *International Journal of Implant Dentistry*, 7(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00393-0>

Anegundi RV, S. S. C. T. P. P. (n.d.). Clinical efficacy of subepithelial connective tissue graft and A-PRF in the treatment of gingival recession. *Quintessence Int.*

Anitua, E., Zalduendo, M., Troya, M., Tierno, R., & Alkhraisat, M. H. (2022). The inclusion of leukocytes into platelet rich plasma reduces scaffold stability and hinders extracellular matrix remodelling. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 240, 151853. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2021.151853>

- Arabaci, T., & Albayrak, M. (2018). Titanium-prepared platelet-rich fibrin provides advantages on periodontal healing: A randomized split-mouth clinical study. *Journal of Periodontology*, 89(3), 255–264. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0294>
- Aroca, S., Keglevich, T., Barbieri, B., Gera, I., & Etienne, D. (2009). Clinical Evaluation of a Modified Coronally Advanced Flap Alone or in Combination With a Platelet-Rich Fibrin Membrane for the Treatment of Adjacent Multiple Gingival Recessions: A 6-Month Study. *Journal of Periodontology*, 80(2), 244–252. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080253>
- Ascani G, B. P. M. M. L. L. G. G. F. A. S. D. P. T. R. C. (2005). Angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital. Acta Otorhinolaryngol Ital.*
- Ashour, S. H., Mudalal, M., Al-Aroomi, O. A., Al-Attab, R., Li, W., & Yin, L. (2023). The Effects of Injectable Platelet-Rich Fibrin and Advanced-Platelet Rich Fibrin on Gingival Fibroblast Cell Vitality, Proliferation, Differentiation. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 20(7), 1161–1172. <https://doi.org/10.1007/s13770-023-00586-1>
- Baca-Gonzalez, L., Serrano Zamora, R., Rancan, L., González Fernández-Tresguerres, F., Fernández-Tresguerres, I., López-Pintor, R. M., López-Quiles, J., Leco, I., & Torres, J. (2022). Plasma rich in growth factors (PRGF) and leukocyte-platelet rich fibrin (L-PRF): comparative release of growth factors and biological effect on osteoblasts. *International Journal of Implant Dentistry*, 8(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s40729-022-00440-4>
- Bai, M.-Y., Chuang, M.-H., Lin, M.-F., Tang, S.-L., Wong, C.-C., & Chan, W. P. (2018). Relationships of Age and Sex with Cytokine Content and Distribution in Human Platelet Fibrin Gels. *Scientific Reports*, 8(1), 10642. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28376-z>
- Bai, M.-Y., Wang, C.-W., Wang, J.-Y., Lin, M.-F., & Chan, W. P. (2017). Three-dimensional structure and cytokine distribution of platelet-rich fibrin. *Clinics*, 72(2), 116–124. [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(02\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(02)09)
- Bayer, A., Tohidnezhad, M., Berndt, R., Lippross, S., Behrendt, P., Klüter, T., Pufe, T., Jahr, H., Cremer, J., Rademacher, F., Simanski, M., Gläser, R., & Harder, J. (2018). Platelet-released growth factors inhibit proliferation of primary

- keratinocytes in vitro. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 215, 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.aanat.2017.09.002>
- Bharti, V., & Bansal, C. (2013). Evaluation of efficacy of autologous platelet-rich fibrin with demineralized-freeze dried bone allograft in the treatment of periodontal intrabony defects. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(3), 361. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.115663>
- Bodhare, G. H., Kolte, A. P., Kolte, R. A., & Shirke, P. Y. (2019). Clinical and radiographic evaluation and comparison of bioactive bone alloplast morsels when used alone and in combination with platelet-rich fibrin in the treatment of periodontal intrabony defects—A randomized controlled trial. *Journal of Periodontology*, 90(6), 584–594. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0416>
- Buie, T., McCune, J., & Cosgriff-Hernandez, E. (2020). Gelatin Matrices for Growth Factor Sequestration. *Trends in Biotechnology*, 38(5), 546–557. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.12.005>
- Carney, B. C., Simbulan-Rosenthal, C. M., Gaur, A., Browne, B. J., Moghe, M., Crooke, E., Moffatt, L. T., Shupp, J. W., & Rosenthal, D. S. (2020). Inorganic polyphosphate in platelet rich plasma accelerates re-epithelialization in vitro and in vivo. *Regenerative Therapy*, 15, 138–148. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2020.07.004>
- Carrera, T. M. I., Machado, L. M., Soares, M. T. R., Passos, G. P., Oliveira, G. J. P. de, Ribeiro Júnior, N. V., Soares, P. B. F., & Pigossi, S. C. (2023). Root coverage with platelet-rich fibrin or connective tissue graft: a split-mouth randomized trial. *Brazilian Oral Research*, 37. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2023.vol37.0084>
- Castro, A. B., Herrero, E. R., Slomka, V., Pinto, N., Teughels, W., & Quirynen, M. (2019). Antimicrobial capacity of Leucocyte-and Platelet Rich Fibrin against periodontal pathogens. *Scientific Reports*, 9(1), 8188. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44755-6>
- Chadwick, J. K., Mills, M. P., & Mealey, B. L. (2016). Clinical and Radiographic Evaluation of Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft Versus Platelet-Rich Fibrin for the Treatment of Periodontal Intrabony Defects in Humans. *Journal of Periodontology*, 87(11), 1253–1260. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160309>

- Chaulkar, P., Mali, R., Mali, A., Lele, P., & Patil, P. (2017). A comparative evaluation of papillary reconstruction by modified Beagle's technique with the Beagle's surgical technique: A clinical and radiographic study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 21(3), 218. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_166_17
- Chen, H., Zhou, L., Wu, D., Zhang, J., Zheng, Y., & Chen, Y. (2022). Osteotome sinus floor elevation with concentrated growth factor and simultaneous implant placement with or without bone grafting: a retrospective study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(8), 1078–1084. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.10.010>
- Chenchev, I. L., Ivanova, V. V., Neychev, D. Z., & Cholakova, R. B. (2017). Application of Platelet-Rich Fibrin and Injectable Platelet-Rich Fibrin in Combination of Bone Substitute Material for Alveolar Ridge Augmentation - a Case Report. *Folia Medica*, 59(3), 362–366. <https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0044>
- Choukroun J, D. A. S. A. G. M. S. C. D. S. D. A. M. J. D. D. (2006). . Plateled-rich fibrin (PRF): A second-generation plateled concentrate. Part IV : Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*
- Choukroun, J., Simonpieri, A., Del Corso, M., Mazon, Z., Sammartino, G., & Dohan Ehrenfest, D. M. (2008). Controlling Systematic Perioperative Anaerobic Contamination During Sinus-Lift Procedures by Using Metronidazole: An Innovative Approach. *Implant Dentistry*, 17(3), 257–270. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e318181349a>
- Choukroun JI, B. F. D. A. G. G. D. P. D. DM. (2007). Influence of platelet rich fibrin (PRF) on proliferation of human preadipocytes and tympanic keratinocytes: A new opportunity in facial lipostucture (Coleman's technique) and tympanoplasty?. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*.
- Cidonio, G., Alcala-Orozco, C. R., Lim, K. S., Glinka, M., Mutreja, I., Kim, Y.-H., Dawson, J. I., Woodfield, T. B. F., & Oreffo, R. O. C. (2019). Osteogenic and angiogenic tissue formation in high fidelity nanocomposite Laponite-gelatin bioinks. *Biofabrication*, 11(3), 035027. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ab19fd>

- Clark, D., Rajendran, Y., Paydar, S., Ho, S., Cox, D., Ryder, M., Dollard, J., & Kao, R. T. (2018). Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology*, 89(4), 379–387. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0466>
- da Silva, L. M. P., Sávio, D. de S. F., de Ávila, F. C., Vicente, R. M., Reis, G. G. D., Denardi, R. J., da Costa, N. M. M., Silva, P. H. F., Mourão, C. F. de A. B., Miron, R. J., & Messoria, M. R. (2022). Comparison of the effects of platelet concentrates produced by high and low-speed centrifugation protocols on the healing of critical-size defects in rat calvaria: a microtomographic and histomorphometric study. *Platelets*, 33(8), 1175–1184. <https://doi.org/10.1080/09537104.2022.2071851>
- Dahlback B. (2000). Blood coagulation. *Lancet* 2000;355(9215):1627-32. *L'immunopathologie Pour Le Praticien* 04/08 .
- Davisson Alves Pereira 1, P. G. J. M. 1, N. R. P. 1, G. L. de R. B. 2, P. B. F. S. 1, G. J. P. L. de O. 3. (2023). Advanced platelet-rich-fibrin (A-PRF +) has no additional effect on the healing of post-extraction sockets of upper third molars. A split mouth randomized clinical trial. *Oral Maxillofac Surg.*, 411–419.
- de Revel, T., & Doghmi, K. (2004). Physiologie de l'hémostase. *EMC - Dentisterie*, 1(1), 71–81. <https://doi.org/10.1016/j.emcden.2003.05.001>
- de Vries, P. L. M., Deneux-Tharaux, C., Caram-Deelder, C., Goffinet, F., Henriquez, D. D. C. A., Seco, A., van der Bom, J. G., & van den Akker, T. (2024). Severe postpartum hemorrhage and the risk of adverse maternal outcome: A comparative analysis of two population-based studies in France and the Netherlands. *Preventive Medicine Reports*, 40, 102665. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2024.102665>
- Di Summa, F., Kargarpour, Z., Nasirzade, J., Stähli, A., Mitulović, G., Panić-Janković, T., Koller, V., Kaltenbach, C., Müller, H., Panahipour, L., Gruber, R., & Strauss, F.-J. (2020). TGFβ activity released from platelet-rich fibrin adsorbs to titanium surface and collagen membranes. *Scientific Reports*, 10(1), 10203. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67167-3>
- Dohan D, D. P. D. P. G. (2010). Choukroun's platelet-rich fibrin stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way. *Archives of Oral Biology*.

- Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (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), e37–e44. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.008>
- Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006b). 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), e37–e44. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.008>
- Dohan DM, C. J. D. A. D. S. D. J. M. J. G. B. (2004). Platelet-Rich Fibrin (PRF): a new healing biomaterial. . . *Part II: Platelets and Cytokines. Implantodontie*. .
- Dohan Ehrenfest, D. M., de Peppo, G. M., Doglioli, P., & Sammartino, G. (2009). Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*, 27(1), 63–69. <https://doi.org/10.1080/08977190802636713>
- Dohan Ehrenfest, D. M., Del Corso, M., Diss, A., Mouhyi, J., & Charrier, J. (2010). Three-Dimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane. *Journal of Periodontology*, 81(4), 546–555. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090531>
- Dohan Ehrenfest, D. M., Pinto, N. R., Pereda, A., Jiménez, P., Corso, M. Del, Kang, B.-S., Nally, M., Lanata, N., Wang, H.-L., & Quirynen, M. (2018a). The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*, 29(2), 171–184. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293812>
- Dohan Ehrenfest, D. M., Pinto, N. R., Pereda, A., Jiménez, P., Corso, M. Del, Kang, B.-S., Nally, M., Lanata, N., Wang, H.-L., & Quirynen, M. (2018b). The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*, 29(2), 171–184. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293812>

- Dohan, S., Dohan, A., Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M.-O., & Dohan, D. (2005). De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique. *EMC - Odontologie*, 1(2), 141–180. <https://doi.org/10.1016/j.emcodo.2005.04.001>
- El Bagdadi, K., Kubesch, A., Yu, X., Al-Maawi, S., Orlowska, A., Dias, A., Booms, P., Dohle, E., Sader, R., Kirkpatrick, C. J., Choukroun, J., & Ghanaati, S. (2019). Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept). *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 45(3), 467–479. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0785-7>
- Elgendy, E., & Abo Shady, T. (2015). Clinical and radiographic evaluation of nanocrystalline hydroxyapatite with or without platelet-rich fibrin membrane in the treatment of periodontal intrabony defects. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(1), 61. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.148639>
- Engler-Pinto, A., Siéssere, S., Calefi, A., Oliveira, L., Ervolino, E., de Souza, S., Furlaneto, F., & Messori, M. R. (2019). Effects of leukocyte- and platelet-rich fibrin associated or not with bovine bone graft on the healing of bone defects in rats with osteoporosis induced by ovariectomy. *Clinical Oral Implants Research*, 30(10), 962–976. <https://doi.org/10.1111/clr.13503>
- Eren, G., & Atilla, G. (2014). Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 18(8), 1941–1948. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1170-5>
- Faour, N. H., Dayoub, S., & Hajeer, M. Y. (2022). Evaluation of the Hyaluronic Acid Versus the Injectable Platelet-Rich Fibrin in the Management of the Thin Gingival Phenotype: A Split-Mouth Randomized Controlled Clinical Trial. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.25104>
- Farshidfar, N., Jafarpour, D., Firoozi, P., Sahmeddini, S., Hamedani, S., de Souza, R. F., & Tayebi, L. (2022). The application of injectable platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: A systematic scoping review of In vitro and In vivo studies. *Japanese Dental Science Review*, 58, 89–123. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2022.02.003>
- Femminella, B., Iaconi, M. C., Di Tullio, M., Romano, L., Sinjari, B., D'Arcangelo,

- C., De Ninis, P., & Paolantonio, M. (2016). Clinical Comparison of Platelet-Rich Fibrin and a Gelatin Sponge in the Management of Palatal Wounds After Epithelialized Free Gingival Graft Harvest: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 87(2), 103–113. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150198>
- Ferreira Sávio, D. de S., Silva, L. M. P. da, Reis, G. G. D., Denardi, R. J., Costa, N. M. M. da, Chaves Furlaneto, F. A., Souza, S. L. S. de, Mourão, C. F. de A. B., Miron, R. J., Okamoto, R., & Messoria, M. R. (2023a). Effects of platelet-rich fibrin produced by three centrifugation protocols on bone neoformation in defects created in rat calvaria. *Platelets*, 34(1). <https://doi.org/10.1080/09537104.2023.2228417>
- Ferreira Sávio, D. de S., Silva, L. M. P. da, Reis, G. G. D., Denardi, R. J., Costa, N. M. M. da, Chaves Furlaneto, F. A., Souza, S. L. S. de, Mourão, C. F. de A. B., Miron, R. J., Okamoto, R., & Messoria, M. R. (2023b). Effects of platelet-rich fibrin produced by three centrifugation protocols on bone neoformation in defects created in rat calvaria. *Platelets*, 34(1). <https://doi.org/10.1080/09537104.2023.2228417>
- Forabosco A, G. E. S. S. G. G. F. E. C. U. (2018). Concentrated Growth Factors in Maxillary Sinus Floor Augmentation: A Preliminary Clinical Comparative Evaluation. *Int J Growth Factors Stem Cells Dent*, 1, 2–7.
- Fujioka-Kobayashi, M., Miron, R. J., Hernandez, M., Kandam, U., Zhang, Y., & Choukroun, J. (2017). Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *Journal of Periodontology*, 88(1), 112–121. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160443>
- Galav, S., Chandrashekar, K., Mishra, R., Tripathi, V., Agarwal, R., & Galav, A. (2016). Comparative evaluation of platelet-rich fibrin and autogenous bone graft for the treatment of infrabony defects in chronic periodontitis: Clinical, radiological, and surgical reentry. *Indian Journal of Dental Research*, 27(5), 502. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.195634>
- Gassling, V., Douglas, T., Warnke, P. H., Açil, Y., Wiltfang, J., & Becker, S. T. (2010). Platelet-rich fibrin membranes as scaffolds for periosteal tissue engineering. *Clinical Oral Implants Research*, 21(5), 543–549.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01900.x>

- Ghanaati, S., Booms, P., Orlowska, A., Kubesch, A., Lorenz, J., Rutkowski, J., Landes, C., Sader, R., Kirkpatrick, C., & Choukroun, J. (2014a). Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell-Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. *Journal of Oral Implantology*, 40(6), 679–689. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-14-00138>
- Ghanaati, S., Booms, P., Orlowska, A., Kubesch, A., Lorenz, J., Rutkowski, J., Landes, C., Sader, R., Kirkpatrick, C., & Choukroun, J. (2014b). Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell-Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. *Journal of Oral Implantology*, 40(6), 679–689. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-14-00138>
- Ghanaati, S., Booms, P., Orlowska, A., Kubesch, A., Lorenz, J., Rutkowski, J., Landes, C., Sader, R., Kirkpatrick, C., & Choukroun, J. (2014c). Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell-Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. *Journal of Oral Implantology*, 40(6), 679–689. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-14-00138>
- Ghanaati, S., Herrera-Vizcaino, C., Al-Maawi, S., Lorenz, J., Miron, R. J., Nelson, K., Schwarz, F., Choukroun, J., & Sader, R. (2018). Fifteen Years of Platelet Rich Fibrin in Dentistry and Oromaxillofacial Surgery: How High is the Level of Scientific Evidence? *Journal of Oral Implantology*, 44(6), 471–492. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-17-00179>
- Giannini S, C. A. B. L. R. C. D. C. C. F. F. G. (2015). Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*.
- Giannini, S., Cielo, A., Bonanome, L., Rastelli, C., Derla, C., Corpaci, F., & Falisi, G. (2015). Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(6), 927–930.
- Graziani, F., & Tsakos, G. (2020). Patient-based outcomes and quality of life. *Periodontology 2000*, 83(1), 277–294. <https://doi.org/10.1111/prd.12305>
- Guo, Y., Cui, W., Pei, Y., & Xu, D. (2019). Platelets promote invasion and induce epithelial to mesenchymal transition in ovarian cancer cells by TGF- β signaling

- pathway. *Gynecologic Oncology*, 153(3), 639–650. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.02.026>
- Gupta, S., Jain, A., Gupta, M., Gupta, J., Kansal, S., Bhansali, A., Garg, S., Singla, M., Gupta, A., & Gauba, K. (2023). Influence of periodontitis and diabetes on structure and cytokine content of <scp>platelet-rich</scp> fibrin. *Oral Diseases*, 29(8), 3620–3629. <https://doi.org/10.1111/odi.14275>
- Hannen EJM, R. D. (2004). La quantification de l'angiogenèse par rapport à des métastases dans le cancer par voie orale: un examen. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004.
- Hauser, F., Gaydarov, N., Badoud, I., Vazquez, L., Bernard, J.-P., & Ammann, P. (2013). Clinical and Histological Evaluation of Postextraction Platelet-rich Fibrin Socket Filling. *Implant Dentistry*, 22(3), 295–303. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3182906eb3>
- Inchingolo, F., Hazballa, D., Inchingolo, A. D., Malcangi, G., Marinelli, G., Mancini, A., Maggiore, M. E., Bordea, I. R., Scarano, A., Farronato, M., Tartaglia, G. M., Lorusso, F., Inchingolo, A. M., & Dipalma, G. (2022). Innovative Concepts and Recent Breakthrough for Engineered Graft and Constructs for Bone Regeneration: A Literature Systematic Review. *Materials*, 15(3), 1120. <https://doi.org/10.3390/ma15031120>
- Jafar, H., Hasan, M., Al-Hattab, D., Saleh, M., Ameereh, L. A., Khraisha, S., Younes, N., & Awidi, A. (2020). Platelet lysate promotes the healing of long-standing diabetic foot ulcers: A report of two cases and in vitro study. *Heliyon*, 6(5), e03929. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03929>
- Jankovic, S., Aleksic, Z., Klokkevold, P., Lekovic, V., Dimitrijevic, B., Kenney, E. B., & Camargo, P. (2012). Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 32(2), e41-50.
- Karagah, A., Tabrizi, R., Mohammadhosseinzade, P., Mirzadeh, M., Tofangchiha, M., Lajolo, C., & Patini, R. (2022). Effect of Sinus Floor Augmentation with Platelet-Rich Fibrin Versus Allogeneic Bone Graft on Stability of One-Stage Dental Implants: A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(15), 9569. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159569>

- Kawase, T., Kamiya, M., Kobayashi, M., Tanaka, T., Okuda, K., Wolff, L. F., & Yoshie, H. (2015). The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 103(4), 825–831. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33262>
- Kempraj, J., Sundaram, S. S., Doss, G. P. T., Nakeeran, K. P., & Raja, V. B. K. K. (2020). Maxillary Sinus Augmentation Using Xenograft and Choukroun's Platelet-Rich Fibrin as Grafting Material: A Radiological Study. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 19(2), 263–268. <https://doi.org/10.1007/s12663-019-01197-x>
- Kim WY, K. W. (2006). Molecular pathways in renal cell carcinoma—rationale for targeted treatment. . *Semin Oncol*.
- Kobayashi, E., Flückiger, L., Fujioka-Kobayashi, M., Sawada, K., Sculean, A., Schaller, B., & Miron, R. J. (2016). Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical Oral Investigations*, 20(9), 2353–2360. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1719-1>
- Kuka, S., Ipci, S. D., Cakar, G., & Yılmaz, S. (2018). Clinical evaluation of coronally advanced flap with or without platelet-rich fibrin for the treatment of multiple gingival recessions. *Clinical Oral Investigations*, 22(3), 1551–1558. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2225-9>
- Kumar, A., Bains, V., Jhingran, R., Srivastava, R., Madan, R., & Rizvi, I. (2017). Patient-centered microsurgical management of gingival recession using coronally advanced flap with either platelet-rich fibrin or connective tissue graft: A comparative analysis. *Contemporary Clinical Dentistry*, 8(2), 293. https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_70_17
- Kurago, Z. B. (2016). Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 122(1), 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.03.011>
- Lalla, R. V., Saunders, D. P., & Peterson, D. E. (2014). Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dental Clinics of North America*, 58(2), 341–349. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.005>
- Lekovic, V., Milinkovic, I., Aleksic, Z., Jankovic, S., Stankovic, P., Kenney, E. B.,

- & Camargo, P. M. (2012). Platelet-rich fibrin and bovine porous bone mineral vs. platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony periodontal defects. *Journal of Periodontal Research*, 47(4), 409–417. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01446.x>
- Louis, J. P., Crena, J. M., Prakash, P. S. G., Subramanian, S., Victor, D. J., Madapusi Balaji, T., Zidane, B., Al-Ahmari, M. M. M., H. Albar, N., Musleh alahmari, M. musa, F. Halawani, I., Alzahrani, K. J., F. Halawani, A., & Patil, S. (2023a). Evaluating the Efficacy of Platelet-Rich Fibrin Matrix versus Subepithelial Connective Tissue Grafts in Dental Root Coverage: A Comparative Study Using Modified Ruben's Technique. *Medical Science Monitor*, 29. <https://doi.org/10.12659/MSM.941473>
- Louis, J. P., Crena, J. M., Prakash, P. S. G., Subramanian, S., Victor, D. J., Madapusi Balaji, T., Zidane, B., Al-Ahmari, M. M. M., H. Albar, N., Musleh alahmari, M. musa, F. Halawani, I., Alzahrani, K. J., F. Halawani, A., & Patil, S. (2023b). Evaluating the Efficacy of Platelet-Rich Fibrin Matrix versus Subepithelial Connective Tissue Grafts in Dental Root Coverage: A Comparative Study Using Modified Ruben's Technique. *Medical Science Monitor*, 29. <https://doi.org/10.12659/MSM.941473>
- Malcangi, G., Patano, A., Palmieri, G., Di Pede, C., Latini, G., Inchingolo, A. D., Hazballa, D., de Ruvo, E., Garofoli, G., Inchingolo, F., Dipalma, G., Minetti, E., & Inchingolo, A. M. (2023). Maxillary Sinus Augmentation Using Autologous Platelet Concentrates (Platelet-Rich Plasma, Platelet-Rich Fibrin, and Concentrated Growth Factor) Combined with Bone Graft: A Systematic Review. *Cells*, 12(13), 1797. <https://doi.org/10.3390/cells12131797>
- Mallappa, J., Vasanth, D., Gowda, T., Shah, R., Gayathri, G., & Mehta, D. (2022). Clinoradiographic evaluation of advanced-platelet rich fibrin block (A PRF + i PRF + nanohydroxyapatite) compared to nanohydroxyapatite alone in the management of periodontal intrabony defects. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 26(4), 359. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_882_20
- Mancini, L., Tarallo, F., Quinzi, V., Fratini, A., Mummolo, S., & Marchetti, E. (2021). Platelet-Rich Fibrin in Single and Multiple Coronally Advanced Flap for Type 1 Recession: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina*, 57(2), 144. <https://doi.org/10.3390/medicina57020144>

- Marc Quirynen / Nelson R. Pinto. (2022). Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin in Oral Regenerative Procedures. *Evidence-Based Clinical Guidelines 1st Edition 2022*.
- Mardas, N., Trullenque-Eriksson, A., MacBeth, N., Petrie, A., & Donos, N. (2015). Does ridge preservation following tooth extraction improve implant treatment outcomes: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 26(S11), 180–201. <https://doi.org/10.1111/clr.12639>
- Masuki, H., Okudera, T., Watanebe, T., Suzuki, M., Nishiyama, K., Okudera, H., Nakata, K., Uematsu, K., Su, C.-Y., & Kawase, T. (2016). Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *International Journal of Implant Dentistry*, 2(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40729-016-0052-4>
- Mathur, A., Bains, V. K., Gupta, V., Jhingran, R., & Singh, G. P. (2015). Evaluation of intrabony defects treated with platelet-rich fibrin or autogenous bone graft: A comparative analysis. *European Journal of Dentistry*, 09(01), 100–108. <https://doi.org/10.4103/1305-7456.149653>
- Merli, M., Moscatelli, M., Merli, M., Mariotti, G., Pagliaro, U., & Nieri, M. (2022). Lateral Sinus Floor Elevation in the Severely Atrophied Maxilla: Concentrated Growth Factors Versus Bone Substitutes. A Controlled Clinical Trial. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 42(1), 65–72. <https://doi.org/10.11607/prd.5509>
- Miron, R. J., Chai, J., Zheng, S., Feng, M., Sculean, A., & Zhang, Y. (2019). A novel method for evaluating and quantifying cell types in platelet rich fibrin and an introduction to horizontal centrifugation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 107(10), 2257–2271. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36734>
- Miron, R. J., Fujioka-Kobayashi, M., Hernandez, M., Kandalam, U., Zhang, Y., Ghanaati, S., & Choukroun, J. (2017a). Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clinical Oral Investigations*, 21(8), 2619–2627. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2063-9>
- Miron, R. J., Fujioka-Kobayashi, M., Hernandez, M., Kandalam, U., Zhang, Y., Ghanaati, S., & Choukroun, J. (2017b). Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clinical Oral Investigations*, 21(8),

2619–2627. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2063-9>

Miron, R. J., Moraschini, V., Del Fabbro, M., Piattelli, A., Fujioka-Kobayashi, M., Zhang, Y., Saulacic, N., Schaller, B., Kawase, T., Cosgarea, R., Jepsen, S., Tuttle, D., Bishara, M., Canullo, L., Eliezer, M., Stavropoulos, A., Shirakata, Y., Stähli, A., Gruber, R., ... Sculean, A. (2020). Use of platelet-rich fibrin for the treatment of gingival recessions: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 24(8), 2543–2557. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03400-7>

Miron, R. J., Xu, H., Chai, J., Wang, J., Zheng, S., Feng, M., Zhang, X., Wei, Y., Chen, Y., Mourão, C. F. de A. B., Sculean, A., & Zhang, Y. (2020). Comparison of platelet-rich fibrin (PRF) produced using 3 commercially available centrifuges at both high (~700 g) and low (~200 g) relative centrifugation forces. *Clinical Oral Investigations*, 24(3), 1171–1182. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02981-2>

Misiura, M., Guszczyn, T., Oscilowska, I., Baszanowska, W., Palka, J., & Milyk, W. (2021). Platelet-Rich Plasma Promotes the Proliferation of Human Keratinocytes via a Progression of the Cell Cycle. A Role of Prolidase. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 936. <https://doi.org/10.3390/ijms22020936>

Moraschini, V., Calasans-Maia, M. D., Dias, A. T., de Carvalho Formiga, M., Sartoretto, S. C., Sculean, A., & Shibli, J. A. (2020). Effectiveness of connective tissue graft substitutes for the treatment of gingival recessions compared with coronally advanced flap: a network meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 24(10), 3395–3406. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03547-3>

Mourão, C. F. de A. B., Valiense, H., Melo, E. R., Mourão, N. B. M. F., & Maia, M. D.-C. (2015). Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 42(6), 421–423. <https://doi.org/10.1590/0100-69912015006013>

Mulinari-Santos, G., Santos, J. S. dos, Palin, L. P., Silva, A. C. E. da, Antoniali, C., Faverani, L. P., & Okamoto, R. (2019). Losartan improves alveolar bone dynamics in normotensive rats but not in hypertensive rats. *Journal of Applied Oral Science*, 27. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0574>

- Naeimi Darestani, M., Asl Roosta, H., Mosaddad, S. A., & Yaghoubi, S. (2023). The effect of leukocyte- and platelet-rich fibrin on the bone loss and primary stability of implants placed in posterior maxilla: a randomized clinical trial. *International Journal of Implant Dentistry*, 9(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s40729-023-00487-x>
- Nasirzade, J., Kargarpour, Z., Hasannia, S., Strauss, F. J., & Gruber, R. (2020). Platelet-rich fibrin elicits an anti-inflammatory response in macrophages in vitro. *Journal of Periodontology*, 91(2), 244–252. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0216>
- Ni, J., Zhong, Z., Wu, Y., Shu, R., Wu, Y., & Li, C. (2021). Hyaluronic acid vs. physiological saline for enlarging deficient gingival papillae: a randomized controlled clinical trial and an in vitro study. *Annals of Translational Medicine*, 9(9), 759–759. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7599>
- Öncü, E., & Alaaddinoğlu, E. (2015). The Effect of Platelet-Rich Fibrin on Implant Stability. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 30(3), 578–582. <https://doi.org/10.11607/jomi.3897>
- Öncü, E., & Erbeyoğlu, A. (2019). Enhancement of Immediate Implant Stability and Recovery Using Platelet-Rich Fibrin. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 39(2), e58–e63. <https://doi.org/10.11607/prd.2505>
- Ozcan Bulut, S., İlhan, D., Karabulut, E., Çağlayan, F., & Keceli, H. G. (2022). Efficacy of platelet-rich fibrin and connective tissue graft in papilla reconstruction. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 34(7), 1096–1104. <https://doi.org/10.1111/jerd.12937>
- Ozcan, M., Ucak, O., Alkaya, B., Keceli, S., Seydaoglu, G., & Haytac, M. (2017). Effects of Platelet-Rich Fibrin on Palatal Wound Healing After Free Gingival Graft Harvesting: A Comparative Randomized Controlled Clinical Trial. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 37(5), e270–e278. <https://doi.org/10.11607/prd.3226>
- Padrón-Molina, O. J., Parise-Vasco, J. M., Zambrano-Achig, P. E., & Montesinos-Guevara, C. (2023). Effectiveness of the use of platelet-rich fibrin associated with open flap debridement compared to open flap debridement alone for the treatment of periodontal intrabony defects: Overview of systematic reviews. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 27(3), 262–272.

https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_300_22

- Panahipour, L., Croci, R., Guarnieri, S., & Gruber, R. (2023). PRF Lysates Enhance the Proliferation and Migration of Oral Squamous Carcinoma Cell Lines. *Dentistry Journal*, 11(10), 242. <https://doi.org/10.3390/dj11100242>
- Park, S.-Y., Lee, S. K., Lim, M., Kim, B., Hwang, B.-O., Cho, E. S., Zhang, X., Chun, K.-S., Chung, W.-Y., & Song, N.-Y. (2022). Direct Contact with Platelets Induces Podoplanin Expression and Invasion in Human Oral Squamous Cell Carcinoma Cells. *Biomolecules & Therapeutics*, 30(3), 284–290. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2021.167>
- Paśnik-Chwalik, B., & Konopka, T. (2020a). Impact of periodontitis on the Oral Health Impact Profile: A systematic review and meta-analysis. *Dental and Medical Problems*, 57(4), 423–431. <https://doi.org/10.17219/dmp/125028>
- Paśnik-Chwalik, B., & Konopka, T. (2020b). Impact of periodontitis on the Oral Health Impact Profile: A systematic review and meta-analysis. *Dental and Medical Problems*, 57(4), 423–431. <https://doi.org/10.17219/dmp/125028>
- Patel, M., Guni, A., Nibali, L., & Garcia-Sanchez, R. (2024). Interdental papilla reconstruction: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 28(1), 101. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05409-0>
- Paulmann, A., Strauss, S., Limbourg, A., & Vogt, P. M. (2022). Platelet-derived concentrates influence human keratinocyte proliferation *in vitro* and induce wound healing in a prospective case series of chronic wounds of different entities *in vivo*. *Innovative Surgical Sciences*, 7(2), 45–58. <https://doi.org/10.1515/iss-2022-0011>
- Pavlovic, V., Ciric, M., Jovanovic, V., Trandafilovic, M., & Stojanovic, P. (2021). Platelet-rich fibrin: Basics of biological actions and protocol modifications. *Open Medicine*, 16(1), 446–454. <https://doi.org/10.1515/med-2021-0259>
- Pazmiño, V. F. C., Rodas, M. A. R., Cáceres, C. D. B., Duarte, G. G. R., Azuaga, M. V. C., de Paula, B. L., Caliente, E. A., Soares, S., & Silveira, E. M. V. (2017). Clinical Comparison of the Subepithelial Connective Tissue versus Platelet-Rich Fibrin for the Multiple Gingival Recession Coverage on Anterior Teeth Using the Tunneling Technique. *Case Reports in Dentistry*, 2017, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2017/4949710>

- Pichotano, E. C., de Molon, R. S., de Souza, R. V., Austin, R. S., Marcantonio, E., & Zandim-Barcelos, D. L. (2019). Evaluation of L-PRF combined with deproteinized bovine bone mineral for early implant placement after maxillary sinus augmentation: A randomized clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21(2), 253–262. <https://doi.org/10.1111/cid.12713>
- Pierce, G. F., Mustoe, T. A., Altrock, B. W., Deuel, T. F., & Thomason, A. (1991). Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *Journal of Cellular Biochemistry*, 45(4), 319–326. <https://doi.org/10.1002/jcb.240450403>
- Pitzurra, L., Jansen, I. D. C., de Vries, T. J., Hoogenkamp, M. A., & Loos, B. G. (2020). Effects of L-PRF and A-PRF+ on periodontal fibroblasts in in vitro wound healing experiments. *Journal of Periodontal Research*, 55(2), 287–295. <https://doi.org/10.1111/jre.12714>
- Rodas, M. A. R., Paula, B. L. de, Pazmiño, V. F. C., Lot Vieira, F. F. dos S., Junior, J. F. S., & Silveira, E. M. V. (2020). Platelet-Rich Fibrin in Coverage of Gingival Recession: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Dentistry*, 14(02), 315–326. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701907>
- Rodella, L. F., Favero, G., Boninsegna, R., Buffoli, B., Labanca, M., Scari, G., Sacco, L., Batani, T., & Rezzani, R. (2011). Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microscopy Research and Technique*, 74(8), 772–777. <https://doi.org/10.1002/jemt.20968>
- SEZGIN, Y., URAZ, A., TANER, I. L., & ÇULHAOĞLU, R. (2017). Effects of platelet-rich fibrin on healing of intra-bony defects treated with anorganic bovine bone mineral. *Brazilian Oral Research*, 31(0). <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0015>
- Shah, M., Patel, J., Dave, D., & Shah, S. (2015). Comparative evaluation of platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft in periodontal infrabony defects: A randomized controlled clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(1), 56. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.145803>
- Sharma, V., Kumar, A., Puri, K., Bansal, M., & Khatri, M. (2019). Application of platelet-rich fibrin membrane and collagen dressing as palatal bandage for

- wound healing: A randomized clinical control trial. *Indian Journal of Dental Research*, 30(6), 881. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_370_17
- Sisti, A., Canullo, L., Mottola, M. P., Covani, U., Barone, A., & Botticelli, D. (2012). Clinical evaluation of a ridge augmentation procedure for the severely resorbed alveolar socket: multicenter randomized controlled trial, preliminary results. *Clinical Oral Implants Research*, 23(5), 526–535. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02386.x>
- Sundaram, G. M., Quah, S., & Sampath, P. (2018). Cancer: the dark side of wound healing. *The FEBS Journal*, 285(24), 4516–4534. <https://doi.org/10.1111/febs.14586>
- Sunitha Raja, V., & Munirathnam Naidu, E. (2008). Platelet-rich fibrin: Evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian Journal of Dental Research*, 19(1), 42. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.38931>
- Tsai CH, S. S. Z. JH. (2009). Platelet-rich fibrin modulates cell proliferation of human periodontally related cells in vitro. . *J Dent Sci*.
- Tsujino, T., Takahashi, A., Yamaguchi, S., Watanabe, T., Isobe, K., Kitamura, Y., Tanaka, T., Nakata, K., & Kawase, T. (2019). Evidence for Contamination of Silica Microparticles in Advanced Platelet-Rich Fibrin Matrices Prepared Using Silica-Coated Plastic Tubes. *Biomedicines*, 7(2), 45. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7020045>
- Tunalı, M., Özdemir, H., Küçükodacı, Z., Akman, S., & Fıratlı, E. (2013). In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(5), 438–443. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2012.08.003>
- Turner, P. A., Thiele, J. S., & Stegemann, J. P. (2017). Growth factor sequestration and enzyme-mediated release from genipin-crosslinked gelatin microspheres. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 28(16), 1826–1846. <https://doi.org/10.1080/09205063.2017.1354672>
- Ucer, C., & Khan, R. S. (2023). Extraction Socket Augmentation with Autologous Platelet-Rich Fibrin (PRF): The Rationale for Socket Augmentation. *Dentistry Journal*, 11(8), 196. <https://doi.org/10.3390/dj11080196>
- Uppada, U. K., Kalakonda, B., Koppolu, P., varma, N., Palakurthy, K., Manchikanti,

- V., Prasad, S., Samar, S., & Swapna, L. A. (2017). Combination of hydroxyapatite, platelet rich fibrin and amnion membrane as a novel therapeutic option in regenerative periapical endodontic surgery: Case series. *International Journal of Surgery Case Reports*, 37, 139–144. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.06.009>
- Ustaoglu, G., Ercan, E., & Tunalı, M. (2016). The role of titanium-prepared platelet-rich fibrin in palatal mucosal wound healing and histoconduction. *Acta Odontologica Scandinavica*, 74(7), 558–564. <https://doi.org/10.1080/00016357.2016.1219045>
- Ustaoglu, G., Göller Bulut, D., Gümüş, K. Ç., & Ankaralı, H. (2019). Evaluation of the effects of different forms of periodontal diseases on quality of life with OHIP-14 and SF-36 questionnaires: A cross-sectional study. *International Journal of Dental Hygiene*, 17(4), 343–349. <https://doi.org/10.1111/idh.12409>
- Valentini, P., Calciolari, E., Monlezun, S., Akcalı, A., Donos, N., & Quirynen, M. (2024). <scp>APCs</scp> in sinus floor augmentation. *Periodontology 2000*. <https://doi.org/10.1111/prd.12554>
- Villa, A., & Sonis, S. (2018). Oral leukoplakia remains a challenging condition. *Oral Diseases*, 24(1–2), 179–183. <https://doi.org/10.1111/odi.12781>
- Watanabe, T., Isobe, K., Suzuki, T., Kawabata, H., Nakamura, M., Tsukioka, T., Okudera, T., Okudera, H., Uematsu, K., Okuda, K., Nakata, K., & Kawase, T. (2017). An Evaluation of the Accuracy of the Subtraction Method Used for Determining Platelet Counts in Advanced Platelet-Rich Fibrin and Concentrated Growth Factor Preparations. *Dentistry Journal*, 5(1), 7. <https://doi.org/10.3390/dj5010007>
- Whitman, D. H., Berry, R. L., & Green, D. M. (1997). Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55(11), 1294–1299. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(97\)90187-7](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(97)90187-7)
- Wyrebek, B., Górski, B., & Górka, R. (2018). Patient morbidity at the palatal donor site depending on gingival graft dimension. *Dental and Medical Problems*, 55(2), 153–159. <https://doi.org/10.17219/dmp/91406>
- Xu, Z., Yin, W., Zhang, Y., Qi, X., Chen, Y., Xie, X., & Zhang, C. (2017).

- Comparative evaluation of leukocyte- and platelet-rich plasma and pure platelet-rich plasma for cartilage regeneration. *Scientific Reports*, 7(1), 43301. <https://doi.org/10.1038/srep43301>
- Yajamanya, S., Chatterjee, A., Hussain, A., Coutinho, A., Das, S., & Subbaiah, S. (2017). Bioactive glass versus autologous platelet-rich fibrin for treating periodontal intrabony defects: A comparative clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 21(1), 32. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.201628>
- Yamashita Y, C. K. K. S. K. S. (2016). Stability of platelet-rich fibrin in vivo: histological study in rats. . *Oral Tissue Eng* , 14, 83–90.
- Zhang, J., Yin, C., Zhao, Q., Zhao, Z., Wang, J., Miron, R. J., & Zhang, Y. (2020). Anti-inflammation effects of injectable platelet-rich fibrin via macrophages and dendritic cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 108(1), 61–68. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36792>
- Zhang, L., & Ai, H. (2019). Concentrated growth factor promotes proliferation, osteogenic differentiation, and angiogenic potential of rabbit periosteum-derived cells in vitro. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 14(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1164-3>
- Zhang, X., Battig, M. R., Chen, N., Gaddes, E. R., Duncan, K. L., & Wang, Y. (2016). Chimeric Aptamer–Gelatin Hydrogels as an Extracellular Matrix Mimic for Loading Cells and Growth Factors. *Biomacromolecules*, 17(3), 778–787. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5b01511>
- Abdelraouf, S. A., Dahab, O. A., Elbarbary, A., El-Din, A. M., & Zaki, B. M. (2019). Assessment of Hyaluronic Acid Gel Injection in the Reconstruction of Interdental Papilla: A Randomized Clinical Trial. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(11), 1834–1840. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.478>
- Agarwal, A., Gupta, N. D., & Jain, A. (2016). Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects: a randomized split mouth clinical trail. *Acta Odontologica Scandinavica*, 74(1), 36–43. <https://doi.org/10.3109/00016357.2015.1035672>
- Agrawal, A. A. (2023). Platelet rich fibrin is not a barrier membrane! Or is it? *World*

- Journal of Clinical Cases*, 11(11), 2396–2404.
<https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i11.2396>
- Aizawa, H., Tsujino, T., Watanabe, T., Isobe, K., Kitamura, Y., Sato, A., Yamaguchi, S., Okudera, H., Okuda, K., & Kawase, T. (2020). Quantitative Near-Infrared Imaging of Platelets in Platelet-Rich Fibrin (PRF) Matrices: Comparative Analysis of Bio-PRF, Leukocyte-Rich PRF, Advanced-PRF and Concentrated Growth Factors. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4426.
<https://doi.org/10.3390/ijms21124426>
- Al-Hamed, F. S., Mahri, M., Al-Waeli, H., Torres, J., Badran, Z., & Tamimi, F. (2019). Regenerative Effect of Platelet Concentrates in Oral and Craniofacial Regeneration. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00126>
- Al-Maawi, S., Becker, K., Schwarz, F., Sader, R., & Ghanaati, S. (2021). Efficacy of platelet-rich fibrin in promoting the healing of extraction sockets: a systematic review. *International Journal of Implant Dentistry*, 7(1), 117.
<https://doi.org/10.1186/s40729-021-00393-0>
- Anegundi RV, S. S. C. T. P. P. (n.d.). Clinical efficacy of subepithelial connective tissue graft and A-PRF in the treatment of gingival recession. *Quintessence Int.*
- Anitua, E., Zalduendo, M., Troya, M., Tierno, R., & Alkhraisat, M. H. (2022). The inclusion of leukocytes into platelet rich plasma reduces scaffold stability and hinders extracellular matrix remodelling. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 240, 151853. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2021.151853>
- Arabaci, T., & Albayrak, M. (2018). Titanium-prepared platelet-rich fibrin provides advantages on periodontal healing: A randomized split-mouth clinical study. *Journal of Periodontology*, 89(3), 255–264. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0294>
- Aroca, S., Keglevich, T., Barbieri, B., Gera, I., & Etienne, D. (2009). Clinical Evaluation of a Modified Coronally Advanced Flap Alone or in Combination With a Platelet-Rich Fibrin Membrane for the Treatment of Adjacent Multiple Gingival Recessions: A 6-Month Study. *Journal of Periodontology*, 80(2), 244–252.
<https://doi.org/10.1902/jop.2009.080253>
- Ascani G, B. P. M. M. L. L. G. G. F. A. S. D. P. T. R. C. (2005). Angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital. Acta Otorhinolaryngol Ital.*
- Ashour, S. H., Mudalal, M., Al-Aroomi, O. A., Al-Attab, R., Li, W., & Yin, L. (2023).

- The Effects of Injectable Platelet-Rich Fibrin and Advanced-Platelet Rich Fibrin on Gingival Fibroblast Cell Vitality, Proliferation, Differentiation. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 20(7), 1161–1172. <https://doi.org/10.1007/s13770-023-00586-1>
- Baca-Gonzalez, L., Serrano Zamora, R., Rancan, L., González Fernández-Tresguerres, F., Fernández-Tresguerres, I., López-Pintor, R. M., López-Quiles, J., Leco, I., & Torres, J. (2022). Plasma rich in growth factors (PRGF) and leukocyte-platelet rich fibrin (L-PRF): comparative release of growth factors and biological effect on osteoblasts. *International Journal of Implant Dentistry*, 8(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s40729-022-00440-4>
- Bai, M.-Y., Chuang, M.-H., Lin, M.-F., Tang, S.-L., Wong, C.-C., & Chan, W. P. (2018). Relationships of Age and Sex with Cytokine Content and Distribution in Human Platelet Fibrin Gels. *Scientific Reports*, 8(1), 10642. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28376-z>
- Bai, M.-Y., Wang, C.-W., Wang, J.-Y., Lin, M.-F., & Chan, W. P. (2017). Three-dimensional structure and cytokine distribution of platelet-rich fibrin. *Clinics*, 72(2), 116–124. [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(02\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(02)09)
- Bayer, A., Tohidnezhad, M., Berndt, R., Lippross, S., Behrendt, P., Klüter, T., Pufe, T., Jahr, H., Cremer, J., Rademacher, F., Simanski, M., Gläser, R., & Harder, J. (2018). Platelet-released growth factors inhibit proliferation of primary keratinocytes in vitro. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 215, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2017.09.002>
- Bharti, V., & Bansal, C. (2013). Evaluation of efficacy of autologous platelet-rich fibrin with demineralized-freeze dried bone allograft in the treatment of periodontal intrabony defects. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(3), 361. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.115663>
- Bodhare, G. H., Kolte, A. P., Kolte, R. A., & Shirke, P. Y. (2019). Clinical and radiographic evaluation and comparison of bioactive bone alloplast morsels when used alone and in combination with platelet-rich fibrin in the treatment of periodontal intrabony defects—A randomized controlled trial. *Journal of Periodontology*, 90(6), 584–594. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0416>
- Buie, T., McCune, J., & Cosgriff-Hernandez, E. (2020). Gelatin Matrices for Growth Factor Sequestration. *Trends in Biotechnology*, 38(5), 546–557.

- <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.12.005>
- Carney, B. C., Simbulan-Rosenthal, C. M., Gaur, A., Browne, B. J., Moghe, M., Crooke, E., Moffatt, L. T., Shupp, J. W., & Rosenthal, D. S. (2020). Inorganic polyphosphate in platelet rich plasma accelerates re-epithelialization in vitro and in vivo. *Regenerative Therapy*, 15, 138–148. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2020.07.004>
- Carrera, T. M. I., Machado, L. M., Soares, M. T. R., Passos, G. P., Oliveira, G. J. P. de, Ribeiro Júnior, N. V., Soares, P. B. F., & Pigossi, S. C. (2023). Root coverage with platelet-rich fibrin or connective tissue graft: a split-mouth randomized trial. *Brazilian Oral Research*, 37. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2023.vol37.0084>
- Castro, A. B., Herrero, E. R., Slomka, V., Pinto, N., Teughels, W., & Quirynen, M. (2019). Antimicrobial capacity of Leucocyte-and Platelet Rich Fibrin against periodontal pathogens. *Scientific Reports*, 9(1), 8188. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44755-6>
- Chadwick, J. K., Mills, M. P., & Mealey, B. L. (2016). Clinical and Radiographic Evaluation of Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft Versus Platelet-Rich Fibrin for the Treatment of Periodontal Intrabony Defects in Humans. *Journal of Periodontology*, 87(11), 1253–1260. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160309>
- Chaulkar, P., Mali, R., Mali, A., Lele, P., & Patil, P. (2017). A comparative evaluation of papillary reconstruction by modified Beagle's technique with the Beagle's surgical technique: A clinical and radiographic study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 21(3), 218. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_166_17
- Chen, H., Zhou, L., Wu, D., Zhang, J., Zheng, Y., & Chen, Y. (2022). Osteotome sinus floor elevation with concentrated growth factor and simultaneous implant placement with or without bone grafting: a retrospective study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(8), 1078–1084. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.10.010>
- Chenchev, I. L., Ivanova, V. V., Neychev, D. Z., & Cholakova, R. B. (2017). Application of Platelet-Rich Fibrin and Injectable Platelet-Rich Fibrin in Combination of Bone Substitute Material for Alveolar Ridge Augmentation - a Case Report. *Folia Medica*, 59(3), 362–366. <https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0044>
- Choukroun J, D. A. S. A. G. M. S. C. D. S. D. A. M. J. D. D. (2006). . Plateled-rich fibrin

- (PRF) : A second-generation platelet concentrate. Part IV : Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* .
- Choukroun, J., Simonpieri, A., Del Corso, M., Mazor, Z., Sammartino, G., & Dohan Ehrenfest, D. M. (2008). Controlling Systematic Perioperative Anaerobic Contamination During Sinus-Lift Procedures by Using Metronidazole: An Innovative Approach. *Implant Dentistry*, 17(3), 257–270. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e318181349a>
- Choukroun JI, B. F. D. A. G. G. D. P. D. DM. (2007). Influence of platelet rich fibrin (PRF) on proliferation of human preadipocytes and tympanic keratinocytes: A new opportunity in facial liposstructure (Coleman's technique) and tympanoplasty?. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*.
- Cidonio, G., Alcalá-Orozco, C. R., Lim, K. S., Glinka, M., Mutreja, I., Kim, Y.-H., Dawson, J. I., Woodfield, T. B. F., & Oreffo, R. O. C. (2019). Osteogenic and angiogenic tissue formation in high fidelity nanocomposite Laponite-gelatin bioinks. *Biofabrication*, 11(3), 035027. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ab19fd>
- Clark, D., Rajendran, Y., Paydar, S., Ho, S., Cox, D., Ryder, M., Dollard, J., & Kao, R. T. (2018). Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology*, 89(4), 379–387. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0466>
- da Silva, L. M. P., Sávio, D. de S. F., de Ávila, F. C., Vicente, R. M., Reis, G. G. D., Denardi, R. J., da Costa, N. M. M., Silva, P. H. F., Mourão, C. F. de A. B., Miron, R. J., & Messoria, M. R. (2022). Comparison of the effects of platelet concentrates produced by high and low-speed centrifugation protocols on the healing of critical-size defects in rat calvaria: a microtomographic and histomorphometric study. *Platelets*, 33(8), 1175–1184. <https://doi.org/10.1080/09537104.2022.2071851>
- Dahlback B. (2000). Blood coagulation. *Lancet* 2000;355(9215):1627-32. *L'immunopathologie Pour Le Praticien* 04/08 .
- Davisson Alves Pereira 1, P. G. J. M. 1, N. R. P. 1, G. L. de R. B. 2, P. B. F. S. 1, G. J. P. L. de O. 3. (2023). Advanced platelet-rich-fibrin (A-PRF +) has no additional effect on the healing of post-extraction sockets of upper third molars. A split mouth randomized clinical trial. *Oral Maxillofac Surg.*, 411–419.
- de Revel, T., & Doghmi, K. (2004). Physiologie de l'hémostase. *EMC - Dentisterie*, 1(1), 71–81. <https://doi.org/10.1016/j.emcden.2003.05.001>

- de Vries, P. L. M., Deneux-Tharaux, C., Caram-Deelder, C., Goffinet, F., Henriquez, D. D. C. A., Seco, A., van der Bom, J. G., & van den Akker, T. (2024). Severe postpartum hemorrhage and the risk of adverse maternal outcome: A comparative analysis of two population-based studies in France and the Netherlands. *Preventive Medicine Reports*, 40, 102665. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2024.102665>
- Di Summa, F., Kargarpour, Z., Nasirzade, J., Stähli, A., Mitulović, G., Panić-Janković, T., Koller, V., Kaltenbach, C., Müller, H., Panahipour, L., Gruber, R., & Strauss, F.-J. (2020). TGFβ activity released from platelet-rich fibrin adsorbs to titanium surface and collagen membranes. *Scientific Reports*, 10(1), 10203. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67167-3>
- Dohan D, D. P. D. P. G. (2010). Choukroun's platelet-rich fibrin stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way. *Archives of Oral Biology*.
- Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (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), e37–e44. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.008>
- Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006b). 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), e37–e44. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.008>
- Dohan DM, C. J. D. A. D. S. D. J. M. J. G. B. (2004). Platelet-Rich Fibrin (PRF): a new healing biomaterial. . . *Part II: Platelets and Cytokines. Implantodontie*. .
- Dohan Ehrenfest, D. M., de Peppo, G. M., Doglioli, P., & Sammartino, G. (2009). Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*, 27(1), 63–69. <https://doi.org/10.1080/08977190802636713>
- Dohan Ehrenfest, D. M., Del Corso, M., Diss, A., Mouhyi, J., & Charrier, J. (2010). Three-Dimensional Architecture and Cell Composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin Clot and Membrane. *Journal of Periodontology*, 81(4), 546–555. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090531>

- Dohan Ehrenfest, D. M., Pinto, N. R., Pereda, A., Jiménez, P., Corso, M. Del, Kang, B.-S., Nally, M., Lanata, N., Wang, H.-L., & Quirynen, M. (2018a). The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*, 29(2), 171–184. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293812>
- Dohan Ehrenfest, D. M., Pinto, N. R., Pereda, A., Jiménez, P., Corso, M. Del, Kang, B.-S., Nally, M., Lanata, N., Wang, H.-L., & Quirynen, M. (2018b). The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*, 29(2), 171–184. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293812>
- Dohan, S., Dohan, A., Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M.-O., & Dohan, D. (2005). De l’usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique. *EMC - Odontologie*, 1(2), 141–180. <https://doi.org/10.1016/j.emcodo.2005.04.001>
- El Bagdadi, K., Kubesch, A., Yu, X., Al-Maawi, S., Orlowska, A., Dias, A., Booms, P., Dohle, E., Sader, R., Kirkpatrick, C. J., Choukroun, J., & Ghanaati, S. (2019). Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept). *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 45(3), 467–479. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0785-7>
- Elgendy, E., & Abo Shady, T. (2015). Clinical and radiographic evaluation of nanocrystalline hydroxyapatite with or without platelet-rich fibrin membrane in the treatment of periodontal intrabony defects. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(1), 61. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.148639>
- Engler-Pinto, A., Siéssere, S., Calefi, A., Oliveira, L., Ervolino, E., de Souza, S., Furlaneto, F., & Messori, M. R. (2019). Effects of leukocyte- and platelet-rich fibrin associated or not with bovine bone graft on the healing of bone defects in rats with osteoporosis induced by ovariectomy. *Clinical Oral Implants Research*, 30(10), 962–976. <https://doi.org/10.1111/clr.13503>
- Eren, G., & Atilla, G. (2014). Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*,

- 18(8), 1941–1948. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1170-5>
- Faour, N. H., Dayoub, S., & Hajeer, M. Y. (2022). Evaluation of the Hyaluronic Acid Versus the Injectable Platelet-Rich Fibrin in the Management of the Thin Gingival Phenotype: A Split-Mouth Randomized Controlled Clinical Trial. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.25104>
- Farshidfar, N., Jafarpour, D., Firoozi, P., Sahmeddini, S., Hamedani, S., de Souza, R. F., & Tayebi, L. (2022). The application of injectable platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: A systematic scoping review of In vitro and In vivo studies. *Japanese Dental Science Review*, 58, 89–123. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2022.02.003>
- Femminella, B., Iaconi, M. C., Di Tullio, M., Romano, L., Sinjari, B., D’Arcangelo, C., De Ninis, P., & Paolantonio, M. (2016). Clinical Comparison of Platelet-Rich Fibrin and a Gelatin Sponge in the Management of Palatal Wounds After Epithelialized Free Gingival Graft Harvest: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 87(2), 103–113. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150198>
- Ferreira Sávio, D. de S., Silva, L. M. P. da, Reis, G. G. D., Denardi, R. J., Costa, N. M. M. da, Chaves Furlaneto, F. A., Souza, S. L. S. de, Mourão, C. F. de A. B., Miron, R. J., Okamoto, R., & Messoria, M. R. (2023a). Effects of platelet-rich fibrin produced by three centrifugation protocols on bone neoformation in defects created in rat calvaria. *Platelets*, 34(1). <https://doi.org/10.1080/09537104.2023.2228417>
- Ferreira Sávio, D. de S., Silva, L. M. P. da, Reis, G. G. D., Denardi, R. J., Costa, N. M. M. da, Chaves Furlaneto, F. A., Souza, S. L. S. de, Mourão, C. F. de A. B., Miron, R. J., Okamoto, R., & Messoria, M. R. (2023b). Effects of platelet-rich fibrin produced by three centrifugation protocols on bone neoformation in defects created in rat calvaria. *Platelets*, 34(1). <https://doi.org/10.1080/09537104.2023.2228417>
- Forabosco A, G. E. S. S. G. G. F. E. C. U. (2018). Concentrated Growth Factors in Maxillary Sinus Floor Augmentation: A Preliminary Clinical Comparative Evaluation. *Int J Growth Factors Stem Cells Dent*, 1, 2–7.
- Fujioka-Kobayashi, M., Miron, R. J., Hernandez, M., Kandalam, U., Zhang, Y., & Choukroun, J. (2017). Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *Journal of Periodontology*, 88(1), 112–121. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160443>
- Galav, S., Chandrashekar, K., Mishra, R., Tripathi, V., Agarwal, R., & Galav, A. (2016).

- Comparative evaluation of platelet-rich fibrin and autogenous bone graft for the treatment of infrabony defects in chronic periodontitis: Clinical, radiological, and surgical reentry. *Indian Journal of Dental Research*, 27(5), 502. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.195634>
- Gassling, V., Douglas, T., Warnke, P. H., Açil, Y., Wiltfang, J., & Becker, S. T. (2010). Platelet-rich fibrin membranes as scaffolds for periosteal tissue engineering. *Clinical Oral Implants Research*, 21(5), 543–549. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01900.x>
- Ghanaati, S., Booms, P., Orlowska, A., Kubesch, A., Lorenz, J., Rutkowski, J., Landes, C., Sader, R., Kirkpatrick, C., & Choukroun, J. (2014a). Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell-Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. *Journal of Oral Implantology*, 40(6), 679–689. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-14-00138>
- Ghanaati, S., Booms, P., Orlowska, A., Kubesch, A., Lorenz, J., Rutkowski, J., Landes, C., Sader, R., Kirkpatrick, C., & Choukroun, J. (2014b). Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell-Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. *Journal of Oral Implantology*, 40(6), 679–689. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-14-00138>
- Ghanaati, S., Booms, P., Orlowska, A., Kubesch, A., Lorenz, J., Rutkowski, J., Landes, C., Sader, R., Kirkpatrick, C., & Choukroun, J. (2014c). Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell-Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. *Journal of Oral Implantology*, 40(6), 679–689. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-14-00138>
- Ghanaati, S., Herrera-Vizcaino, C., Al-Maawi, S., Lorenz, J., Miron, R. J., Nelson, K., Schwarz, F., Choukroun, J., & Sader, R. (2018). Fifteen Years of Platelet Rich Fibrin in Dentistry and Oromaxillofacial Surgery: How High is the Level of Scientific Evidence? *Journal of Oral Implantology*, 44(6), 471–492. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-17-00179>
- Giannini S, C. A. B. L. R. C. D. C. C. F. F. G. (2015). Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*.
- Giannini, S., Cielo, A., Bonanome, L., Rastelli, C., Derla, C., Corpaci, F., & Falisi, G. (2015). Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three

- similar but different protocols. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(6), 927–930.
- Graziani, F., & Tsakos, G. (2020). Patient-based outcomes and quality of life. *Periodontology 2000*, 83(1), 277–294. <https://doi.org/10.1111/prd.12305>
- Guo, Y., Cui, W., Pei, Y., & Xu, D. (2019). Platelets promote invasion and induce epithelial to mesenchymal transition in ovarian cancer cells by TGF- β signaling pathway. *Gynecologic Oncology*, 153(3), 639–650. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.02.026>
- Gupta, S., Jain, A., Gupta, M., Gupta, J., Kansal, S., Bhansali, A., Garg, S., Singla, M., Gupta, A., & Gauba, K. (2023). Influence of periodontitis and diabetes on structure and cytokine content of <scp>platelet-rich</scp> fibrin. *Oral Diseases*, 29(8), 3620–3629. <https://doi.org/10.1111/odi.14275>
- Hannen EJM, R. D. (2004). La quantification de l'angiogenèse par rapport à des métastases dans le cancer par voie orale: un examen. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004.
- Hauser, F., Gaydarov, N., Badoud, I., Vazquez, L., Bernard, J.-P., & Ammann, P. (2013). Clinical and Histological Evaluation of Postextraction Platelet-rich Fibrin Socket Filling. *Implant Dentistry*, 22(3), 295–303. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3182906eb3>
- Inchingolo, F., Hazballa, D., Inchingolo, A. D., Malcangi, G., Marinelli, G., Mancini, A., Maggiore, M. E., Bordea, I. R., Scarano, A., Farronato, M., Tartaglia, G. M., Lorusso, F., Inchingolo, A. M., & Dipalma, G. (2022). Innovative Concepts and Recent Breakthrough for Engineered Graft and Constructs for Bone Regeneration: A Literature Systematic Review. *Materials*, 15(3), 1120. <https://doi.org/10.3390/ma15031120>
- Jafar, H., Hasan, M., Al-Hattab, D., Saleh, M., Ameereh, L. A., Khraisha, S., Younes, N., & Awidi, A. (2020). Platelet lysate promotes the healing of long-standing diabetic foot ulcers: A report of two cases and in vitro study. *Heliyon*, 6(5), e03929. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03929>
- Jankovic, S., Aleksic, Z., Klokkevold, P., Lekovic, V., Dimitrijevic, B., Kenney, E. B., & Camargo, P. (2012). Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *The International Journal of*

Periodontics & Restorative Dentistry, 32(2), e41-50.

- Karagah, A., Tabrizi, R., Mohammadhosseinzade, P., Mirzadeh, M., Tofangchiha, M., Lajolo, C., & Patini, R. (2022). Effect of Sinus Floor Augmentation with Platelet-Rich Fibrin Versus Allogeneic Bone Graft on Stability of One-Stage Dental Implants: A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(15), 9569. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159569>
- Kawase, T., Kamiya, M., Kobayashi, M., Tanaka, T., Okuda, K., Wolff, L. F., & Yoshie, H. (2015). The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 103(4), 825–831. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33262>
- Kempraj, J., Sundaram, S. S., Doss, G. P. T., Nakeeran, K. P., & Raja, V. B. K. K. (2020). Maxillary Sinus Augmentation Using Xenograft and Choukroun's Platelet-Rich Fibrin as Grafting Material: A Radiological Study. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 19(2), 263–268. <https://doi.org/10.1007/s12663-019-01197-x>
- Kim WY, K. W. (2006). Molecular pathways in renal cell carcinoma—rationale for targeted treatment. . *Semin Oncol*.
- Kobayashi, E., Flückiger, L., Fujioka-Kobayashi, M., Sawada, K., Sculean, A., Schaller, B., & Miron, R. J. (2016). Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical Oral Investigations*, 20(9), 2353–2360. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1719-1>
- Kuka, S., Ipci, S. D., Cakar, G., & Yılmaz, S. (2018). Clinical evaluation of coronally advanced flap with or without platelet-rich fibrin for the treatment of multiple gingival recessions. *Clinical Oral Investigations*, 22(3), 1551–1558. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2225-9>
- Kumar, A., Bains, V., Jhingran, R., Srivastava, R., Madan, R., & Rizvi, I. (2017). Patient-centered microsurgical management of gingival recession using coronally advanced flap with either platelet-rich fibrin or connective tissue graft: A comparative analysis. *Contemporary Clinical Dentistry*, 8(2), 293. https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_70_17
- Kurago, Z. B. (2016). Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 122(1), 72–80.

- <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.03.011>
- Lalla, R. V., Saunders, D. P., & Peterson, D. E. (2014). Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dental Clinics of North America*, 58(2), 341–349. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.005>
- Lekovic, V., Milinkovic, I., Aleksic, Z., Jankovic, S., Stankovic, P., Kenney, E. B., & Camargo, P. M. (2012). Platelet-rich fibrin and bovine porous bone mineral vs. platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony periodontal defects. *Journal of Periodontal Research*, 47(4), 409–417. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01446.x>
- Louis, J. P., Crena, J. M., Prakash, P. S. G., Subramanian, S., Victor, D. J., Madapusi Balaji, T., Zidane, B., Al-Ahmari, M. M. M., H. Albar, N., Musleh alahmari, M. musa, F. Halawani, I., Alzahrani, K. J., F. Halawani, A., & Patil, S. (2023a). Evaluating the Efficacy of Platelet-Rich Fibrin Matrix versus Subepithelial Connective Tissue Grafts in Dental Root Coverage: A Comparative Study Using Modified Ruben's Technique. *Medical Science Monitor*, 29. <https://doi.org/10.12659/MSM.941473>
- Louis, J. P., Crena, J. M., Prakash, P. S. G., Subramanian, S., Victor, D. J., Madapusi Balaji, T., Zidane, B., Al-Ahmari, M. M. M., H. Albar, N., Musleh alahmari, M. musa, F. Halawani, I., Alzahrani, K. J., F. Halawani, A., & Patil, S. (2023b). Evaluating the Efficacy of Platelet-Rich Fibrin Matrix versus Subepithelial Connective Tissue Grafts in Dental Root Coverage: A Comparative Study Using Modified Ruben's Technique. *Medical Science Monitor*, 29. <https://doi.org/10.12659/MSM.941473>
- Malcangi, G., Patano, A., Palmieri, G., Di Pede, C., Latini, G., Inchingolo, A. D., Hazballa, D., de Ruvo, E., Garofoli, G., Inchingolo, F., Dipalma, G., Minetti, E., & Inchingolo, A. M. (2023). Maxillary Sinus Augmentation Using Autologous Platelet Concentrates (Platelet-Rich Plasma, Platelet-Rich Fibrin, and Concentrated Growth Factor) Combined with Bone Graft: A Systematic Review. *Cells*, 12(13), 1797. <https://doi.org/10.3390/cells12131797>
- Mallappa, J., Vasanth, D., Gowda, T., Shah, R., Gayathri, G., & Mehta, D. (2022). Clinicoradiographic evaluation of advanced-platelet rich fibrin block (A PRF + i PRF + nanohydroxyapatite) compared to nanohydroxyapatite alone in the management of periodontal intrabony defects. *Journal of Indian Society of*

- Periodontology*, 26(4), 359. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_882_20
- Mancini, L., Tarallo, F., Quinzi, V., Fratini, A., Mummolo, S., & Marchetti, E. (2021). Platelet-Rich Fibrin in Single and Multiple Coronally Advanced Flap for Type 1 Recession: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina*, 57(2), 144. <https://doi.org/10.3390/medicina57020144>
- Marc Quirynen / Nelson R. Pinto. (2022). Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin in Oral Regenerative Procedures. *Evidence-Based Clinical Guidelines 1st Edition 2022*.
- Mardas, N., Trullenque-Eriksson, A., MacBeth, N., Petrie, A., & Donos, N. (2015). Does ridge preservation following tooth extraction improve implant treatment outcomes: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 26(S11), 180–201. <https://doi.org/10.1111/clr.12639>
- Masuki, H., Okudera, T., Watanebe, T., Suzuki, M., Nishiyama, K., Okudera, H., Nakata, K., Uematsu, K., Su, C.-Y., & Kawase, T. (2016). Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *International Journal of Implant Dentistry*, 2(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40729-016-0052-4>
- Mathur, A., Bains, V. K., Gupta, V., Jhingran, R., & Singh, G. P. (2015). Evaluation of intrabony defects treated with platelet-rich fibrin or autogenous bone graft: A comparative analysis. *European Journal of Dentistry*, 09(01), 100–108. <https://doi.org/10.4103/1305-7456.149653>
- Merli, M., Moscatelli, M., Merli, M., Mariotti, G., Pagliaro, U., & Nieri, M. (2022). Lateral Sinus Floor Elevation in the Severely Atrophied Maxilla: Concentrated Growth Factors Versus Bone Substitutes. A Controlled Clinical Trial. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 42(1), 65–72. <https://doi.org/10.11607/prd.5509>
- Miron, R. J., Chai, J., Zheng, S., Feng, M., Sculean, A., & Zhang, Y. (2019). A novel method for evaluating and quantifying cell types in platelet rich fibrin and an introduction to horizontal centrifugation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 107(10), 2257–2271. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36734>
- Miron, R. J., Fujioka-Kobayashi, M., Hernandez, M., Kandalam, U., Zhang, Y., Ghanaati, S., & Choukroun, J. (2017a). Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clinical Oral Investigations*, 21(8), 2619–2627.

- <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2063-9>
- Miron, R. J., Fujioka-Kobayashi, M., Hernandez, M., Kandalam, U., Zhang, Y., Ghanaati, S., & Choukroun, J. (2017b). Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clinical Oral Investigations*, 21(8), 2619–2627. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2063-9>
- Miron, R. J., Moraschini, V., Del Fabbro, M., Piattelli, A., Fujioka-Kobayashi, M., Zhang, Y., Saulacic, N., Schaller, B., Kawase, T., Cosgarea, R., Jepsen, S., Tuttle, D., Bishara, M., Canullo, L., Eliezer, M., Stavropoulos, A., Shirakata, Y., Stähli, A., Gruber, R., ... Sculean, A. (2020). Use of platelet-rich fibrin for the treatment of gingival recessions: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 24(8), 2543–2557. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03400-7>
- Miron, R. J., Xu, H., Chai, J., Wang, J., Zheng, S., Feng, M., Zhang, X., Wei, Y., Chen, Y., Mourão, C. F. de A. B., Sculean, A., & Zhang, Y. (2020). Comparison of platelet-rich fibrin (PRF) produced using 3 commercially available centrifuges at both high (~700 g) and low (~200 g) relative centrifugation forces. *Clinical Oral Investigations*, 24(3), 1171–1182. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02981-2>
- Misiura, M., Guszczyn, T., Oscilowska, I., Baszanowska, W., Palka, J., & Milyk, W. (2021). Platelet-Rich Plasma Promotes the Proliferation of Human Keratinocytes via a Progression of the Cell Cycle. A Role of Prolidase. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 936. <https://doi.org/10.3390/ijms22020936>
- Moraschini, V., Calasans-Maia, M. D., Dias, A. T., de Carvalho Formiga, M., Sartoretto, S. C., Sculean, A., & Shibli, J. A. (2020). Effectiveness of connective tissue graft substitutes for the treatment of gingival recessions compared with coronally advanced flap: a network meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 24(10), 3395–3406. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03547-3>
- Mourão, C. F. de A. B., Valiense, H., Melo, E. R., Mourão, N. B. M. F., & Maia, M. D.-C. (2015). Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 42(6), 421–423. <https://doi.org/10.1590/0100-69912015006013>
- Mulinari-Santos, G., Santos, J. S. dos, Palin, L. P., Silva, A. C. E. da, Antoniali, C., Faverani, L. P., & Okamoto, R. (2019). Losartan improves alveolar bone dynamics in normotensive rats but not in hypertensive rats. *Journal of Applied Oral Science*, 27. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0574>

- Naeimi Darestani, M., Asl Roosta, H., Mosaddad, S. A., & Yaghoubi, S. (2023). The effect of leukocyte- and platelet-rich fibrin on the bone loss and primary stability of implants placed in posterior maxilla: a randomized clinical trial. *International Journal of Implant Dentistry*, 9(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s40729-023-00487-x>
- Nasirzade, J., Kargarpour, Z., Hasannia, S., Strauss, F. J., & Gruber, R. (2020). Platelet-rich fibrin elicits an anti-inflammatory response in macrophages in vitro. *Journal of Periodontology*, 91(2), 244–252. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0216>
- Ni, J., Zhong, Z., Wu, Y., Shu, R., Wu, Y., & Li, C. (2021). Hyaluronic acid vs. physiological saline for enlarging deficient gingival papillae: a randomized controlled clinical trial and an in vitro study. *Annals of Translational Medicine*, 9(9), 759–759. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7599>
- Öncü, E., & Alaaddinoğlu, E. (2015). The Effect of Platelet-Rich Fibrin on Implant Stability. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 30(3), 578–582. <https://doi.org/10.11607/jomi.3897>
- Öncü, E., & Erbeyoğlu, A. (2019). Enhancement of Immediate Implant Stability and Recovery Using Platelet-Rich Fibrin. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 39(2), e58–e63. <https://doi.org/10.11607/prd.2505>
- Ozcan Bulut, S., Ilhan, D., Karabulut, E., Caglayan, F., & Keceli, H. G. (2022). Efficacy of platelet-rich fibrin and connective tissue graft in papilla reconstruction. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 34(7), 1096–1104. <https://doi.org/10.1111/jerd.12937>
- Ozcan, M., Ucak, O., Alkaya, B., Keceli, S., Seydaoglu, G., & Haytac, M. (2017). Effects of Platelet-Rich Fibrin on Palatal Wound Healing After Free Gingival Graft Harvesting: A Comparative Randomized Controlled Clinical Trial. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 37(5), e270–e278. <https://doi.org/10.11607/prd.3226>
- Padrón-Molina, O. J., Parise-Vasco, J. M., Zambrano-Achig, P. E., & Montesinos-Guevara, C. (2023). Effectiveness of the use of platelet-rich fibrin associated with open flap debridement compared to open flap debridement alone for the treatment of periodontal intrabony defects: Overview of systematic reviews. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 27(3), 262–272. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_300_22
- Panahipour, L., Croci, R., Guarnieri, S., & Gruber, R. (2023). PRF Lysates Enhance the Proliferation and Migration of Oral Squamous Carcinoma Cell Lines. *Dentistry*

- Journal*, 11(10), 242. <https://doi.org/10.3390/dj11100242>
- Park, S.-Y., Lee, S. K., Lim, M., Kim, B., Hwang, B.-O., Cho, E. S., Zhang, X., Chun, K.-S., Chung, W.-Y., & Song, N.-Y. (2022). Direct Contact with Platelets Induces Podoplanin Expression and Invasion in Human Oral Squamous Cell Carcinoma Cells. *Biomolecules & Therapeutics*, 30(3), 284–290. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2021.167>
- Paśnik-Chwalik, B., & Konopka, T. (2020a). Impact of periodontitis on the Oral Health Impact Profile: A systematic review and meta-analysis. *Dental and Medical Problems*, 57(4), 423–431. <https://doi.org/10.17219/dmp/125028>
- Paśnik-Chwalik, B., & Konopka, T. (2020b). Impact of periodontitis on the Oral Health Impact Profile: A systematic review and meta-analysis. *Dental and Medical Problems*, 57(4), 423–431. <https://doi.org/10.17219/dmp/125028>
- Patel, M., Guni, A., Nibali, L., & Garcia-Sanchez, R. (2024). Interdental papilla reconstruction: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 28(1), 101. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05409-0>
- Paulmann, A., Strauss, S., Limbourg, A., & Vogt, P. M. (2022). Platelet-derived concentrates influence human keratinocyte proliferation *in vitro* and induce wound healing in a prospective case series of chronic wounds of different entities *in vivo*. *Innovative Surgical Sciences*, 7(2), 45–58. <https://doi.org/10.1515/iss-2022-0011>
- Pavlovic, V., Ciric, M., Jovanovic, V., Trandafilovic, M., & Stojanovic, P. (2021). Platelet-rich fibrin: Basics of biological actions and protocol modifications. *Open Medicine*, 16(1), 446–454. <https://doi.org/10.1515/med-2021-0259>
- Pazmiño, V. F. C., Rodas, M. A. R., Cáceres, C. D. B., Duarte, G. G. R., Azuaga, M. V. C., de Paula, B. L., Caliente, E. A., Soares, S., & Silveira, E. M. V. (2017). Clinical Comparison of the Subepithelial Connective Tissue versus Platelet-Rich Fibrin for the Multiple Gingival Recession Coverage on Anterior Teeth Using the Tunneling Technique. *Case Reports in Dentistry*, 2017, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2017/4949710>
- Pichotano, E. C., de Molon, R. S., de Souza, R. V., Austin, R. S., Marcantonio, E., & Zandim-Barcelos, D. L. (2019). Evaluation of L-PRF combined with deproteinized bovine bone mineral for early implant placement after maxillary sinus augmentation: A randomized clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21(2),

- 253–262. <https://doi.org/10.1111/cid.12713>
- Pierce, G. F., Mustoe, T. A., Altrick, B. W., Deuel, T. F., & Thomason, A. (1991). Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *Journal of Cellular Biochemistry*, 45(4), 319–326. <https://doi.org/10.1002/jcb.240450403>
- Pitzurra, L., Jansen, I. D. C., de Vries, T. J., Hoogenkamp, M. A., & Loos, B. G. (2020). Effects of L-PRF and A-PRF+ on periodontal fibroblasts in in vitro wound healing experiments. *Journal of Periodontal Research*, 55(2), 287–295. <https://doi.org/10.1111/jre.12714>
- Rodas, M. A. R., Paula, B. L. de, Pazmiño, V. F. C., Lot Vieira, F. F. dos S., Junior, J. F. S., & Silveira, E. M. V. (2020). Platelet-Rich Fibrin in Coverage of Gingival Recession: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Dentistry*, 14(02), 315–326. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701907>
- Rodella, L. F., Favero, G., Boninsegna, R., Buffoli, B., Labanca, M., Scari, G., Sacco, L., Batani, T., & Rezzani, R. (2011). Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microscopy Research and Technique*, 74(8), 772–777. <https://doi.org/10.1002/jemt.20968>
- SEZGIN, Y., URAZ, A., TANER, I. L., & ÇULHAOĞLU, R. (2017). Effects of platelet-rich fibrin on healing of intra-bony defects treated with anorganic bovine bone mineral. *Brazilian Oral Research*, 31(0). <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0015>
- Shah, M., Patel, J., Dave, D., & Shah, S. (2015). Comparative evaluation of platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft in periodontal infrabony defects: A randomized controlled clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(1), 56. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.145803>
- Sharma, V., Kumar, A., Puri, K., Bansal, M., & Khatri, M. (2019). Application of platelet-rich fibrin membrane and collagen dressing as palatal bandage for wound healing: A randomized clinical control trial. *Indian Journal of Dental Research*, 30(6), 881. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_370_17
- Sisti, A., Canullo, L., Mottola, M. P., Covani, U., Barone, A., & Botticelli, D. (2012). Clinical evaluation of a ridge augmentation procedure for the severely resorbed alveolar socket: multicenter randomized controlled trial, preliminary results. *Clinical Oral Implants Research*, 23(5), 526–535. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02386.x>

- Sundaram, G. M., Quah, S., & Sampath, P. (2018). Cancer: the dark side of wound healing. *The FEBS Journal*, 285(24), 4516–4534. <https://doi.org/10.1111/febs.14586>
- Sunitha Raja, V., & Munirathnam Naidu, E. (2008). Platelet-rich fibrin: Evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian Journal of Dental Research*, 19(1), 42. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.38931>
- Tsai CH, S. S. Z. JH. (2009). Platelet-rich fibrin modulates cell proliferation of human periodontally related cells in vitro. *J Dent Sci*.
- Tsujino, T., Takahashi, A., Yamaguchi, S., Watanabe, T., Isobe, K., Kitamura, Y., Tanaka, T., Nakata, K., & Kawase, T. (2019). Evidence for Contamination of Silica Microparticles in Advanced Platelet-Rich Fibrin Matrices Prepared Using Silica-Coated Plastic Tubes. *Biomedicines*, 7(2), 45. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7020045>
- Tunalı, M., Özdemir, H., Küçükodacı, Z., Akman, S., & Fıratlı, E. (2013). In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(5), 438–443. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2012.08.003>
- Turner, P. A., Thiele, J. S., & Stegemann, J. P. (2017). Growth factor sequestration and enzyme-mediated release from genipin-crosslinked gelatin microspheres. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 28(16), 1826–1846. <https://doi.org/10.1080/09205063.2017.1354672>
- Ucer, C., & Khan, R. S. (2023). Extraction Socket Augmentation with Autologous Platelet-Rich Fibrin (PRF): The Rationale for Socket Augmentation. *Dentistry Journal*, 11(8), 196. <https://doi.org/10.3390/dj11080196>
- Uppada, U. K., Kalakonda, B., Koppolu, P., varma, N., Palakurthy, K., Manchikanti, V., Prasad, S., Samar, S., & Swapna, L. A. (2017). Combination of hydroxyapatite, platelet rich fibrin and amnion membrane as a novel therapeutic option in regenerative periapical endodontic surgery: Case series. *International Journal of Surgery Case Reports*, 37, 139–144. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.06.009>
- Ustaoglu, G., Ercan, E., & Tunalı, M. (2016). The role of titanium-prepared platelet-rich fibrin in palatal mucosal wound healing and histoconduction. *Acta Odontologica Scandinavica*, 74(7), 558–564. <https://doi.org/10.1080/00016357.2016.1219045>

- Ustaoglu, G., Göller Bulut, D., Gümüş, K. Ç., & Ankarali, H. (2019). Evaluation of the effects of different forms of periodontal diseases on quality of life with OHIP-14 and SF-36 questionnaires: A cross-sectional study. *International Journal of Dental Hygiene*, 17(4), 343–349. <https://doi.org/10.1111/idh.12409>
- Valentini, P., Calciolari, E., Monlezun, S., Akcalı, A., Donos, N., & Quirynen, M. (2024). <sc>APCs</sc> in sinus floor augmentation. *Periodontology 2000*. <https://doi.org/10.1111/prd.12554>
- Villa, A., & Sonis, S. (2018). Oral leukoplakia remains a challenging condition. *Oral Diseases*, 24(1–2), 179–183. <https://doi.org/10.1111/odi.12781>
- Watanabe, T., Isobe, K., Suzuki, T., Kawabata, H., Nakamura, M., Tsukioka, T., Okudera, T., Okudera, H., Uematsu, K., Okuda, K., Nakata, K., & Kawase, T. (2017). An Evaluation of the Accuracy of the Subtraction Method Used for Determining Platelet Counts in Advanced Platelet-Rich Fibrin and Concentrated Growth Factor Preparations. *Dentistry Journal*, 5(1), 7. <https://doi.org/10.3390/dj5010007>
- Whitman, D. H., Berry, R. L., & Green, D. M. (1997). Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55(11), 1294–1299. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(97\)90187-7](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(97)90187-7)
- Wyrebek, B., Górski, B., & Górska, R. (2018). Patient morbidity at the palatal donor site depending on gingival graft dimension. *Dental and Medical Problems*, 55(2), 153–159. <https://doi.org/10.17219/dmp/91406>
- Xu, Z., Yin, W., Zhang, Y., Qi, X., Chen, Y., Xie, X., & Zhang, C. (2017). Comparative evaluation of leukocyte- and platelet-rich plasma and pure platelet-rich plasma for cartilage regeneration. *Scientific Reports*, 7(1), 43301. <https://doi.org/10.1038/srep43301>
- Yajamanya, S., Chatterjee, A., Hussain, A., Coutinho, A., Das, S., & Subbaiah, S. (2017). Bioactive glass versus autologous platelet-rich fibrin for treating periodontal intrabony defects: A comparative clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 21(1), 32. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.201628>
- Yamashita Y, C. K. K. S. K. S. (2016). Stability of platelet-rich fibrin in vivo: histological study in rats. . *Oral Tissue Eng* , 14, 83–90.
- Zhang, J., Yin, C., Zhao, Q., Zhao, Z., Wang, J., Miron, R. J., & Zhang, Y. (2020). Anti-

- inflammation effects of injectable platelet-rich fibrin via macrophages and dendritic cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 108(1), 61–68.
<https://doi.org/10.1002/jbm.a.36792>
- Zhang, L., & Ai, H. (2019). Concentrated growth factor promotes proliferation, osteogenic differentiation, and angiogenic potential of rabbit periosteum-derived cells in vitro. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 14(1), 146.
<https://doi.org/10.1186/s13018-019-1164-3>
- Zhang, X., Battig, M. R., Chen, N., Gaddes, E. R., Duncan, K. L., & Wang, Y. (2016). Chimeric Aptamer–Gelatin Hydrogels as an Extracellular Matrix Mimic for Loading Cells and Growth Factors. *Biomacromolecules*, 17(3), 778–787.
<https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5b01511>