

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O INTERESSE DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS NA MEDICINA DENTÁRIA

Trabalho submetido por
Capucine Annie Camille DRIEUX
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

julho de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O INTERESSE DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS NA MEDICINA DENTÁRIA

Trabalho submetido por
Capucine Annie Camille DRIEUX
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Nuno Filipe Dourado Laranjeira

julho de 2023

Depuis que tu as rejoint les étoiles,
le ciel ne s'arrête jamais de briller.

Tu me manques

AGRADECIMENTOS

Deixo os meus agradecimentos à Prof. Doutor Nuno Laranjeira pela ajuda, orientação e disponibilidade do início até o fim deste projeto de tese.

Agradeço o Instituto Universitário Egas Moniz que me permitiu realizar o meu sonho de entrar no mestrado integrado de Medicina Dentaria e ser dentista.

Aos meus pais, que sempre me apoiaram ao longo dos anos, nos bons e maus momentos. O vosso amor, apoio e sacrifícios tornaram possível a realização dos meus sonhos, e por isso nunca poderei estar suficientemente grata.

Ao Paulo, meu grande pequeno irmão, meu inseparável para sempre, obrigada por estares sempre presente. Desejo-te todo o sucesso e felicidade nesta nova vida que se abre para ti em Montreal, estou muito orgulhosa de ti.

Aos meus avós, que continuarão sempre a ser, um modelo de vida e de amor incondicional.

Ao Cez, o meu amor e melhor amigo. Obrigada por todo o amor, apoio e paciência que me dás todos os dias. Sem ti, esta aventura não teria sido a mesma.

Ao Jou e ao Ray, as minhas parceiras de vida, obrigada por crescerem juntas, por aprenderem juntas e, acima de tudo, por viverem juntas. Obrigada por serem as minhas parceiras de clínica, as minhas companheiras de casa e, acima de tudo, as minhas melhores amigas. Obrigada pelas gargalhadas, pelas lembranças e por todo o amor.

A todas as pessoas com quem me cruzei nos últimos 5 anos, a todas as amigas que se tornaram fortes em poucos anos, a tudo o que vivemos juntos e a tudo o que ainda vamos viver.

À minha família, aos meus tios, tias, primos e primas e a todos os meus amigos em França, que sempre estiveram presentes apesar da distância e que não vejo a hora de voltar a ver.

RESUMO :

A evolução da medicina dentária ao longo dos anos levou ao desenvolvimento de novos protocolos de tratamento.

Desenvolvida no início dos anos 2000 após as colas de fibrina e o plasma rico em plaquetas (PRP), a fibrina rica em plaquetas (PRF) é baseada no uso do sangue autólogo do paciente, para obter um concentrado de plaquetas ricas em fatores de crescimento biocompatível.

As plaquetas são fragmentos sanguíneos essenciais para a coagulação, mas também desempenham um papel crucial na regeneração e cicatrização dos tecidos.

O uso da tecnologia da fibrina rica em plaquetas demonstrou ao longo dos anos, a sua capacidade de ser utilizada em uma ampla variedade de procedimentos dentários, devido às suas propriedades regenerativas, baixo custo, risco reduzido de contaminação e redução dos efeitos pós-operatórios. É principalmente utilizado para acelerar a cicatrização e a regeneração óssea e tecidual, especialmente em casos de implantologia, periodontia, cirurgia oral, bem como em casos de endodontia e patologia oral.

O objetivo deste trabalho é apresentar, em uma revisão narrativa, o interesse da fibrina rica em plaquetas nas diferentes especialidades da medicina dentária.

Uma pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane, Science Direct e Web of Science. Foram consideradas publicações científicas publicadas entre 2000 e o primeiro semestre de 2023.

Palavras-chave: Fibrina, implantologia, plaquetas, cicatrização, cirurgia

ABSTRACT :

The evolution of dentistry over the years has led to the development and implementation of new treatment protocols.

Developed in the early 2000s, following fibrin glues and platelet-rich plasma (PRP), the technology of platelet-rich fibrin (PRF) is based on the use of the patient's autologous blood to obtain a platelet concentrate rich in biocompatible growth factors.

Platelets are blood fragments essential for clotting but also play a crucial role in tissue regeneration and healing.

The use of Platelet-Rich Fibrin (PRF) technology has demonstrated its ability over the years to be used in a wide variety of dental procedures due to its regenerative properties, low cost, reduced risk of contamination, and minimizing post-operative effects. It is primarily used to accelerate tissue healing and regeneration, especially in cases of implantology, periodontics, oral surgery, as well as in cases of endodontics and oral pathology.

The purpose of this article is, in a narrative review, to present the interest of platelet-rich fibrin in various fields of dental medicine.

A literature search was conducted in databases including PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane, Science Direct, and Web of Science. Scientific publications published between 2000 and the first semester of 2023 were considered.

Keywords: Fibrin, implantology, platelet, cicatrization, surgery

RÉSUMÉ :

L'évolution de la dentisterie au fil des années a conduit à l'élaboration et à la mise en œuvre de nouveaux protocoles de traitement.

Développée au début des années 2000, à la suite des colles de fibrines et du plasma riche en plaquettes (PRP), la technologie de la fibrine riche en plaquettes (PRF) repose sur l'utilisation du sang autologue du patient pour obtenir un concentré plaquettaire riche en facteurs de croissance, biocompatible.

Les plaquettes sont des fragments sanguins essentielles à la coagulation, mais jouent également un rôle crucial dans la régénération et la cicatrisation des tissus.

L'utilisation de la technologie de la fibrine riche en plaquettes (PRF) a démontré tout au long des années, sa capacité à être utilisée dans une grande variété de procédures dentaires, en raison de ses propriétés régénératives, de son faible coût, du risque réduit de contamination, tout en limitant les effets post-opératoires. Il est principalement utilisé pour accélérer la cicatrisation et la régénération osseuse et tissulaire, notamment dans les cas d'implantologie, de parodontie, de chirurgie orale mais également dans des cas d'endodontie et de pathologie orale.

Le but de cet article est, dans une revue narrative, de présenter l'intérêt de la fibrine riche en plaquettes dans les différents domaines de médecine dentaire.

Une recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane, Science Direct, Web of Science. Les publications scientifiques publiées entre 2000 et le premier semestre de 2023 ont été prises en compte.

Mots clés: Fibrine, implantologie, cicatrisation, plaquette, chirurgie

ÍNDICE GERAL :

ÍNDICE DE FIGURAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS.....	13
I. Introdução.....	15
II. Desenvolvimento.....	16
1. A Fibrina rica em plaquetas	16
1.1. Definição	16
1.2. História: Dos selantes de fibrina aos concentrados de plaquetas.....	16
1.2.1. Selantes de fibrina	16
1.2.2. Terapia das plaquetas.....	17
1.2.2.1. Plasma Rico em plaquetas.....	17
1.2.2.2. Fibrina Rica em Plaquetas	19
1.3. As fases da hemostasia	19
1.3.1. Generalidades.....	19
1.3.1.1. Cicatrização	20
1.3.1.2. As diferentes camadas do vaso sanguíneo	20
1.3.2. As três fases da hemostasia	20
1.3.2.1. Hemóstase primária	21
1.3.2.1.1. Tempo vascular	21
1.3.2.1.2. Tempo plaquetário	21
1.3.2.2. Hemostasia secundária	23
1.3.2.3. Fibrinólise.....	24
1.4. O papel dos participantes da hemostasia	26
1.4.1. Fibrina.....	26
1.4.1.1. A molécula.....	26
1.4.1.2. Mecanismos bioquímicos da formação de gel de fibrina.....	27
1.4.2. Plaquetas	27
1.4.2.1. Composição das plaquetas.....	28
1.4.2.2. Ativação das plaquetas	29
1.4.3. Citocinas	29
1.4.3.1. Generalidades	29
1.4.3.2. Citocinas plaquetárias	29
1.4.3.2.1. TGF- β -1: Fator de crescimento transformante- β -1	30
1.4.3.2.2. PDGF: Fator de crescimento derivado das plaquetas.....	30
1.4.3.2.3. IGF: Fator de crescimento insulínico	30

1.4.3.2.4.	EGF: Fator de crescimento epitelial.....	30
1.4.3.2.5.	PD-ECGF: Fator de crescimento das células endoteliais derivado de plaquetas	31
1.4.3.2.6.	FGF: Fator de crescimento dos fibroblastos.....	31
1.4.3.3.	Citocinas leucócitos.....	31
1.4.3.3.1.	Citocinas de inflamação.....	31
•	IL-1 β : Interleucina 1 β	31
•	IL-6: Interleucina 6.....	32
•	TNF α : Fator de necrose tumoral α	32
1.4.3.3.2.	Citocinas de cicatrização	32
•	IL-4: Interleucina 4.....	32
•	VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular	33
1.5.	Protocolo clínico da preparação da fibrina rica em plaquetas.....	33
1.5.1.	Amostra	33
1.5.2.	Centrifugação	34
1.5.3.	Preparação	35
2.	Aplicações em medicina dentária.....	37
2.1.	Aplicação da fibrina rica em plaquetas em cirurgia.....	37
2.1.1.	Prevenção da alveolite.....	37
2.1.2.	Preenchimento do alvéolo pós-extração	38
2.1.3.	Cirurgia periapical	38
2.2.	Aplicação da fibrina rica em plaquetas em implantologia.....	41
2.2.1.	Elevação do seio maxilar.....	41
2.2.2.	Preservação alveolar pós-extração	45
2.2.3.	Implantação imediata pós-extração	45
2.2.4.	Tratamento da peri-implantite	46
2.3.	Aplicações da fibrina rica em plaquetas em periodontia	46
2.3.1.	Tratamento das lesões intraósseas.....	47
2.3.2.	Recessões periodontais	48
2.3.3.	Tratamento de defeitos de furca	50
2.3.4.	Reconstruções de papilas	52
2.3.5.	Lesões de endo-perio.....	52
2.4.	Aplicações da fibrina rica em plaquetas em endodontia.....	54
2.4.1.	Revascularização pulpar de dentes imaturos	54
2.4.2.	Revascularização pulpar de dentes maduros.....	54
2.5.	Aplicações da fibrina rica em plaquetas em patologia oral.....	55
III.	Conclusão	57

IV. Bibliografia 59

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: As três camadas distintas após as duas centrifugações. Imagens adaptadas de (Dohan et al., 2006).

Figura 2: Os sub-passos do tempo plaquetária com a adesão, ativação e agregação. Imagem adaptada de (de Gil, 2019).

Figura 3: Representação da molécula de fibrinogénio. Imagem adaptada de (S. Dohan et al, 2005).

Figura 4: As três camadas distintas com o coagulo de fibrina rica em plaquetas no meio do tubo. Imagem adaptada de (Dohan et al., 2006).

Figura 5: As etapas da preparação da membrana de fibrina rica em plaquetas. a) Centrifugadora, b) as três camadas apos a centrifugação, c) recuperação do coagulo de fibrina rica em plaquetas, d) transformação do coagulo em membrana. Imagens adaptadas de (Dohan et al., 2006).

Figura 6: Realização de uma cirurgia periapical, com a remoção de um quisto. a) Enucleação do quisto, b) Apicectomia, c) colocação de fibrina rica em plaquetas no sítio do quisto d) Recobrimento com uma membrana de colagénio. Imagens adaptadas de (Kulkarni et al., 2019).

Figura 7: Radiografias pré e pós-operatória da cirurgia apical apos enucleação e apicectomia. a) Radiografia pré-operatória com a lesão peri-apical, b) Radiografia pós-operatória após 1 ano. Radiografias adaptadas de (Kulkarni et al., 2019).

Figura 8: Radiografias durante o tratamento da lesão apical com cristais de hidroxiapatita e fibrina rica em plaquetas. a) Radiografia intraoral pré-operatória, b) Controlo aos 3 meses, c) Controlo aos 6 meses, d) Controlo após 1 ano (e) Controlo após 2 anos. Radiografias adaptadas de (Shivashankar et al., 2013)

Figura 9 : Criação de uma janela óssea na parede lateral do seio maxilar. Imagem adaptada de (Lundgren et al., 2004).

Figura 10: Protocolo d'elevação do seio maxilar com uma membrana de colagénio, a) Preparação da membrana de Schneider, b) Enxerto, c) Revestimento da osteotomia lateral por uma membrana de colagénio, d) Sutura. Imagens adaptadas de (Gassling et al., 2013).

Figura 11: Protocolo d'elevação do seio maxilar com uma membrana de fibrina rica em plaquetas, a) Preparação da membrana de Schneider, b) Enxerto, c) Revestimento da

osteotomia lateral por uma membrana de fibrina rica em plaquetas, d) Sutura. Imagens adaptadas de (Gassling et al., 2013).

Figura 12: Tratamento das recessões periodontais com uma membrana de fibrina rica em plaquetas. a) Incisão, b) Retalho, c) Colocação da fibrina rica em plaquetas no sítio, d) Sutura. Fotografias adaptadas de (Shah et al., 2022).

Figura 13: Imagens pré e pós-operatória do tratamento das recessões periodontais. a) Vista de referência, b) Controlo aos 6 meses. Fotografias adaptadas (Shah et al., 2022).

Figura 14: Tratamento dos defeitos de furca com material de enxerto e membrana de fibrina rica em plaquetas. e) Vista clínica lingual, f) Aplicação do material de enxerto, g) Aplicação da membrana de fibrina rica em plaquetas, k) Radiografia pré-operatória, l/m) Radiografia pós-operatória aos 6 e 12 meses de controlo. Fotografias adaptadas de (Zhou et al., 2020).

Figura 15: Radiografias pré e pós-operatórias apos um tratamento para uma lesão endoperio. a) Radiografia pré-operatória, b) Radiografia de controlo aos 6 meses. Adaptadas de (Karunakar et al., 2014).

Figura 16: Utilização da fibrina rica em plaquetas para o tratamento de uma lesão de patologia oral. a) Lesão hiperqueratósica, b) Enxerto de membrana de fibrina rica em plaquetas, c) Controlo de 1 mês. Imagens adaptadas de (Mohanty et al., 2014).

LISTA DE ABREVIATURAS

A-PRF: Fibrina rica em plaquetas avançada

ADP: Adenosina difosfato

EGF: Fator de crescimento epitelial

EUA: Estados Unidos da América

FDA: Food and Drugs Administration

FDBA: Aloenxerto ósseo liofilizado

FGF: Fator de crescimento dos fibroblastos

g: Gramas

IGF: Fator de crescimento insulínico

IL-1 β : Interleucina 1 β

IL-4: Interleucina 4

IL-6: Interleucina 6

I-PRF: Fibrina rica em plaquetas injetáveis

kDa: Quilodalton

l: Litros

ml: mililitros

MTA: Trióxido mineral agregado

PAI: Inibidor do ativador do plasminogênio

PD-ECGF: Fator de crescimento das células endoteliais derivado de plaquetas

PDGF: Fator de crescimento derivado de plaquetas

PPP: Plasma pobre em plaquetas

PRF: Fibrina rica em plaquetas

PRP: Plasma rico em plaquetas

rpm: Rotações por minuto

RTG: Regeneração tecidual guiada

TNF α : Fator de necrose tumoral α

TGF- β -1: Fator de crescimento transformante β

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular

VWF: Fator de Von Willebrand

I. Introdução

A medicina dentária engloba várias áreas de especialidade, como a periodontia, a cirurgia oral, a implantologia, a endodontia e muitas outras, nas quais os riscos hemorrágicos e infecciosos permanecem presentes.

Desde há alguns anos, a cicatrização e a regeneração de tecidos são objetivos fundamentais na prática clínica. Neste contexto surgiu a utilização de concentrados de plaquetas capazes de regular a inflamação e melhorar a cicatrização. (Karimi & Rockwell, 2019)

Na década de 1970, os selantes de fibrina foram introduzidos como auxiliares na redução do risco de hemorragia, mas a sua aplicação permaneceu limitada durante muito tempo devido à dificuldade de aplicação e aos riscos associados.

Posteriormente, para combater os riscos de infeção, foram introduzidos os concentrados de plaquetas de uma forma mais simples e otimizada. Os primeiros concentrados, como o plasma rico em plaquetas, eram fabricados a partir do sangue do próprio doente, que era depois remodelado. (Dohan et al., 2006)

Mas em 2001, o Dr. Joseph Choukroun descreveu um concentrado de plaquetas de segunda geração: a fibrina rica em plaquetas. Este biomaterial totalmente autólogo consiste na centrifugação do sangue retirado do doente para extrair um coágulo de fibrina. Esta matriz de fibrina representa um suporte celular, rico em plaquetas, fatores de crescimento e leucócitos, que favorece a cicatrização e estimula assim o desenvolvimento e a regeneração das células. (Dohan et al., 2006)

Com o objetivo de demonstrar o interesse da utilização da fibrina rica em plaquetas em medicina dentária, começaremos por detalhar as bases fundamentais deste biomaterial, bem como a sua história e características, para melhor compreender o protocolo de desenvolvimento. Na segunda parte, discutiremos das aplicações da fibrina rica em plaquetas nos diferentes domínios da medicina dentária, bem como as perspetivas para o seu desenvolvimento.

II. Desenvolvimento

1. A Fibrina rica em plaquetas

1.1. Definição

Em 2001, o Dr. Choukroun descreveu pela primeira vez um concentrado de plaquetas de segunda geração: a fibrina rica em plaquetas (Borie, 2015).

A Fibrina rica em plaquetas é uma membrana autóloga, concentrada em plaquetas sanguíneas e células imunitárias, que permite que todos os constituintes favoráveis as cicatrizações sejam reunidas numa única membrana. Este processo acelera o processo de cicatrização e promove a cicatrização de feridas, limitando o risco de complicações pós-operatórias.

Inicialmente utilizada em cirurgia oral e maxilo-facial, ao longo dos anos provou ser uma mais-valia em várias especialidades (Karimi & Rockwell, 2019).

1.2. História: Dos selantes de fibrina aos concentrados de plaquetas

1.2.1. Selantes de fibrina

Na década de 1970, Matras et al. trabalharam pela primeira vez em selantes de fibrina para melhorar a cicatrização dos tecidos (Dohan et al., 2006).

No entanto, estas primeiras colas, obtidas de bancos de sangue, representavam um risco de transmissão viral, levando a uma proibição da sua utilização nos EUA em 1978.

A matriz de fibrina, obtida após coagulação enzimática na presença de trombina, fator XIII, fibronectina e íões de cálcio, foi o principal componente destas colas biológicas.

Estão a ser desenvolvidos novos selantes de fibrina para fazer face ao risco de infeção. A BAXTER healthcare Corp desenvolveu o protocolo TISSEEL, que consiste em duas

soluções: uma solução proteica e uma solução trombínica. Quando as proteínas se misturam, formam um coágulo.

Posteriormente, foram desenvolvidos produtos autólogos com protocolos mais simples, tais como concentrados de plaquetas.

1.2.2. Terapia das plaquetas

1.2.2.1. Plasma Rico em plaquetas

O desenvolvimento da tecnologia permitiu a criação de concentrados de plaquetas autólogas.

Em 1987, Ferrari et al descreveram a utilização do plasma rico em plaquetas em cirurgia cardíaca, mas só nos anos 90 é que o plasma rico em plaquetas, ganhou popularidade e encontrou várias aplicações médicas (Karimi & Rockwell, 2019 & Dohan et al., 2006).

O mecanismo da terapia do plasma rico em plaquetas baseia-se na sua capacidade de estimular a produção de fatores de crescimento e proteínas a partir dos grânulos alfa das plaquetas para melhorar o processo de cicatrização celular (Marques et al., 2015).

Para explorar estas capacidades, o plasma rico em plaquetas deve primeiro ser produzido utilizando um anticoagulante, que é adicionado ao tubo de sangue recolhido antes da centrifugação.

Em seguida, para assegurar a ativação plaquetária e a formação de coágulos de fibrina, cloreto de cálcio e trombina, frequentemente de origem bovina, deve ser adicionado à preparação do plasma rico em plaquetas.

A preparação consiste em duas centrifugações:

1. "Soft spin": Separa o sangue em 3 camadas distintas: os glóbulos vermelhos são encontrados na parte inferior, separados do plasma sem células, chamado plasma pobre em plaquetas (PPP), pelo revestimento de "buffycoat": plasma rico em plaquetas (PRP)

2. "Hard spin»: A parte de plasma e camada de leucócitos são recolhidos e submetidos a uma segunda centrifugação para aumentar a concentração de plaquetas. As 3 camadas distintas são novamente encontradas (Karimi & Rockwell, 2019; Marques et al., 2015).

O plasma rico em plaquetas é recolhido e misturado com trombina bovina e cloreto de cálcio, permitindo a ativação das plaquetas, e a "gelificação" da preparação (Dohan et al., 2006).

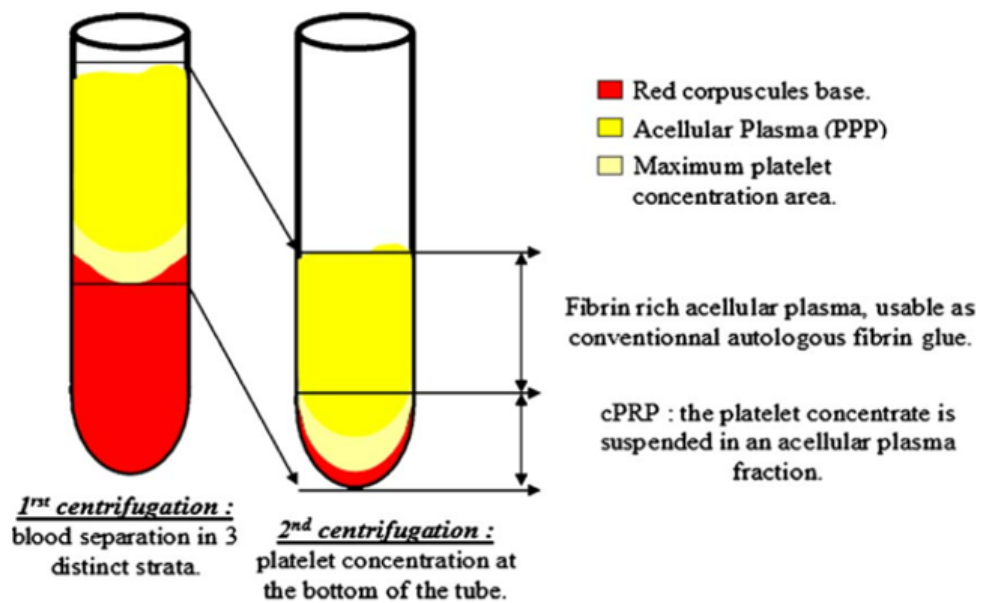


Figura 1: As três camadas distintas após as duas centrifugações.
Imagens adaptadas de (Dohan et al., 2006).

Devido as restrições a manipulação de sangue e aos riscos do sistema imunitário associados à utilização de trombina bovina, foi criado, em França, um novo tipo de concentrado de plaquetas.

Este novo material, denominado fibrina rica em plaquetas (PRF), é uma alternativa promissora e facilmente disponível (Karimi & Rockwell, 2019 & Dohan et al., 2006).

1.2.2.2. Fibrina Rica em Plaquetas

A fibrina rica em plaquetas (PRF) pertence a uma nova geração de concentrados plaquetários, a segunda geração, desenvolvida nos anos 2000 por Choukroun et al. Esta técnica não requer a adição de produtos ou manipulação bioquímica (Dohan et al., 2006).

A fibrina rica em plaquetas é obtida centrifugando o sangue do paciente em tubos de vidro, sem a adição de anticoagulante. É importante que o protocolo seja estabelecido rapidamente, a fim de preservar as propriedades da fibrina rica em plaquetas tanto quanto possível.

A lenta polimerização da fibrina rica em plaquetas permite a geração de uma rede de fibrina semelhante à rede natural, que pode ser utilizada como modelo para a proliferação celular, de células estaminais e fatores de crescimento (Dohan et al., 2006).

Em contraste com o plasma rico em plaquetas, a fibrina rica em plaquetas liberta fatores de crescimento por um período mais longo: até 7 dias para a maioria deles, e ainda mais tempo para outros. Isto leva a uma migração mais forte de células estaminais mesenquimais para o local de aplicação (Karimi & Rockwell, 2019).

O processo natural de coagulação permite assim a formação de um coágulo de fibrina rico em leucócitos e plaquetas, que posteriormente suporta o processo de cicatrização (Ehrenfest et al., 2009).

A fim de compreender os resultados e as diferentes aplicações da fibrina rica em plaquetas é necessário obter uma compreensão mais profunda dos componentes e das características plaquetárias deste biomaterial (Dohan et al., 2006).

1.3. As fases da hemostasia

1.3.1. Generalidades

A fim de compreender o papel da fibrina rica em plaquetas na cicatrização, temos primeiro de compreender estes mecanismos e os seus componentes.

1.3.1.1. Cicatrização

A cicatrização é um processo natural e complexo para regenerar uma parede lesada. Ocorre após hemostasia para restaurar a estrutura e função normal do tecido lesado. Pode demorar mais tempo do que a hemostasia e envolve alterações celulares e teciduais complexas.

Ocorre em várias fases, geralmente agrupadas em três fases principais: a fase inflamatória, a fase de proliferação e a fase de maturação (Araújo et al., 2015).

1.3.1.2. As diferentes camadas do vaso sanguíneo

O vaso sanguíneo desempenha um papel importante no fenómeno da hemostasia e da fluidez do sangue em geral.

É composto por várias camadas, geralmente três:

- O **endotélio**: A camada mais interna, unicelular, composta de células endoteliais. Em caso de lesão, estas células secretam o fator de Von Willebrand.
- A **camada muscular**: Ao contrair, encorajará a acumulação de plaquetas sanguíneas que irão participar na formação do coágulo sanguíneo.
- A **camada de tecido conjuntivo ou adventícia**: que contém colagénio. As plaquetas irão então aderir a este colagénio em caso de lesão (Pugsley & Tabrizchi, 2000; De Revel & Doghmi, 2004).

1.3.2. As três fases da hemostasia

A hemostasia é o conjunto de fenómenos fisiológicos que permitem a prevenção e paragem da hemorragia, por exemplo após uma operação cirúrgica, permitindo assim a manutenção da integridade dos vasos (Stassen et al., 2004).

Os principais intervenientes na hemostasia são a parede vascular, plaquetas, fatores de coagulação, fibrinólise e outras proteínas plasmáticas (Versteeg et al., 2013).

A hemostasia consiste em três etapas, desde a reparação da porção danificada até à sua re-permeabilização:

1. **Hemóstase primária:** que inclui espasmo vascular e formação de tampões plaquetários

2. **Hemóstase secundária:** ou coagulação, onde ocorrerá a formação de um coágulo de fibrina.

3. **Fibrinólise:** dissolução progressiva do coágulo de fibrina, o que permitirá a re-permeabilização.

1.3.2.1. Hemóstase primária

Hemóstase primária consiste na criação de um "tampão plaquetário", permitindo o bloqueio da rutura, e está ela própria dividida em duas fases: o tempo vascular e o tempo plaquetário.

1.3.2.1.1. Tempo vascular

É a fase inicial da hemostasia primária, também conhecida como **espasmo vascular**.

É uma vasoconstrição reflexa local, após uma lesão vascular, que leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo, minimizando assim a perda de sangue, e, portanto, a estagnação local dos elementos sanguíneos envolvidos na hemostasia: plaquetas sanguíneas e fatores de coagulação (De Revel & Doghmi, 2004).

1.3.2.1.2. Tempo plaquetário

A segunda etapa da hemostasia primária é o aglomerado de plaquetas na parede do vaso sanguíneo para formar o tampão das plaquetas.

Está dividido em vários sub-passos:

1. Adesão de plaquetas

As plaquetas aderem às células subendoteliais e ao colagénio do tecido conjuntivo através do Fator de Von Willebrand (VWF) através de um recetor de membrana: a glicoproteína GP1b.

Este fenómeno, através da interação dos recetores de glicoproteína com os seus respetivos ligados, causa subseqüentemente uma cascata de reações que permitem a ativação das plaquetas (De Revel & Doghmi, 2004).

2. Ativação de plaquetas:

A desgranulação plaquetária provocará a libertação de várias moléculas nas proximidades da rutura vascular.

O ADP, através da ligação ao seu recetor na superfície plaquetária, desencadeará uma cascata de sinalização intracelular, que resultará na translocação de outra glicoproteína para a membrana.

O tromboxano A₂ também é libertado durante a ativação plaquetária, o que por sua vez desencadeia a exocitose de novas moléculas, incluindo o fibrinogénio.

Os mediadores libertados ligam-se então a recetores de outras plaquetas próximas, permitindo a sua ativação.

Contudo, a ativação das plaquetas também provoca uma mudança na sua forma, de um disco plano para uma esfera com extensões chamadas pseudópodes (Stassen et al., 2004; De Revel & Doghmi, 2004; Gil, 2019).

3. Agregação de plaquetas :

As muitas plaquetas ativadas têm agora o recetor de fibrinogénio na sua superfície: GPIIb/IIIa.

As moléculas de fibrinogénio ligar-se-ão então ao seu recetor em plaquetas diferentes para as aproximar, permitindo a criação de pontes de fibrinogénio (De Revel & Doghmi, 2004).

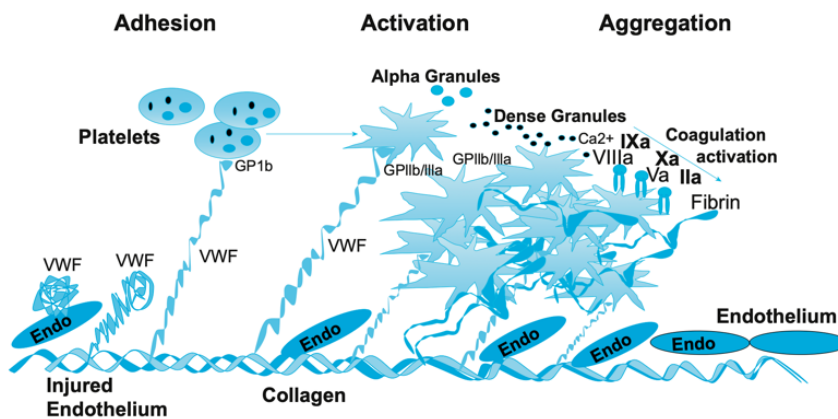


Figura 2: Os sub-passos do tempo plaquetária com a adesão, ativação e agregação.

Imagem adaptada de (de Gil, 2019).

1.3.2.2. Hemostasia secundária

A hemostasia secundária, também conhecida como coagulação, é a segunda fase do processo de hemostasia. Permite reforçar o tampão de plaquetas formado durante a hemostasia primária, resultando num coágulo insolúvel (De Revel & Doghmi, 2004).

É uma sequência de eventos, que consiste em duas vias: extrínseca e intrínseca, envolvendo numerosas proteínas: os fatores de coagulação que atuam numa cascata de coagulação.

O passo principal é a transformação do fibrinogénio solúvel em fibrina insolúvel, catalisado pelo fator 2a, chamado **trombina**.

A trombina, que permite a polimerização da fibrina e a formação do trombo, é ativada pela clivagem da pró-enzima: **pró-trombina** (fator II), ela própria catalisada pelo **complexo de protrombinase**.

A formação do complexo depende do cálcio libertado pelas plaquetas, mas também dos fosfolípidos de membrana, presentes na superfície plaquetária. A ativação plaquetária é então necessária para a hemostasia secundária (Gil, 2019).

Esta fibrina polimerizada insolúvel irá formar uma rede estável à volta da unha plaquetária, prendendo outras células sanguíneas.

O trombo formado por hemostasia primária e secundária para então temporariamente a hemorragia, que é depois reconstituída durante a fibrinólise. (De Revel & Doghmi, 2004; Gil, 2019)

1.3.2.3. Fibrinólise

A fibrinólise é a última fase do processo de hemostasia. Consiste na lise progressiva do coágulo de fibrina, realizada em paralelo com a reparação vascular.

As plaquetas ativadas secretam diferentes moléculas que induzem a reparação da parede vascular. Uma delas é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), ou o fator de crescimento de origem plaquetária (PDGF) que induz a proliferação de células mesenquimais tais como células musculares lisas ou fibroblastos, constituintes fundamentais da parede vascular.

Em paralelo com a reparação vascular, o trombo será dissolvido. Esta dissolução envolve uma substância em circulação normalmente no plasma: o **plasminogénio**.

Sob a ação dos ativadores, o plasminogénio é transformado numa enzima proteolítica, capaz de quebrar o coágulo sanguíneo: **a plasmina**.

É esta plasmina que catalisa a clivagem da fibrina em produtos de degradação de fibrina solúvel, que podem depois ser eliminados.

O plasminogénio é ativado por clivagem, que pode ser catalisado por várias enzimas. No caso do processo de fibrinólise, a enzima principal é o **t-PA: ativador do plasminogénio do tecido**, que é libertado pelas células endoteliais.

Se o t-PA se liga à fibrina, a sua atividade catalítica torna-se muito eficiente, permitindo a ativação de plasminogénio no trombo.

Outra enzima que pode catalisar a ativação do plasminogénio é a **uroquinase**. Atua como um potenciador, uma vez que se torna ativa na presença de produtos de degradação da fibrina.

A coagulação é regulada por diferentes sistemas inibidores a vários níveis:

A inibição da t-PA e uroquinase é fornecida pelo **PAI: Inibidor do ativador do plasminogénio**

Estas glicoproteínas plasmáticas ligam-se irreversivelmente aos ativadores do plasminogénio e inibem as suas atividades.

A inibição da plasmina é fornecida pela **α 2antiplasmina**, uma glicoproteína que neutraliza a plasmina, ligando-se irreversivelmente a ela (De Revel & Doghmi, 2004; Gil, 2019).

É muito importante que a fibrinólise seja regulada de forma equilibrada entre ativadores e inibidores, a fim de permanecer localizada ao trombo.

1.4. O papel dos participantes da hemostasia

1.4.1. Fibrina

1.4.1.1. A molécula

A fibrina é uma proteína insolúvel que desempenha um papel importante na coagulação do sangue. É produzida a partir de uma proteína solúvel massivamente presente no plasma sanguíneo: o fibrinogénio (Dohan et al., 2006).

Esta molécula fibrilar circula no plasma numa concentração de 2 a 4,5g/l. tem um comprimento de 46nm com uma massa molecular de 340 kDA.

É composta por seis cadeias polipeptídicas idênticas duas a duas, ou seja, duas cadeias αA , duas cadeias βB e duas cadeias γ .

A molécula de fibrinogénio é composta por dois domínios D nas extremidades da molécula e um domínio E no centro.

As cadeias idênticas são ligadas por uma extremidade terminal N no centro da molécula no domínio E. As extremidades da molécula contendo as extremidades do terminal C são os domínios D. Estão ligados aos domínios E por segmentos de três cadeias em espiral (S. Dohan et al., 2005).

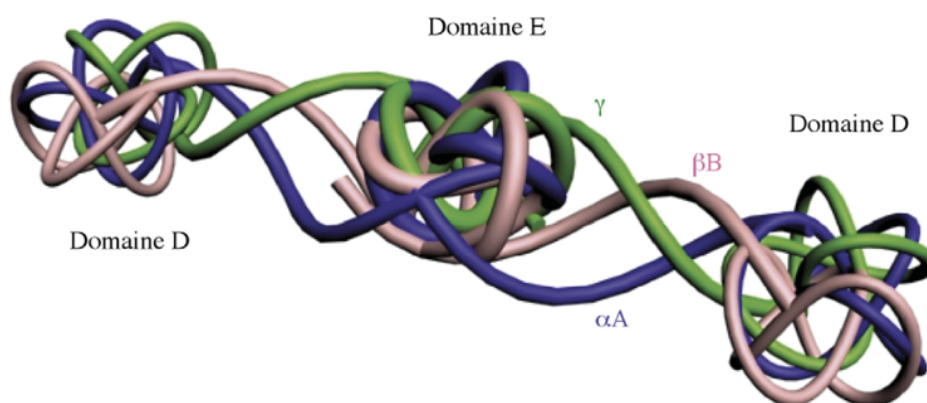


Figura 3: Representação da molécula de fibrinogénio.
Imagem adaptada de (S. Dohan et al, 2005).

Esta molécula desempenha um papel fundamental na agregação de plaquetas durante a hemostasia. Quando os vasos sanguíneos são danificados, uma cascata de reações é desencadeada para formar um coágulo sanguíneo. O fibrinogénio é convertido em fibrina por uma enzima chamada trombina, que é produzida em resposta à ativação da cascata de coagulação.

Torna-se uma cola biológica capaz de consolidar um aglomerado de plaquetas, e depois de formar uma parede protetora ao longo da rutura vascular durante a coagulação (Dohan et al., 2006; S. Dohan et al., 2005).

1.4.1.2. Mecanismos bioquímicos da formação de gel de fibrina

Trombina irá clivar as fibrinopeptidas N das cadeias aA de fibrinogénio, os primeiros locais de polimerização do domínio E são então expostos, ligando-se de forma não covalente aos domínios D dos monómeros adjacentes.

Este processo prossegue da mesma forma com as cadeias bB de fibrinogénio.

As ligações D-E não covalentes entre os monómeros são progressivamente estabelecidas, permitindo a formação de uma fibrilação de fibrina, depois protó fibrilas de fio duplo e finalmente uma rede de gelificação tridimensional.

No entanto, este polímero permanece instável, sendo depois estabilizado pelo fator XIII, um fator de coagulação ativado pela trombina. Este fator permite aos monómeros ligarem-se covalentemente através dos seus domínios D, criando ligações D-D. A rede tridimensional torna-se então insolúvel, prendendo os glóbulos vermelhos: levando à formação do trombo (S. Dohan et al., 2005).

1.4.2. Plaquetas

O sangue é composto por 55% de plasma e 45% de células.

O plasma é composto principalmente por água, mas também por proteínas solúveis, enquanto que o componente celular é constituído por glóbulos vermelhos (eritrócitos), glóbulos brancos (leucócitos) e plaquetas (trombócitos).

Os mais abundantes são os eritrócitos a 44%, enquanto que os leucócitos e plaquetas formam uma camada a menos de 1% (Karimi & Rockwell, 2019).

1.4.2.1. Composição das plaquetas

As plaquetas são células sanguíneas que desempenham um papel importante na coagulação do sangue. São estruturas discoides, enucleadas, formadas na medula óssea a partir de megacariócitos. Têm uma duração de vida de 8-10 dias (S. Dohan et al., 2005).

O citoplasma das plaquetas é composto por numerosos grânulos (α & grânulos densos), contendo substâncias tais como enzimas, fatores de crescimento e mediadores inflamatórios que serão segregados aquando da ativação (S. Dohan et al., 2005).

Os grânulos α contêm:

Proteínas específicas de plaquetas: fator 4 plaquetário, β -tromboglobulina

Proteínas não específicas: Fibronectina, trombospondina, fibrinogénio, fatores de coagulação, fator Von Willebrand, fatores de crescimento, fatores de fibrinólise

Os grânulos densos, por outro lado, contêm adenosina difosfato (ADP), serotonina, cálcio e polifosfatos.

A sua membrana é composta por uma camada de fosfolípidos, na qual encontramos os recetores das moléculas de colagénio, ADP, trombina, etc...

Esta membrana permite que as plaquetas adiram a outras células e participem na formação de coágulos sanguíneos (S. Dohan et al., 2005).

1.4.2.2. Ativação das plaquetas

A ativação das plaquetas é fundamental para a realização de hemostasia. É causada pela adesão de plaquetas às células da área lesada através dos seus recetores de fator de Von Willebrand e colagénio.

Isto leva a uma ativação e reação em cascata de todas as plaquetas presentes (S. Dohan et al., 2005).

1.4.3. Citocinas

1.4.3.1. Generalidades

As citocinas são pequenas, solúveis, moléculas proteicas produzidas em pequenas quantidades por vários tipos celulares, incluindo plaquetas cuja função principal é comunicar entre células.

O seu modo de ação pode ser:

Autocrina: atuando diretamente sobre o tipo de células que as secretam;

Paracrina: atuando sobre as células próximas;

Endocrina: raramente, utilizando o modo de ação das hormonas, a uma distância após o transporte pela corrente sanguínea

Atuam como mensageiros químicos para regular as funções celulares. As citocinas estão envolvidas em muitas funções, tais como a resposta imunitária, inflamação, diferenciação celular e cicatrização de feridas (S. Dohan et al., 2005).

Dentro da fibrina rica em plaquetas existem duas famílias de citocinas: citocinas plaquetárias, e citocinas leucócitos.

1.4.3.2. Citocinas plaquetárias

1.4.3.2.1. TGF- β -1: Fator de crescimento transformante- β -1

TGF- β -1 é um membro da família TGF- β e é a isoforma mais maciçamente produzida, não só nos grânulos, mas em geral.

Controla a proliferação, a diferenciação celular e muitas outras funções na maioria das células.

Ao induzir a síntese de moléculas matriciais tais como colagénio tipo I, fibronectina por osteoblastos ou fibroblastos, pode ser considerado como um moderador da inflamação através da sua capacidade de induzir uma cicatrização fibrosa (S. Dohan et al., 2005; Janssens et al., 2005).

1.4.3.2.2. PDGF: Fator de crescimento derivado das plaquetas

O PDGF desempenha um papel essencial na regulação da migração, proliferação e sobrevivência das células da linhagem mesenquimatosa.

Podem de facto induzir o estímulo ou inibição do desenvolvimento celular, e assim desempenhar um papel crítico nos mecanismos de cicatrização (S. Dohan et al., 2005).

1.4.3.2.3. IGF: Fator de crescimento insulínico

O IGF é considerado um agente protetor das células e desempenha um papel importante na diferenciação e proliferação celular como um regulador positivo (S. Dohan et al., 2005).

1.4.3.2.4. EGF: Fator de crescimento epitelial

O EGF é uma citocina de crescimento e diferenciação para células de tecido ectodérmico. Estimula, portanto, a cicatrização epidérmica e angiogénese (S. Dohan et al., 2005).

1.4.3.2.5. PD-ECGF: Fator de crescimento das células endoteliais derivado de plaquetas

Recentemente descoberta, a PD-ECGF é uma citocina que atua sobre as células endoteliais (S. Dohan et al., 2005).

1.4.3.2.6. FGF: Fator de crescimento dos fibroblastos

Os fatores de crescimento fibroblastos (FGF) são uma família de fatores de crescimento ligados à heparina. Participam na angiogénese, estimulando a proliferação de células endoteliais através da interação com vários recetores na superfície destas células (Presta et al., 2005).

1.4.3.3. Citocinas leucócitos

1.4.3.3.1. Citocinas de inflamação

- IL-1 β : Interleucina 1 β

A interleucina 1 β é produzida por neutrófilos, células endoteliais, macrófagos, fibroblastos, queratinócitos e células de Langerhans. A sua síntese é influenciada por endotoxinas bacterianas e TNF α .

Encontra-se em duas formas: α e β , mas a IL-1 β é a forma mais segregada.

É um dos principais mediadores no controlo da inflamação, mas a sua principal atividade é a estimulação das células T helper, que são células que desempenham um papel importante na imunidade (Santarlaschi et al., 2013).

Em combinação com o $\text{TNF}\alpha$, ativa também os osteoclastos, promovendo assim a lise óssea e participando assim na remodelação de tecidos.

- IL-6: Interleucina 6

A Interleucina 6 é uma citocina inflamatória associada a $\text{TNF}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$.

Produzida pela maioria das células (monócitos, fibroblastos, osteoblastos, etc.), a sua secreção é estimulada por endotoxinas bacterianas e certas citocinas imunitárias e plaquetárias.

É um fator de diferenciação para os linfócitos B e T. Amplifica os sinais transmitidos às células imunitárias pela maturação dos linfócitos B em plasmócitos, o que aumenta a produção de anticorpos.

- $\text{TNF}\alpha$: Fator de necrose tumoral α

O $\text{TNF}\alpha$ é uma das primeiras citocinas produzidas por muitas células: macrófagos, monócitos, neutrófilos e linfócitos T, na cascata inflamatória, em resposta às endotoxinas bacterianas.

Ativa os monócitos, aumenta a fagocitose, amplifica o poder citotóxico dos neutrófilos e estimula a remodelação por fibroblastos.

A sua expressão é regulada pela interleucina 6 e pelo $\text{TGF}\beta$, e inversamente exerce um retro controlo sobre a expressão de mediadores como a interleucina 1 e a interleucina 6.

1.4.3.3.2. Citocinas de cicatrização

- IL-4: Interleucina 4

A interleucina 4 é a principal citocina do retro controlo inflamatório, produzida por linfócitos T4.

A sua principal função é promover a cicatrização de feridas, moderando a inflamação. Aumenta a síntese de fibrilas de colagénio por fibroblastos, limita a produção de metaloproteínas e prostaglandinas E2 (S. Dohan et al., 2005; Paul, 2015).

- VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular

É um fator de crescimento vascular muito poderoso e está presente durante a angiogénese. De facto, é um regulador essencial da angiogénese e da permeabilidade dos vasos.

A combinação das suas isoformas é suficiente para desencadear a formação de novos vasos. Estimula todas as fases de crescimento das células endoteliais, ou seja, a sua proliferação, migração, especialização e sobrevivência. (S. Dohan et al., 2005; Takahashi & Shibuya, 2005)

1.5. Protocolo clínico da preparação da fibrina rica em plaquetas

Este protocolo aberto é muito simples e pouco caro.

1.5.1. Amostra

A amostra é colhida por um enfermeiro, ou pelo próprio dentista, se este tiver sido treinado (Ehrenfest et al., 2010).

Este protocolo de preparação é muito simples: uma amostra de sangue venoso é colhida em tubos de ensaio secos ou em tubos de plástico revestidos por vidro de 10 ml e imediatamente centrifugados (Kobayashi et al., 2012; Ehrenfest et al., 2018).

1.5.2. Centrifugação

A amostra de sangue foi colhida rapidamente e os tubos foram imediatamente centrifugados a 3000 rpm durante 10 minutos com uma centrífuga à temperatura ambiente.

Mesmo que a trombina ou o cálcio não seja adicionado à amostra de sangue, a maioria das plaquetas pode ser ativada em minutos por contacto com as paredes do tubo para iniciar uma cascata de reações de coagulação intrínseca (Kobayashi et al., 2012).

Formam-se então três camadas : (Dohan et al., 2006 ; Kobayashi et al., 2012 ; Ehrenfest et al., 2010)

- Fibrinogénio inicialmente na parte superior do tubo, é convertida em fibrina em contacto com trombina em circulação, permitindo a formação de um coágulo da fibrina rica em plaquetas no meio do tubo

- Uma base de glóbulos vermelhos no fundo do tubo

- Plasma acelular (PPP), acima, como sobrenadante

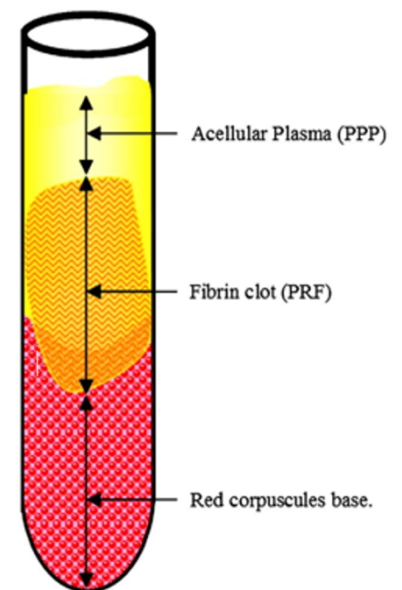


Figura 4: As três camadas distintas com o coágulo de fibrina rica em plaquetas no meio do tubo. Imagem adaptada de (Dohan et al., 2006).

O sucesso desta técnica depende inteiramente da velocidade com que o sangue é recolhido e transferido para a centrífuga: um manuseamento demasiado longo pode causar a polimerização da fibrina, resultando na formação de um pequeno coágulo de sangue.

É, portanto, necessário que a manipulação seja rápida, uma vez que esta é a única forma de obter um coágulo da fibrina rica em plaquetas clinicamente utilizável (Dohan et al., 2006).

1.5.3. Preparação

A fibrina rica em plaquetas é então recolhida no tubo com um par estéril de pinças, e separado do coágulo de eritrócitos com um par estéril de tesouras; depois colocado num recipiente estéril para posterior utilizar com ou sem transformação.

A fibrina rica em plaquetas pode ser utilizada de 3 formas: (Ehrenfest et al., 2010)

- Como um coágulo recuperado após centrifugação

- Como um gel: é depois pressionado entre duas compressas esterilizadas para obter uma membrana da fibrina rica em plaquetas. É utilizado sozinho ou misturado com osso autógeno ou material substituto e colocado debaixo da *aba* contra o tecido ósseo residual (Rakotoarison et al., 2013).

- Ou como "Plug": suavemente comprimida por um êmbolo fornecido pela caixa da fibrina rica em plaquetas

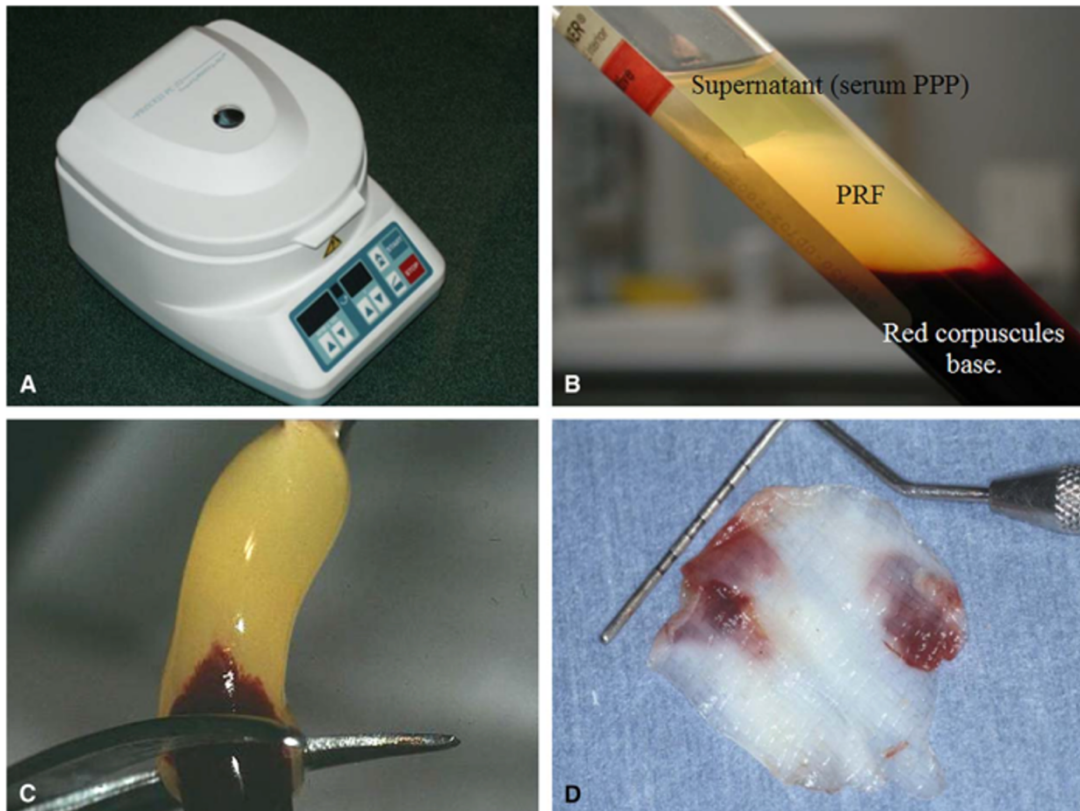


Figura 5: As etapas da preparação da membrana de fibrina rica em plaquetas. a) Centrifugadora, b) as três camadas após a centrifugação, c) recuperação do coágulo de fibrina rica em plaquetas, d) transformação do coágulo em membrana. Imagens adaptadas de (Dohan et al., 2006).

2. Aplicações em medicina dentária

2.1. Aplicação da fibrina rica em plaquetas em cirurgia

2.1.1. Prevenção da alveolite

A alveolite é uma complicação de extração caracterizada por dor pós-operatória que ocorre 1-3 dias após a extração do dente, em torno do alvéolo, seguida de perda parcial ou completa do coágulo sanguíneo inicial dentro do alvéolo (Hoaglin & Lines, 2013).

Tem uma incidência de 3% em extrações de rotina, e até mais de 30% para terceiros molares inferiores impactados.

Existem dois tipos de alveolites:

- Alveolite seca: também conhecido como "*Dry socket*". Caracteriza-se por uma síndrome dolorosa, não aliviada por analgésicos, e alvéolo que apresenta uma ausência total ou parcial do coágulo sanguíneo. Pode também estar apresentar uma coloração escura (Laraki et al., 2012).
- Alveolite supurativa: que é identificada por dor provocada pela mastigação e alvéolo que apresenta um coágulo infetado, uma vez que o coágulo fica infetado e coberto por uma membrana verde-acinzentada (Cardoso et al., 2010).

Num estudo de 2017, dez pacientes com alveolite seca foram tratados com fibrina rica em plaquetas. Os pacientes apresentavam sintomas como dor contínua e irradiada 1-3 dias após a extração, mau hálito, ausência de coágulo sanguíneo, inchaço localizado... A fibrina rica em plaquetas foi então colocada no alvéolo (Chakravarthi, 2017).

Após 48 horas, a dor tinha diminuído para 0 em todos os pacientes, bem como a ingestão de analgésicos.

Assim, a fibrina rica em plaquetas demonstrou ser um agente promissor no tratamento da alveolite, reduzindo a dor precoce e a ingestão de analgésicos.

Bailey concluiu que a colocação da fibrina rica em plaquetas no alvéolo poderia reduzir a incidência da alveolite seca (Bailey et al., 2020).

2.1.2. Preenchimento do alvéolo pós-extração

Após uma extração, ocorre um mecanismo de reabsorção óssea no local da extração. Para poder reivindicar posteriormente um tratamento de reconstrução funcional (prótese removível ou fixa, implante), é importante preservar o rebordo alveolar.

Foram propostas muitas técnicas para reduzir a reabsorção, tais como a utilização de materiais alogénicos ou sintéticos para preencher o alvéolo, mas nenhum destes materiais pode evitá-la (Fan et al., 2020).

A fibrina rica em plaquetas pode, por conseguinte, ser um material de eleição para o preenchimento do alvéolo cirúrgico, uma vez que, ao introduzir citocinas e fatores de crescimento que estimulam a cicatrização no alvéolo de extração, melhora a cicatrização e preserva o rebordo alveolar, resultando numa menor reabsorção óssea e reduzindo a dor pós-operatória, especialmente no período inicial de 2-3 meses após a extração (Al-Maawi et al., 2021).

2.1.3. Cirurgia periapical

Uma lesão periapical é uma reação inflamatória no ápice de um dente devido a necrose pulpar ou doença periodontal. Algumas lesões periapicais podem causar perda óssea. Veremos mais tarde que, em alguns casos, a endodontia pode contribuir para a cicatrização, mas noutros casos, quando o tratamento não cirúrgico não é bem-sucedido, pode ser necessário recorrer à cirurgia.

O objetivo da cirurgia periapical é conseguir a regeneração do tecido periapical e o desaparecimento dos sintomas, pelo que a utilização da fibrina rica em plaquetas pode ser uma vantagem na realização destas cirurgias.

Em 2018, Kulkarni et al estudaram três casos para observar a eficácia do uso de fibrina rica em plaquetas em cirurgias periapicais.

Em 2 desses casos, os pacientes sentiam dor, o tratamento endodôntico foi realizado antes da cirurgia periapical, a cavidade óssea foi então preenchida com fibrina rica em plaquetas após o procedimento (Kulkarni et al., 2019).

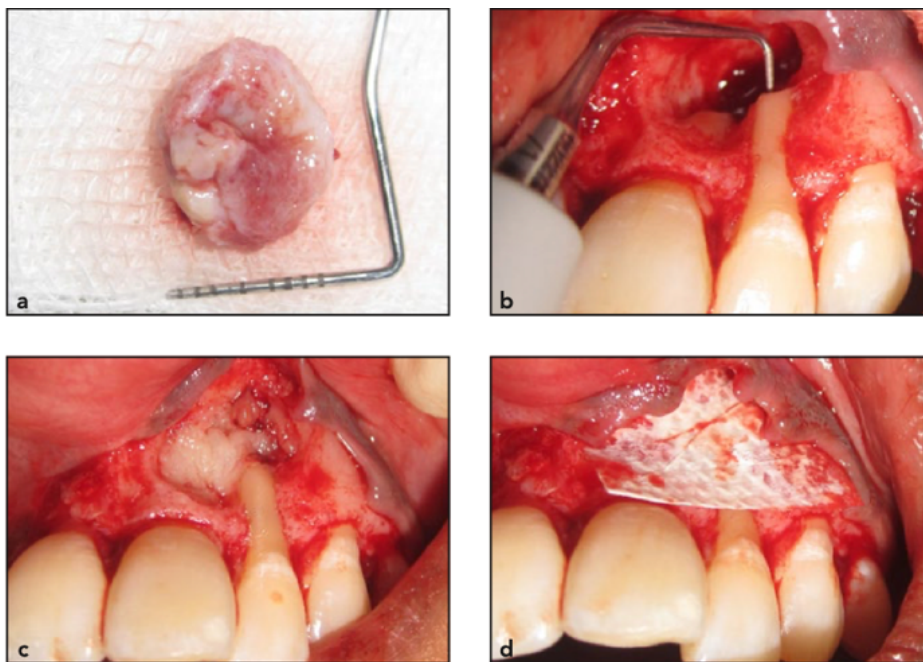


Figura 6: Realização de uma cirurgia periapical, com a remoção de um quisto. a) Enucleação do quisto, b) Apicectomia, c) colocação de fibrina rica em plaquetas no sítio do quisto d) Recobrimento com uma membrana de colagénio. Imagens adaptadas de (Kulkarni et al., 2019).

Os pacientes foram então monitorizados após vários meses, e a utilização da fibrina rica em plaquetas em cirurgias periapicais mostrou sinais de formação óssea, bem como o desaparecimento da dor (Kulkarni et al., 2019).



Figura 7: Radiografias pré e pós-operatória da cirurgia apical após enucleação e apicectomia. a) Radiografia pré-operatória com a lesão peri-apical, b) Radiografia pós-operatória após 1 ano. Radiografias adaptadas de (Kulkarni et al., 2019).

Noutro estudo de caso, a fibrina rica em plaquetas foi utilizada em conjunto com a hidroxiapatita. Este estudo de caso baseia-se num paciente de 45 anos, com queixas de dores na região anterior, com história de traumatismo há vários anos. As radiografias mostram-nos uma radiotransparência, sinal de lesão periapical em frente do 11 e do 12.

O paciente foi inicialmente tratado endodonticamente, mas, após 6 meses de acompanhamento, não se verificou a cicatrização esperada. Foi então programada uma cirurgia periapical, utilizando gel de fibrina rica em plaquetas com micropartículas de hidroxiapatita colocadas no local do defeito, cobertas por uma membrana de fibrina rica em plaquetas.

O paciente foi seguido durante 2 anos, período durante o qual não apresentou sinais de dor, inflamação ou desconforto. Radiograficamente, os cristais de hidroxiapatita foram substituídos por osso novo (Shivashankar et al., 2013).

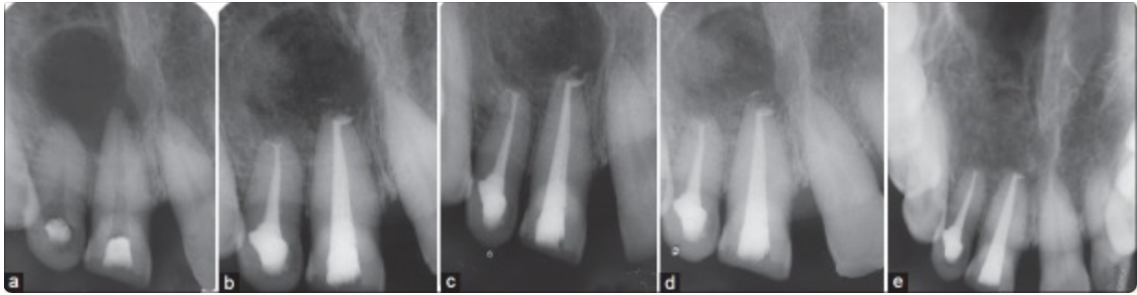


Figura 8: Radiografias durante o tratamento da lesão apical com cristais de hidroxiapatita e fibrina rica em plaquetas. a) Radiografia intraoral pré-operatória, b) Controlo aos 3 meses, c) Controlo aos 6 meses, d) Controlo após 1 ano (e) Controlo após 2 anos. Radiografias adaptadas de (Shivashankar et al., 2013)

A fibrina rica em plaquetas combinado com cristais de hidroxiapatita aceleraria, por conseguinte, a formação e a cicatrização de novo osso.

2.2. Aplicação da fibrina rica em plaquetas em implantologia

2.2.1. Elevação do seio maxilar

Quando o paciente apresenta seios maxilares atróficos, está indicado o preenchimento do seio maxilar, conhecido como elevação do seio maxilar. A fibrina rica em plaquetas pode ser utilizada para estimular a formação óssea e, assim, aumentar a altura do osso disponível para permitir uma melhor integração dos implantes dentários e melhorar os resultados a longo prazo (Choukroun et al., 2006);

Existem duas abordagens principais para efetuar uma elevação do seio maxilar: elevação lateral do seio maxilar e elevação da crista do seio maxilar, que diferem na sua técnica de acesso à cavidade do seio maxilar (Lucia et al., 2022).

- Sinus lift por abordagem lateral

O procedimento de elevação por abordagem lateral do seio maxilar é o mais comum a ser utilizado. Introduzido por Tatum em 1974 e posteriormente modificado por Boyne e James, é indicado em casos de reabsorção óssea grave, não permitindo a colocação de um implante padrão ou a inserção de um implante em combinação com uma abordagem crestal (Lundgren et al., 2004).

Este procedimento consiste na criação de uma janela óssea na parede lateral do seio maxilar, e na elevação da membrana de Schneider (Lucia et al., 2022).

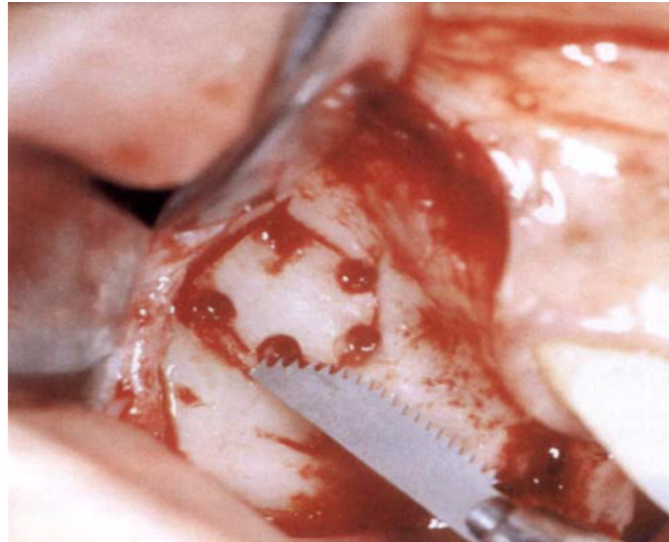


Figura 9 : Criação de uma janela óssea na parede lateral do seio maxilar.
Imagem adaptada de (Lundgren et al., 2004).

Em 2004, Lundgren demonstrou num estudo que existe neoformação 3 meses depois da elevação da membrana de Schneider. Este estudo mostra que o seio maxilar é capaz de estimular a cicatrização e a formação óssea, pelo que não é preciso recorrer a enxertos ósseos e/ou à utilização de substitutos ósseos (Lundgren et al., 2004).

Em 2006, Choukroun et al investigaram o potencial da fibrina rica em plaquetas em combinação com o FDBA (aloenxerto ósseo liofilizado) para melhorar a regeneração óssea. Os resultados do grupo de controlo (apenas FDBA) e do grupo de teste (fibrina rica em plaquetas + FDBA) mostram que a formação óssea em ambos os grupos parece semelhante, mas o período de cicatrização é diferente.

De facto, a utilização de fibrina rica em plaquetas em combinação com o aloenxerto ósseo liofilizado permitiria uma redução do tempo de cicatrização entre a elevação do seio maxilar e a colocação do implante (Choukroun et al., 2006).

Em 2013, Bolukbasi et al compararam a elevação lateral do seio maxilar com um xenoenxerto misturado com fibrina rica em plaquetas e um xenoenxerto misturado com membrana de colagénio. Este estudo mostrou que não existe uma diferença significativa

entre os dois enxertos, mas a fibrina rica em plaquetas tem a vantagem adicional de ser autógeno e pouco dispendioso (Bölükbaşı et al., 2015).

Em 2013, Gassling realizou um estudo clínico para considerar a influência da fibrina rica em plaquetas na regeneração óssea, para fechar a janela de acesso.

Ele realizou 12 elevações de seio com abordagem lateral com uma combinação de Bio-Oss e osso autógeno em quantidades iguais. Aos 5 meses, implantes foram inseridos nos seios maxilares aumentados e uma amostra do enxerto foi colida e não foram observadas diferenças clinicamente visíveis na qualidade do osso.

As quantidades de osso neoformado e residual são quase equivalentes ambos dos grupos: Para o grupo com PRF, a quantidade de osso vital foi de 17,0%, e substituição óssea : 15,9%. Para o grupo com membrana de colagénio, a quantidade de osso vital foi de 17,2% e substituição óssea, 17,3%. Os autores concluem que as membranas de fibrina rica em plaquetas são tão eficazes como as membranas de colagénio (Gassling et al., 2013).

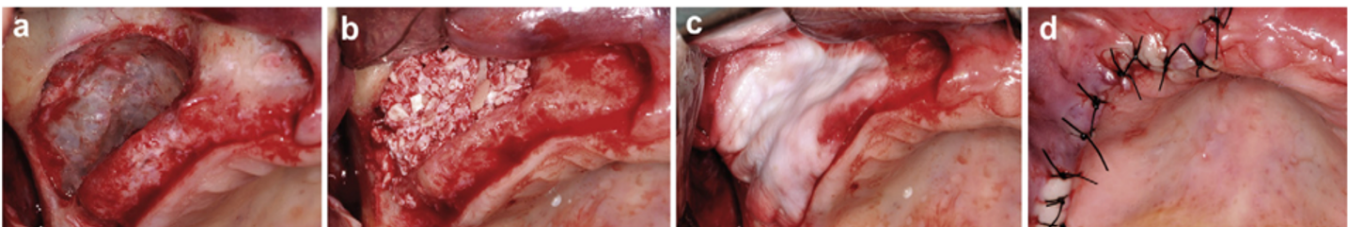


Figura 10: Protocolo d'elevação do seio maxilar com uma membrana de colagénio, a) Preparação da membrana de Schneider, b) Enxerto, c) Revestimento da osteotomia lateral por uma membrana de colagénio, d) Sutura. Imagens adaptadas de (Gassling et al., 2013).

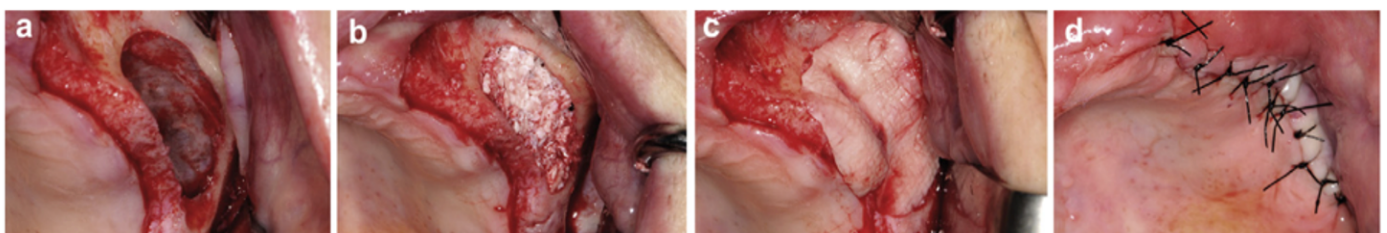


Figura 11: Protocolo d'elevação do seio maxilar com uma membrana de fibrina rica em plaquetas, a) Preparação da membrana de Schneider, b) Enxerto, c) Revestimento da osteotomia lateral por uma membrana de fibrina rica em plaquetas, d) Sutura. Imagens adaptadas de (Gassling et al., 2013).

A fibrina rica em plaquetas é, por conseguinte, uma opção interessante durante o levantamento do seio maxilar, especialmente para a proteção da membrana de Schneider, devido à sua facilidade de utilização e custo mais baixo, o que o torna uma alternativa preferida às membranas de colagénio.

Pode ser utilizado em combinação com um material ósseo, mas também por si só como um coágulo sanguíneo natural, o que parece ser o adjuvante ideal para melhorar a regeneração óssea à volta dos implantes (Mazor et al., 2009; Tajima et al., 2013).

- Sinus lift por abordagem crestal

Em 1994, Summers propôs uma técnica para elevar o pavimento do seio maxilar a partir de um acesso crestal usando um instrumento chamado osteótomo. Esta abordagem foi desenvolvida para simplificar a elevação do seio, evitando a abertura cirúrgica. Esta técnica é utilizada para enxertos de pequeno volume e requer a colocação do implante no mesmo procedimento cirúrgico (Andrés-García et al., 2021).

Em 2008, Diss et al realizaram um estudo no qual foram colocados implantes utilizando fibrina rica em plaquetas como material de enxerto na técnica de elevação do seio crestal.

Foram colocados 35 implantes Astra em 20 pacientes, incluindo a inserção de uma membrana de fibrina rica em plaquetas;

Os resultados mostraram um ganho ósseo de 3,2 mm e um tempo de cicatrização de 6-12 semanas.

Para Diss et al, a abordagem crestal tem algumas vantagens sobre a técnica lateral, uma vez que é menos invasiva e, por conseguinte, tem menos complicações pós-operatórias. A fibrina rica em plaquetas também protege a membrana de Schneider da perfuração (Diss et al., 2008).

2.2.2. Preservação alveolar pós-extração

Com o aparecimento da implantologia, os dentistas procuram agora preservar um volume ósseo suficiente e limitar o fenómeno de reabsorção óssea ao nível dos rebordos alveolares após as extrações, a fim de permitir a colocação posterior de implantes.

Hauser et al., em 2013, demonstram num estudo cujo objetivo era avaliar se a utilização de fibrina rica em plaquetas no preenchimento alveolar pós-extração pode melhorar a estrutura e a qualidade do tecido ósseo alveolar, a fim de permitir a colocação bem-sucedida de implantes, que a utilização de fibrina rica em plaquetas para preencher o alvéolo pós-extração estará associada a uma melhor cicatrização do osso alveolar, bem como a uma melhor preservação do rebordo alveolar (Hauser et al., 2013).

Recentemente, um estudo realizado por Castro et al. mostrará que, no caso de extrações múltiplas, a fibrina rica em plaquetas não será suficiente para contrariar a reabsorção do rebordo ósseo na maxila anterior, mas que as matrizes de fibrina rica em plaquetas demonstraram superioridade no preenchimento do alvéolo, acelerando assim a formação óssea (Castro et al., 2021).

Por conseguinte, é melhor combinar a fibrina rica em plaquetas com cirurgias menos traumáticas com o objetivo de preservar as dimensões do rebordo alveolar, no caso da colocação de implantes.

2.2.3. Implantação imediata pós-extração

A fibrina rica em plaquetas também pode ser utilizada para a colocação imediata de implantes, uma vez que esta abordagem combina os processos de cicatrização pós-extração com a fase de osseointegração dos implantes.

De facto, a implantação imediata pós-extração tem muitas vantagens: reduz a reabsorção óssea, preserva a crista óssea, reduz o risco de aquecimento normalmente presente durante a perfuração da cortical, reduz a duração do tratamento e tem um elevado potencial osteogénico (Simonpieri et al., 2004).

Simonpieri et al., num estudo de caso clínico, mostraram que o implante imediato pós-extração tem uma taxa de sobrevivência de 90%, e que a utilização de fibrina rica em plaquetas evitará quaisquer complicações, bem como um resultado no 3º mês de uma quantidade de osso novo superior a 30% (Simonpieri et al., 2004).

2.2.4. Tratamento da peri-implantite

A peri-implantite é uma infecção dos tecidos duros e moles que ocorre após a colocação de um implante.

São frequentemente difíceis de diagnosticar, normalmente são diagnosticadas por sondagem, e podem resultar na perda do implante.

Estão disponíveis várias abordagens para o tratamento da peri-implantite, dependendo da evolução da doença (Smeets et al., 2014).

Em 2012, Lee et al. efetuaram um estudo sobre a utilização de fibrina rica em plaquetas no tratamento da peri-implantite, que revelou que o defeito peri-implantar foi reparado apenas com a aplicação de fibrina rica em plaquetas. No entanto, estes resultados em modelos animais não podem ser extrapolados para os seres humanos (Lee et al., 2012).

Mas em 2021, Sun et al num estudo com 80 pacientes veio afirmar que a utilização de fibrina rica em plaquetas no tratamento da peri-implantite reduz a dor, permitindo assim uma melhor recuperação, mas também reduzir a reinfeção e rejeição do implante, e acelerar a cicatrização (Sun et al., 2021).

2.3. Aplicações da fibrina rica em plaquetas em periodontia

A doença periodontal é uma doença complexa caracterizada pela perda de ligação do tecido conjuntivo e pela destruição do tecido periodontal.

O objetivo será, portanto, eliminar o processo inflamatório e impedir a progressão da doença, bem como ativar a regeneração do tecido perdido.

Os procedimentos regenerativos incluem o enxerto de tecidos moles, o enxerto ósseo, a modificação da raiz e a regeneração tecidual guiada (Preeja & Arun, 2014).

2.3.1. Tratamento das lesões intraósseas

Um dos usos mais comuns da fibrina rica em plaquetas é para a regeneração de defeitos intraósseos (Miron et al., 2017).

Vários ensaios clínicos randomizados e 1 meta-análise avaliam os efeitos da fibrina rica em plaquetas combinada com o retalho de desbridamento em lesões intraósseas.

Shah et al., mostram no seu estudo que a adição de fibrina rica em plaquetas à cirurgia convencional melhora significativamente os resultados clínicos e radiológicos. De facto, a diferença média entre os dois grupos após o tratamento foi de 2,33 mm para os defeitos intraósseos, a favor do grupo da fibrina rica em plaquetas sozinha, e 1,10 mm para a redução da profundidade de sondagem a favor do grupo da fibrina rica em plaquetas sozinha (Shah et al., 2014).

Mais tarde, foi realizado um estudo sobre fibrina rica em plaquetas combinada com aloenxerto ósseo desmineralizado liofilizado (FDBA), onde Agarwal et al. deduziram que a combinação dos dois é mais eficaz do que o aloenxerto ósseo sozinho (Agarwal et al., 2016).

Recentemente, foi introduzido um novo método denominado fibrina rica em plaquetas em bloco, que consiste numa composição de peças avançadas de fibrina rica em plaquetas, centrifugadas a baixa velocidade, misturadas com fibrina rica em plaquetas injetáveis e um enxerto ósseo "Sybograf™" composto por nano-hidroxiapatita, tudo junto a formar um bloco. Este método foi comparado com a utilização do substituto ósseo "Sybograf™" isoladamente.

A utilização do bloco de fibrina rica em plaquetas no tratamento de lesões intraósseas permitiu a aceleração da formação óssea e um aumento do volume ósseo em comparação com o enxerto isolado. Isto abre a possibilidade de utilização futura noutros procedimentos, como o tratamento de defeitos de furca ou procedimentos de elevação do seio maxilar (Mallappa et al., 2022).

2.3.2. Recessões periodontais

As recessões gengivais são caracterizadas por uma retração do tecido gengival, expondo a raiz dos dentes.

Podem ser localizadas ou generalizadas e levam à sensibilidade, ao aumento do risco de cáries e à alteração da estética (Kassab & Cohen, 2003).

Numa meta-análise, Rodas et al. avaliaram a eficácia da fibrina rica em plaquetas em recessões gengivais de classe I e II de Miller, que são as classes com maior probabilidade de obter um tratamento eficaz e completo.

A fibrina rica em plaquetas pode ser considerada como um biomaterial ideal em termos de engenharia tecidual, pois é possível observar um processo de cicatrização mais avançado, bem como uma redução da dor e do desconforto em comparação com áreas tratadas com enxerto convencional (Rodas et al., 2020).

Num estudo realizado em 2022 por Shah et al, o objetivo era determinar a diferença de eficácia entre a fibrina rica em plaquetas e uma matriz de colagénio xenogénica no tratamento da recessão gengival.

Foram seguidos dois grupos de pacientes, um grupo tratado com fibrina rica em plaquetas e o outro com uma matriz de colagénio. Estatisticamente, nas primeiras 2 semanas não foi observada qualquer diferença, após 6 meses foi observada uma perda de ligação em ambos os grupos (Shah et al., 2022).

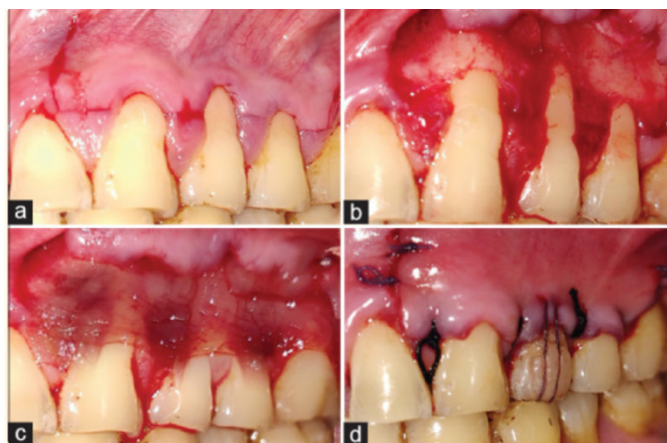


Figura 12: Tratamento das recessões periodontais com uma membrana de fibrina rica em plaquetas. a) Incisão, b) Retalho, c) Colocação da fibrina rica em plaquetas no sítio, d) Sutura. Fotografias adaptadas de (Shah et al., 2022).

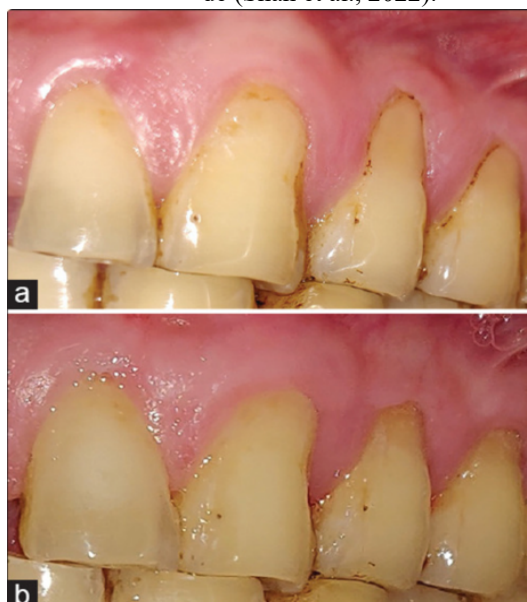


Figura 13: Imagens pré e pós-operatória do tratamento das recessões periodontais. a) Vista de referência, b) Controlo aos 6 meses. Fotografias adaptadas (Shah et al., 2022).

Concluiu-se, portanto, que não há diferença significativa entre a utilização de um processo ou de outro no tratamento da recessão gengival, mas a fibrina rica em plaquetas continua a ser um processo promissor, mais fácil de utilizar, uma vez que se trata de um processo de enxerto autógeno

2.3.3. Tratamento de defeitos de furca

A regeneração tecidual guiada (RTG) inclui procedimentos para regenerar os tecidos periodontais perdidos, em que são utilizados materiais de barreira para permitir o crescimento ósseo e a fixação de novo tecido conjuntivo (Tarallo et al., 2020).

Os defeitos de furca são danos periodontais na furca de um dente multirradicado; estes defeitos estão localizados entre as raízes e caracterizam-se pela destruição do osso alveolar e pela perda de inserção no espaço inter-radicular. Estas lesões são diagnosticadas com uma sonda de Nabbers.

Estes defeitos são locais cruciais para a regeneração devido à sua anatomia difícil, e existem várias técnicas, mas a utilização de fibrina rica em plaquetas tem potencial devido ao seu papel na libertação de factores de crescimento (Tarallo et al., 2020).

Em 2011, Pradeep et al. estudaram o uso da fibrina rica em plaquetas em cirurgia de retalho convencional com defeitos de furca de grau 2.

Aos 9 meses de pós-operatório, o grupo de teste incluindo o uso da fibrina rica em plaquetas mostrou uma redução na profundidade de sondagem em comparação com o grupo de controlo (+/- 2,17 mm), mas o ganho de fixação também foi maior no grupo de teste em comparação com o grupo de controlo, bem como um melhor ganho vertical (Teste: 50,8 - 6,24 / Controlo: 16,7 - 6,42) (Kachroo & Pradeep, 2011).

Em 2017, desta vez combinando alendronato a 1%, que é um membro dos bifosfonatos, conhecido por promover a osteoblastogénese e assim favorecer a regeneração dos tecidos.

Neste estudo de 72 pacientes, num grupo foi realizada apenas a cirurgia, no grupo 2 a cirurgia foi complementada com fibrina rica em plaquetas e no grupo 3 a cirurgia com fibrina rica em plaquetas e alendronato. Após 9 meses, a redução da profundidade de sondagem foi maior no grupo 3 ($4,4 \pm 0,57$ mm), em comparação com o grupo 1 ($2,41 \pm 0,77$ mm) e 2 ($3,69 \pm 0,76$ mm), mas também um melhor ganho de inserção horizontal e vertical no grupo 3, bem como uma maior percentagem de preenchimento

ósseo no grupo 3 ($56,01 \pm 2,64\%$), do que no grupo 2 ($49,43 \pm 3,70\%$) e no grupo 1 ($10,25 \pm 3,66\%$) (Kanoriya et al., 2017).

Os defeitos de grau III são os mais difíceis de tratar e têm um mau prognóstico. Requerem um tratamento mais alargado, como a amputação da raiz ou a tunelização. Mais recentemente, os defeitos de grau 3 foram estudados por Zhou et al. em dois casos utilizando fibrina rica em plaquetas e foram efectuados exames periodontais e radiografias 6 e 12 meses após a cirurgia.

Foi demonstrado que houve uma melhoria na profundidade de sondagem, bem como na fixação clínica. Foi observado um aumento da altura do osso e um aumento do osso nas lesões de furca (Zhou et al., 2020).

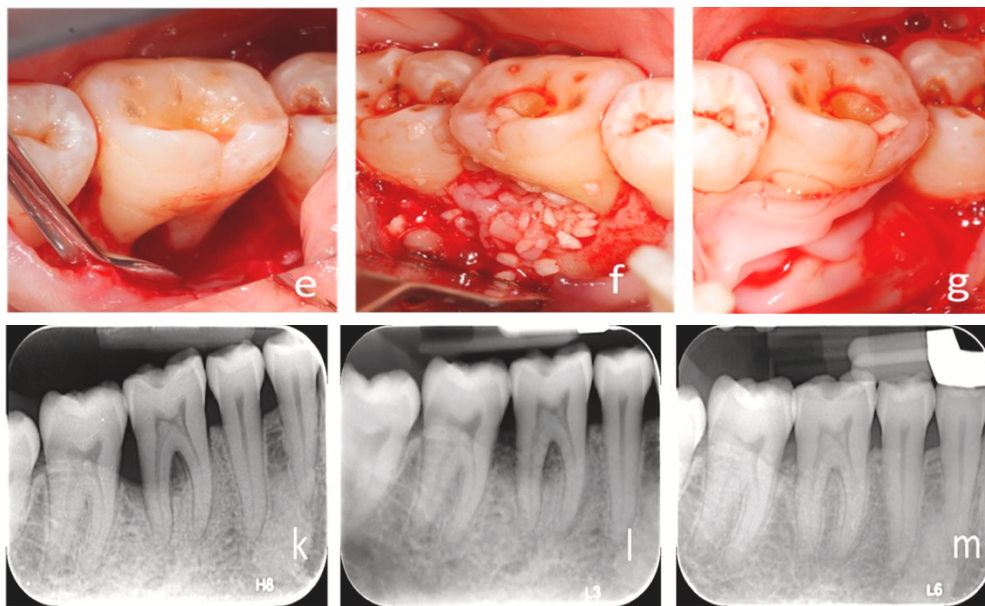


Figura 14: Tratamento dos defeitos de furca com material de enxerto e membrana de fibrina rica em plaquetas. e) Vista clínica lingual, f) Aplicação do material de enxerto, g) Aplicação da membrana de fibrina rica em plaquetas, k) Radiografia pré-operatória, l/m) Radiografia pós-operatória aos 6 e 12 meses de controlo. Fotografias adaptadas de (Zhou et al., 2020).

2.3.4. Reconstruções de papilas

A preservação das papilas interdentárias é um dos desafios da medicina dentária estética. O tecido é delicado e susceptível a inflamação, o que pode levar à perda óssea ou à recessão gengival.

A reconstrução das papilas interdentárias pode ser conseguida através de um procedimento não cirúrgico, envolvendo a utilização de ácido hialurónico, mas esta técnica tem várias desvantagens, nomeadamente o custo elevado.

Por conseguinte, foi desenvolvida uma nova abordagem minimamente invasiva, utilizando fibrina rica em plaquetas injectável, que é a forma líquida da fibrina rica em plaquetas.

Num estudo de caso, quatro doentes com "triângulos negros" foram tratados com fibrina rica em plaquetas injectável. Os resultados mostraram que os doentes estavam extremamente satisfeitos com o resultado, e em três locais o preenchimento foi de 100%, em dois locais de 66,6% e num local de 75%. A fibrina rica em plaquetas injectável parece assim ajudar na reconstrução das papilas interdentárias, bem como na redução dos "triângulos negros" (Puri et al., 2022).

2.3.5. Lesões de endo-perio

Anatomicamente, a polpa e o periodonto estão ligados, pelo que os tecidos formam uma unidade. As doenças de um podem, portanto, afectar o outro e vice-versa, o que se designa por lesão endo-perio.

A lesão endo-perio caracteriza-se por uma associação entre uma doença periodontal e uma doença pulpar.

Num estudo realizado em 2014, Karunakar et al. investigaram o papel da fibrina rica em plaquetas no tratamento de lesões endo-perio, utilizando dois casos clínicos.

Dois pacientes apresentavam sintomas semelhantes: inflamação, pus, dor à percussão e testes de vitalidade negativos, radiograficamente uma perda de osso à volta do dente, bem como uma profundidade de sondagem elevada.

Ambos os pacientes foram inicialmente tratados com terapia endodôntica e 3 meses depois com terapia periodontal usando fibrina rica em plaquetas como material de enxerto e membrana.

Num seguimento de 6 meses, a formação óssea era evidente, bem como uma redução da profundidade de sondagem. E aos 9 meses, o exame de acompanhamento mostrou a resolução completa da lesão endo-perio (Karunakar et al., 2014).

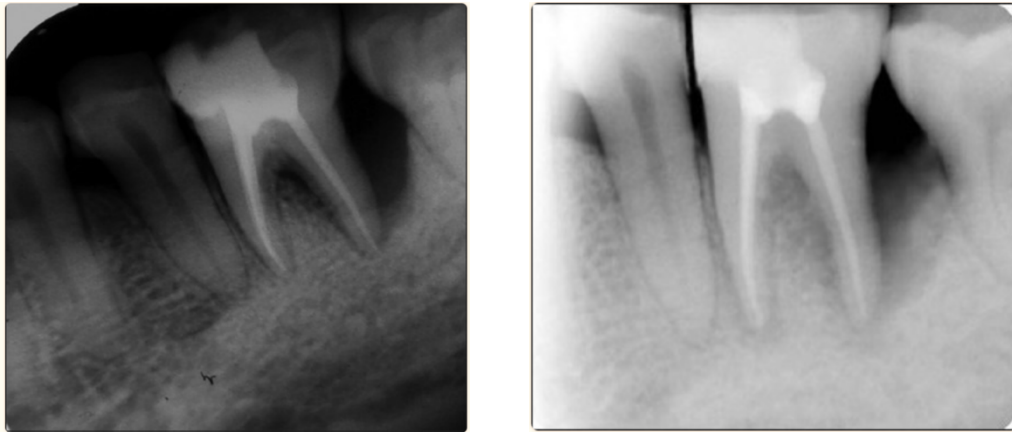


Figura 15: Radiografias pré e pós-operatórias após um tratamento para uma lesão endo-perio. a) Radiografia pré-operatória, b) Radiografia de controlo aos 6 meses. Adaptadas de (Karunakar et al., 2014).

Noutro estudo de caso realizado em 2017, por Betancourt et al., um paciente de 52 anos apresentou-se para tratamento endodôntico, mas o dente revelou uma bolsa de 11 mm à sondagem, bem como perda óssea na radiografia. O tratamento endodôntico foi realizado inicialmente, seguido de tratamento periodontal com fibrina rica em plaquetas. Após 3 e 6 meses de acompanhamento, foi observada uma redução na sondagem, bem como um ganho de inserção, mas não foi observada formação óssea (Betancourt et al., 2017).

Estes resultados mostram que a fibrina rica em plaquetas foi eficaz no tratamento de lesões peri-endo combinadas, mas ainda estão a decorrer pesquisas clínicas para avaliar a sua eficácia a longo prazo, especialmente na formação óssea.

2.4. Aplicações da fibrina rica em plaquetas em endodontia

2.4.1. Revascularização pulpar de dentes imaturos

A fibrina rica em plaquetas está a provar ser um agente ideal para a revascularização de dentes permanentes imaturos com polpa necrótica, uma vez que é rico em fatores de crescimento, fornece um suporte rico em fatores de crescimento. (Arshad et al., 2021)

Keswani et al. mostraram num estudo de uma criança de 7 anos de idade com uma polpa necrótica num dente imaturo, que a colocação de fibrina rica em plaquetas no espaço do canal radicular permitirá um maior desenvolvimento e espessamento das paredes do canal radicular, bem como o encerramento apical, preservando assim o dente, que atuará então como uma matriz para o crescimento dos tecidos (Keswani et al., 2013).

A combinação de fibrina rica em plaquetas como matriz e MTA como barreira apical pode, portanto, ser considerada uma boa opção para criar uma barreira artificial na ponta do dente (Rudagi et al., 2012).

2.4.2. Revascularização pulpar de dentes maduros

Depois de ter sido bem-sucedida em dentes imaturos, a técnica de utilização de fibrina rica em plaquetas para revascularização pulpar foi alargada a dentes maduros (Liang et al., 2021).

Recentemente, Wu et al. mostraram que na revascularização de dentes permanentes maduros, a fibrina rica em plaquetas também promove a regeneração pulpar e melhora o efeito do tratamento (Wu et al., 2023).

2.5. Aplicações da fibrina rica em plaquetas em patologia oral

A utilização da fibrina rica em plaquetas tornou-se cada vez mais comum e expandiu-se para novas áreas da medicina.

Normalmente, uma das opções de tratamento para as lesões da mucosa oral é a excisão, com ou sem a utilização de um agente de cobertura.

Neste estudo de caso, Mohanty et al investigaram o uso da fibrina rica em plaquetas numa lesão da mucosa oral.

Um paciente de 60 anos apresentava uma lesão branca no vestibulo ântero-inferior. Foi realizada uma biópsia, que resultou no diagnóstico de uma lesão hiperqueratótica sem displasia epitelial.

Após a biópsia, foi efetuada uma excisão e o local da cirurgia foi coberto com uma membrana de fibrina rica em plaquetas.

Foi efetuado um controlo após vários dias e depois semanas, tendo sido observado que a cicatrização estava completa e que não se verificava qualquer complicação (Mohanty et al., 2014).



Figura 16: Utilização da fibrina rica em plaquetas para o tratamento de uma lesão de patologia oral. a) Lesão hiperqueratótica, b) Enxerto de membrana de fibrina rica em plaquetas, c) Controlo de 1 mês. Imagens adaptadas de (Mohanty et al., 2014).

III. Conclusão

A fibrina rica em plaquetas é um biomaterial autólogo que não requer manipulação bioquímica do sangue. É um concentrado de plaquetas e células imunitárias que permite reunir, em uma única membrana, os componentes favoráveis à cicatrização e a imunidade do paciente.

Durante este trabalho, percebemos o interesse crescente dos clínicos nas aplicações clínicas da fibrina rica em plaquetas nos últimos 20 anos e sua diversidade de aplicações clínicas na medicina dentária.

A fibrina rica em plaquetas demonstra um potencial regenerativo com poucas complicações, sendo utilizado numa variedade de intervenções odontológicas devido às suas muitas vantagens.

O seu valor agregado e resultados favoráveis são interessantes para tratamentos de cicatrização prolongada, melhorando assim os pós-operatórios, ao acelerar a recuperação e reduzir as complicações. Além disso, desempenha um papel na regeneração tecidual, sendo especialmente benéfico em cirurgia oral, visto que melhora o processo de cicatrização para cuidados que exigem regeneração de tecidos moles ou duros ou que possam levar à inflamação.

Além disso, o seu custo reduzido e um protocolo de elaboração acessível e facilmente reproduzível tornam seu uso essencial na prática da medicina dentaria em consultório.

A combinação da fibrina rica em plaquetas com terapias regenerativas, como substitutos ósseos, por exemplo, tem se mostrado eficaz em periodontia, no tratamento de defeitos ósseos ou em implantologia, durante a implantação imediata pós-extração.

O seu potencial anti-infeccioso, por sua vez, faz sentido em intervenções cirúrgicas, como extrações ou lesões periapicais.

Assim, a fibrina rica em plaquetas mostrou seu interesse em muitas áreas. No entanto, é um biomaterial ainda recente, com pouco conhecimento a longo prazo, que continua a evoluir em novas áreas, como odontologia e estética, com novos derivados como

Fibrina rica em plaquetas injetável (i-PRF) ou Fibrina rica em plaquetas avançada (A-PRF ou A-PRF+).

IV. Bibliografía

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 trial. *Acta Odontologica Scandinavica*, 74(1), 36–43. <https://doi.org/10.3109/00016357.2015.1035672>

Agrawal, A. (2017). Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World Journal of Clinical Cases*, 5(5), 159. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i5.159>

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>

Andrés-García, R., Ríos-Santos, J. V., Herrero-Climent, M., Bullón, P., Fernández-Farhall, J., Gómez-Menchero, A., Fernández-Palacín, A., & Ríos-Carrasco, B. (2021). Sinus Floor Elevation via an Osteotome Technique without Biomaterials. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1103. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031103>

Araújo, M. G., Silva, C. O., Misawa, M., & Sukekava, F. (2015). Alveolar socket healing: what can we learn ? *Periodontology 2000*, 68(1), 122-134. <https://doi.org/10.1111/prd.12082>

Arshad S, Tehreem F, Rehab Khan M, Ahmed F, Marya A, Karobari MI. Platelet-Rich Fibrin Used in Regenerative Endodontics and Dentistry: Current Uses, Limitations, and Future Recommendations for Application. *Int J Dent*. 2021 Dec 15;2021:4514598. doi: 10.1155/2021/4514598. PMID: 34956367; PMCID: PMC8695013.

Bailey, E., Kashbour, W. A., Shah, N., Worthington, H. V., Renton, T., & Coulthard, P. (2020). Surgical techniques for the removal of mandibular wisdom teeth. *The Cochrane Library*, 2020(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004345.pub3>

Bölükbaşı, N., Ersanli, S., Keklikoglu, N., Basegmez, C., & Ozdemir, T. (2015). Sinus Augmentation With Platelet-Rich Fibrin in Combination with Bovine Bone Graft Versus Bovine Bone Graft in Combination With Collagen Membrane. *Journal of Oral Implantology*, 41(5), 586-595. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-d-13-00129>

Borie, E. (2015). *Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review*. PubMed Central (PMC). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509294/>

Brennan, M. (1991, 1 décembre). *Fibrin glue*. Blood Reviews; Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/0268-960x\(91\)90015-5](https://doi.org/10.1016/0268-960x(91)90015-5)

Cardoso, C. L., Rodrigues, M. T. V., Júnior, O. F., Garlet, G. P., & De Carvalho, P. V. R. (2010). Clinical Concepts of Dry Socket. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(8), 1922–1932. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.09.085>

Castro, A. M. P., Van Dessel, J., Temmerman, A., Jacobs, R., & Quirynen, M. (2021). Effect of different platelet-rich fibrin matrices for ridge preservation in multiple tooth extractions: A split-mouth randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 48(7), 984-995. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13463>

Chakravarthi, S. P. (2017). Platelet rich fibrin in the management of established dry socket. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 43(3), 160. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2017.43.3.160>

Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M., Schoeffler, C., Dohan, S., Dohan, A., Mouhyi, J., & Dohan, D. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*, 101(3), 299-303. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.012>

De Revel, T., & Doghmi, K. (2004). Physiologie de l'hémostase. *EMC-Dentisterie*. <https://doi.org/10.1016/j.emcden.2003.05.001>

Diss, A., Dohan, D., Mouhyi, J., & Mahler, P. (2008). Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*, *105*(5), 572-579. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.08.021>

Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006). 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 Ehrenfest, D. M., Rasmusson, L., & Albrektsson, T. (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, *27*(3), 158-167. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>

Dohan Ehrenfest, D. M., Del Corso, M., Diss, A., Mouhyi, J., & Charrier, J. B. (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. D., Kang, B. S., Nally, M., Lanata, N., Wang, H. L., & Quirynen, M. (2017). 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>

Fan, Y., Perez, K., & Dym, H. (2020). Clinical Uses of Platelet-Rich Fibrin in Oral and Maxillofacial Surgery. *Dental Clinics of North America*, *64*(2), 291–303. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.12.012>

Gassling, V., Purcz, N., Braesen, J. H., Will, M., Gierloff, M., Behrens, E., Açil, Y., & Wiltfang, J. (2013). Comparison of two different absorbable membranes for the coverage of lateral osteotomy sites in maxillary sinus augmentation: A preliminary study. *Journal of Cranio-maxillofacial Surgery*, *41*(1), 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2012.10.015>

Gibble, J., & Ness, P. (1990). Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion*, *30*(8), 741-747. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1990.30891020337.x>

Gil, M. R. (2019). Overview of the Coagulation System. *Elsevier eBooks*, 559-564. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813726-0.00091-x>

Hauser, F., Gaydarov, N., Badoud, I., Vazquez, L., Bernard, J., & 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>

Hoaglin, D. R., & Lines, G. K. (2013). Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *International journal of dentistry*, *2013*, 875380. <https://doi.org/10.1155/2013/875380>

Introducing Choukroun's Platelet Rich Fibrin (PRF) to the Reconstructive Surgery Milieu:

<https://blueskybio.com/caffeine/uploads/files/docs/JIACD%20PRF%202009.pdf>

Janssens, K., Dijke, P. T., Janssens, S., & Van Hul, W. (2005). Transforming Growth Factor- β 1 to the Bone. *Endocrine Reviews*, 26(6), 743-774. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0001>

Kachroo, P., & Pradeep, A. R. (2011). Autologous Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Mandibular Degree II Furcation Defects: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 82(10), 1396–1403. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.100731>

Kanoriya, D., Pradeep, A. R., Garg, V., & Singhal, S. (2017). Mandibular Degree II Furcation Defects Treatment with Platelet-Rich Fibrin and 1% Alendronate Gel Combination: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 88(3), 250–258. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160269>

Karimi, K., & Rockwell, H. (2019c). The Benefits of Platelet-Rich Fibrin. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 27(3), 331-340. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2019.03.005>

Karunakar, P., Prasanna, J. S., Jayadev, M., & Shravani, G. (2014). Platelet-rich fibrin, “a faster healing aid” in the treatment of combined lesions: A report of two cases. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(5), 651. <https://doi.org/10.4103/0972-124x.142467>

Kassab, M. M., & Cohen, R. M. (2003). The etiology and prevalence of gingival recession. *Journal of the American Dental Association*, 134(2), 220–225. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0137>

Keswani D., Pandey R. K. Revascularization of an immature tooth with a necrotic pulp using platelet-rich fibrin: a case report. *International Endodontic Journal* . 2013;46(11):1096–1104. doi: 10.1111/iej.12107.

Kobayashi, M., Kawase, T., Horimizu, M., Okuda, K., Wolff, L. F., & Yoshie, H. (2012). A proposed protocol for the standardized preparation of PRF membranes for clinical use. *Biologicals*, *40*(5), 323-329. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2012.07.004>

Kulkarni, M. R., Mohan, J., & Bakshi, P. V. (2019). Platelet-Rich Fibrin as a Grafting Material in Periapical Surgery: A Case Series. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, *39*(4), e123–e127. <https://doi.org/10.11607/prd.3510>

Laraki M, Chbicheb S, El Wady W. Les alvéolites: revue de littérature [Alveolitis: review of the literature]. *Odontostomatol Trop*. 2012 Sep;*35*(139):19-25. French. PMID: 23316597.

Lee, J., Kim, S., Kim, J., Lee, Y. R., Choi, J., Dragos, R., & Rotaru, H. (2012). Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology*, *113*(4), 459-463. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.03.043>

Liang Y, Ma R, Chen L, Dai X, Zuo S, Jiang W, Hu N, Deng Z, Zhao W. Efficacy of i-PRF in regenerative endodontics therapy for mature permanent teeth with pulp necrosis: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *Trials*. 2021 Jul *6*;22(1):436. doi: 10.1186/s13063-021-05401-7. PMID: 34229752; PMCID: PMC8261915.

Lucia, S., Alessandro, P., Brunello, G., Giada, F., Massimo, D. F., Daniele, B., Fouad, K., & Stefano, S. (2022). The bone lid technique in lateral sinus lift : a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Implant Dentistry*, *8*(1). <https://doi.org/10.1186/s40729-022-00433-3>

Lundgren, S., Andersson, S., Gualini, F., & Sennerby, L. (2004). Bone Reformation with Sinus Membrane Elevation : A New Surgical Technique for Maxillary Sinus Floor

Augmentation. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 6(3), 165-173. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2004.tb00217.x>

Mallappa, J., Vasanth, D., Gowda, T. M., Shah, R., Gayathri, G. V., & Mehta, D. S. (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

Marques, L. F., Stessuk, T., Camargo, I. C. C., Sabeh Junior, N., Santos, L. D., & Ribeiro-Paes, J. T. (2014). Platelet-rich plasma (PRP) : Methodological aspects and clinical applications. *Platelets*, 26(2), 101-113. <https://doi.org/10.3109/09537104.2014.881991>

Mazor, Z., Horowitz, R. A., Del Corso, M., Prasad, H. S., Rohrer, M. D., & Ehrenfest, D. M. D. (2009). Sinus Floor Augmentation With Simultaneous Implant Placement Using Choukroun's Platelet-Rich Fibrin as the Sole Grafting Material : A Radiologic and Histologic Study at 6 Months. *Journal of Periodontology*, 80(12), 2056-2064. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090252>

Mohanty, S., Pathak, H., & Dabas, J. (2014). Platelet rich fibrin: A new covering material for oral mucosal defects. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 4(2), 144–146. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2014.03.003>

Miron, R. J., Zucchelli, G., Pikos, M. A., Salama, M., Lee, S. S., Guillemette, V., Fujioka-Kobayashi, M., Bishara, M., Zhang, Y., Wang, H., Chandad, F., Nacopoulos, C., Simonpieri, A., Aalam, A., Felice, P., Sammartino, G., Ghanaati, S., Hernandez, M., & Choukroun, J. (2017). Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 21(6), 1913–1927. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2133-z>

Paul, W. E. (2015). History of interleukin-4. *Cytokine*, 75(1), 3-7. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.01.038>

Preeja, C., & Arun, S. (2014). Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. *The Saudi Journal for Dental Research*, 5(2), 117–122.
<https://doi.org/10.1016/j.ksujds.2013.09.001>

Presta, M., Dell’Era, P., Mitola, S., Moroni, E., Ronca, R., & Rusnati, M. (2005). Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 16(2), 159-178. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.01.004>

Pugsley, M. K., & Tabrizchi, R. (2000). The vascular system. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 44(2), 333-340. [https://doi.org/10.1016/s1056-8719\(00\)00125-8](https://doi.org/10.1016/s1056-8719(00)00125-8)

Puri, K., Khatri, M., Bansal, M., Kumar, A., Rehan, M., & Gupta, A. (2022). A novel injectable platelet-rich fibrin reinforced papilla reconstruction technique. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 26(4), 412. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_441_21

Rakotoarison, R. A., Rakotoarivony, A. E., Rakotoarisoa, A. H. N., Razakatiana, A. T. E., Alson, S. R., & Alson, O. R. (2013). Le PRF en implantologie dentaire : une technique prometteuse à Madagascar ? *MBCB*. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2013074>

Rodas, M. a. R., De Paula, B. B., Pazmiño, V. F. C., Vieira, F. F. D. S. L., Santiago, J. F., Junior, & 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>

Rudagi K., Rudagi B. One-step apexification in immature tooth using grey mineral trioxide aggregate as an apical barrier and autologus platelet rich fibrin membrane as an internal matrix. *Journal of Conservative Dentistry* . 2012;15(2):p. 196.
doi: 10.4103/0972-0707.94582

Santarlaschi, V., Cosmi, L., Maggi, L., Liotta, F., & Annunziato, F. (2013). IL-1 and T Helper Immune Responses. *Frontiers in Immunology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00182>

Shah, M., Deshpande, N., Bharwani, A., Nadig, P., Doshi, V., & Dave, D. (2014). Effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 18(6), 698. <https://doi.org/10.4103/0972-124x.147400>

Shah, M., Raval, Y., & Bora, N. (2022). Comparative evaluation of the efficacy of xenogeneic collagen matrix and platelet-rich fibrin in the treatment of gingival recession. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 26(5), 465. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_399_21

Shivashankar, V. Y., Johns, D. A., Vidyanath, S., & Sam, G. (2013). Combination of platelet rich fibrin, hydroxyapatite and PRF membrane in the management of large inflammatory periapical lesion. *Journal of conservative dentistry : JCD*, 16(3), 261–264. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.111329>

Simonpieri, A., J. C., Girard, M., Ouaknine, T., & Dohan, D. (2004). Implantation immédiate post-extractionnelle (IPE) : l'intérêt du PRF®. *Implantodontie*, 13(3), 177-189. <https://doi.org/10.1016/j.implan.2004.06.004>

Smeets, R., Henningsen, A., Jung, O., Heiland, M., Hammächer, C., & Heiland, M. (2014). Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis – a review. *Head & Face Medicine*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1746-160x-10-34>

Stassen, J. M., Arnout, J., & Deckmyn, H. (2004). The Hemostatic System. *Current Medicinal Chemistry*, 11(17), 2245-2260. <https://doi.org/10.2174/0929867043364603>

Tajima, N., Ohba, S., Sawase, T., & Asahina, I. (2013). Evaluation of Sinus Floor Augmentation with Simultaneous Implant Placement Using Platelet-Rich Fibrin as Sole

Grafting Material. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 28(1), 77-83. <https://doi.org/10.11607/jomi.2613>

Takahashi, H., & Shibuya, M. (2005). The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clinical Science*, 109(3), 227-241. <https://doi.org/10.1042/cs20040370>

Tarallo, F., Mancini, L., Pitzurra, L., Bizzarro, S., Tepedino, M., & Marchetti, E. (2020). Use of Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Grade 2 Furcation Defects: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2104. <https://doi.org/10.3390/jcm9072104>

Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W. M., Levi, M., & Reitsma, P. H. (2013). New Fundamentals in Hemostasis. *Physiological Reviews*, 93(1), 327-358. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011>

Wu Z, Lin Y, Xu X, Chen Z, Xiang Y, Yang L, Zhang W, Xiao S, Chen X. Clinical observation of autologous platelet rich fibrin assisted revascularization of mature permanent teeth. *Head Face Med*. 2023 Mar 15;19(1):9. doi: 10.1186/s13005-023-00350-9. PMID: 36922821; PMCID: PMC10015916

Zhou, Z., Qi, X., & Notice, T. (2020). Treatment of mandibular grade III furcation involvement using platelet-rich fibrin and allogenic graft with 12-month follow-up — A case report. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 10(4), 542–546. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2020.08.012>

