



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA INFLUÊNCIA DA
APLICAÇÃO DA MEMBRANA DE L-PRF NA
CICATRIZAÇÃO APÓS EXODONTIA DE TERCEIROS
MOLARES INCLUSOS E SEMI INCLUSOS**

Trabalho submetido por
DINA DO CARMO BATISTA MATEUS
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA INFLUÊNCIA DA
APLICAÇÃO DA MEMBRANA DE L-PRF NA
CICATRIZAÇÃO APÓS EXODONTIA DE TERCEIROS
MOLARES INCLUSOS E SEMI INCLUSOS**

Trabalho submetido por
Dina do Carmo Batista Mateus
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Paulo Maia

setembro de 2020

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Paulo Maia, que foi meu professor de Cirurgia, e que amavelmente aceitou ser meu orientador. Muito obrigada Professor por ser a pessoa que é, e que me transmitiu sempre a segurança de que tudo iria correr bem.

Quero agradecer á minha família, aos meus Pais e Irmãos, por todo o apoio, amor e carinho que me deram durante estes 5 anos.

Quero agradecer aos meus filhos, Guilherme e António, por terem sido os filhos mais queridos, dóceis e atenciosos, sempre disponíveis para ajudar e facilitar a vida da mãe, sem vocês nada teria feito tanto sentido, muito obrigada pelo vosso carinho e amor, sempre e para sempre!

Ao meu Namorado João, que está sempre ao meu lado, em todos os momentos, o melhor companheiro e o meu melhor amigo. Com o teu apoio incondicional e com o teu amor tudo foi mais fácil.

Aos avós dos meus filhos, que tiveram um papel importantíssimo, sem eles não teria sido possível. Tiveram sempre disponíveis e com um sorriso no rosto, para ajudarem.

Ás minhas queridas colegas, Filipa Passos Sousa e Andreia Paixão, o meu muito obrigada pelas palavras amigas, pelo vosso apoio. Obrigada por me terem dado a mão e tão carinhosamente me terem acolhido.

À minha querida colega, amiga, Elisabete Vieira, sinto-me orgulhosa e grata por termos entrado neste percurso juntas e termos terminado juntas. Obrigada por tudo, e por fazeres parte da minha vida.

Obrigada a todos os meus amigos que sempre torceram por mim, pela força transmitida e pelas palavras amigas de encorajamento. Obrigada a todos os colegas que também fizeram parte deste percurso. Esta caminhada sozinha não teria feito sentido. Grata a todos voçes.

RESUMO

O uso de agregados plaquetários tem crescido muito em diversas áreas da medicina, não sendo diferente na medicina dentária, onde o seu uso passou a ser muito frequentemente falado, aquando da sua utilização em cirurgias de elevação do seio maxilar. O L-PRF tem uma maior facilidade de obtenção em relação ao PRP, o que tem tornado o seu uso mais difundido. A grande vantagem em se utilizar concentrados de plaquetas está na presença de mediadores inflamatórios e células de defesas em grande concentração no leito cirúrgico, favorecendo assim a angiogênese e o processo de reparação tecidual, o que resulta num processo inflamatório modulado e mais brando. Em cirurgia oral, muito se tem estudado sobre a sua capacidade de diminuir a dor, o edema, o trismo e episódios de osteíte na exodontia de terceiros molares inferiores. Vários estudos indicam melhorias nestes parâmetros quando comparados com a não utilização do L-PRF. No que respeita à formação óssea no leito cirúrgico, não existe consenso.

Palavras chave: Plasma rico em plaquetas; fibrina rica em plaquetas; extração; alvéolo; preservação; extração do terceiro molar mandibular.

ABSTRACT

The use of platelet aggregates has grown a lot in several areas of medicine, and it is not different in dentistry, where it had its very popular use associated with maxillary sinus surgeries. The L-PRF is easier to obtain than the PRP, which has made its use more widespread. The great advantage of using platelet concentrates is in the presence of inflammatory mediators and defense cells in great concentration in the surgical bed, favoring angiogenesis and the tissue repair process, which results in a milder, modulated inflammatory process. In oral surgery, much has been studied about its ability to decrease pain, edema, trismus and osteitis episodes in extraction of lower third molars, with the results showing improvement in all of these parameters when compared to the control groups. However, it has not been shown to be more effective in bone formation in the surgical flask compared to the control groups.

Keywords: Platelet-rich plasma; platelet-rich fibrin; extraction; alveolus; preservation; extraction of the mandibular third molar.

RESUMO

El uso de agregados plaquetarios ha crecido mucho en varias áreas de la medicina, y no es diferente en la odontología, donde tuvo su uso muy popular asociado a las cirugías de seno maxilar. El L-PRF es más fácil de obtener que el PRP, lo que ha hecho que su uso sea más generalizado. La gran ventaja de utilizar concentrados de plaquetas es la presencia de mediadores inflamatorios y células de defensa en gran concentración en el lecho quirúrgico, favoreciendo la angiogénesis y el proceso de reparación tisular, lo que resulta en un proceso inflamatorio más suave y modulado. En cirugía oral, se ha estudiado mucho sobre su capacidad para disminuir los episodios de dolor, edema, trismo y osteítis en la extracción de terceros molares inferiores, y los resultados muestran una mejoría en todos estos parámetros en comparación con los grupos control. Sin embargo, no se ha demostrado que sea más eficaz en la formación de hueso en el matraz quirúrgico en comparación con los grupos de control.

Palabras llave: Plasma rico en plaquetas; fibrina rica en plaquetas; extracción; alvéolo; preservación; extracción del tercer molar mandibular.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. METODOLOGIA.....	17
3. RESULTADOS	19
4. DESENVOLVIMENTO.....	21
4.1. Plaquetas e fatores de crescimento	21
4.2. Processo inflamatório	21
4.2.1. Citoquinas inflamatórias.....	22
4.2.2. Interleucina-1b (IL-1b).....	22
4.2.3. Interleucina 6 (IL-6)	23
4.2.4. Fator de necrose tumoral a (TNF-a)	23
4.2.5. Angiogênese	24
4.3. Concentrados de plaquetas e o processo inflamatório.....	25
4.4. Técnica de obtenção PRP	28
4.5. Técnica de obtenção PRF	30
4.6. Aplicação PRF.....	33
4.7. O uso do PRF na exodontia de terceiros molares inclusos.....	34
5. CONCLUSÕES.....	51
BIBLIOGRAFIA	53

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Tubos após passar pela centrifugação. É possível observar o coágulo de fibrina e plaquetas em cor amarelada. 31
- Figura 2: Coágulo de fibrina após remoção do tubo de centrifugação. 32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados relevantes dos estudos que avaliam a utilização de PRF em sítios de extração de terceiros molares.	38
---	----

LISTA DE SIGLAS

FGFb	fator de crescimento de fibroblastos
IFN	interferon
IL	Interleucina
L-PRF	fibrina rica em leucócitos e plaquetas
PDGF	fator de crescimento derivado de plaquetas
L-PRF	plasma rico em fibrina
PRP	plasma rico em plaquetas
TNF	Fator de necrose tumoral
VEGF	fator de crescimento endotelial vascular

1. INTRODUÇÃO

Originalmente os concentrados de plaquetas eram utilizados com o objetivo de prevenir hemorragias em pacientes com trombocitopénias graves ou com perdas significativas de sangue durante cirurgias de longa duração (Dohan Ehrenfest et al., 2009).

Os produtos derivados do sangue com o objetivo de auxiliar o processo de encerramento e cicatrização de feridas foram descritos há mais de 40 anos, e são constituídos por fibrinogénio concentrado, com polimerização induzida por trombina e cálcio (Dohan et al., 2006c; Dohan Ehrenfest et al., 2009; Schär et al., 2015; Simonpieri et al., 2012). As colas de fibrinas autólogas são consideradas uma melhor escolha por apresentar um menor risco de contaminação (Castro et al., 2017a; Dohan et al., 2006c; Dohan Ehrenfest et al., 2009, 2018; Schär et al., 2015).

Devido à complexidade da técnica de obtenção e dos custos associados de obtenção, nos últimos anos tem-se procurado alternativas (Castro et al., 2017a; Dohan et al., 2006c; Dohan Ehrenfest et al., 2009, 2018; Schär et al., 2015), principalmente associado a enxertos ósseos, sendo os enxertos de seio maxilar a área que têm mais aplicações testadas e artigos publicados com a utilização de concentrados sanguíneos (Castro et al., 2017b; Del Corso et al., 2012; Dohan et al., 2006a; Simonpieri et al., 2012).

Os concentrados de plaquetas apresentam grandes quantidades de fatores de crescimento e possuem a capacidade de estimular a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), além da proliferação e remodelação celular. O plasma rico em plaquetas (PRP) independentemente da técnica de obtenção, tem em comum a colheita de sangue juntamente com um anticoagulante seguido da centrifugação, associado com ativadores como trombina ou cloreto de cálcio (Castro et al., 2017a; Dohan Ehrenfest et al., 2009, 2018; Öncü et al., 2016; Uyanik et al., 2015; Xu et al., 2020).

Recentemente criaram-se os protocolos de plasma rico em fibrina (L-PRF) (Dohan et al., 2006c), nessa técnica, o sangue é colhido sem qualquer anticoagulante e imediatamente centrifugado. Um processo natural de coagulação ocorre então e permite a fácil colheita de um coágulo de fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF), sem a necessidade de qualquer modificação bioquímica do sangue, ou seja, sem requerer

anticoagulantes, trombina ou cloreto de cálcio (Castro et al., 2017a; Dohan et al., 2006a, 2006c; Dohan Ehrenfest et al., 2009, 2018).

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura sobre a utilização do plasma rico em fibrina em medicina dentária, mais especificamente após extrações de terceiros molares.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa da literatura na biblioteca eletrônica PubMed, com a seguinte combinação de palavras: “platelet-rich plasma” OR “platelet-rich fibrin” AND “extraction” AND “socket,” AND “preservation” AND “mandibular third molar extraction”. Os critérios de inclusão envolvem artigos publicados em inglês, português e Espanhol de janeiro de 2010 até maio de 2020, relatando o uso de concentrados sanguíneos. Foram elegíveis para este trabalho artigos de revisão, relatos de caso clínico, estudos clínicos, meta análises, estudos randomizados e estudos prospectivos de coorte. Uma primeira avaliação foi realizada com base no título e no resumo, seguido depois pela leitura completa dos artigos selecionados.

Avaliação clínica da influência da aplicação da membrana de L-PRF na cicatrização após exodontia de terceiros molares inclusos e semi inclusos

3. RESULTADOS

Procura primária de resultados: A procura inicial resultou em 66 artigos, que após aplicação dos critérios de inclusão, remoção de duplicados, leitura do título e do resumo foram selecionados 47 artigos para leitura e avaliação, que foram incluídos nessa revisão.

Avaliação clínica da influência da aplicação da membrana de L-PRF na cicatrização após exodontia de terceiros molares inclusos e semi inclusos

4. DESENVOLVIMENTO

4.1. Plaquetas e fatores de crescimento

Formadas na medula óssea, as plaquetas são estruturas discoidais e anucleares. A sua vida útil é de 8 a 10 dias, e o citoplasma contém muitos grânulos cujo conteúdo é secretado no momento da ativação (Al-Hamed et al., 2019; Dohan et al., 2006b).

Os grânulos plaquetários contêm muitas proteínas, específicas para plaquetas (como b-tromboglobulina) ou não-plaquetárias (fatores de coagulação, promotores de crescimento, inibidores de fibrinólise, imunoglobulinas, etc.). Os grânulos densos contêm cálcio, serotonina, etc. Além disso, a membrana plaquetária é uma camada dupla de fosfolipídios na qual são inseridos recetores para muitas moléculas (colagénio, trombina, etc.) (Al-Hamed et al., 2019; Dohan et al., 2006b, 2006c; Sadeghi et al., 2016; Xu et al., 2020).

A ativação é fundamental para iniciar e apoiar a hemostasia devido à agregação no local da lesão e às interações com os mecanismos de coagulação (Dohan et al., 2006c). Porém, a desgranulação também implica a libertação de citoquinas capazes de estimular a migração e proliferação celular dentro da matriz de fibrina, iniciando as primeiras etapas da cicatrização (Dohan et al., 2006b).

Durante a preparação do plasma rico em fibrina, a lenta polimerização da malha de fibrina parece gerar uma rede de fibrina muito semelhante à natural, que favorece a migração e proliferação celular mais eficiente e, conseqüentemente, a um melhor processo de cicatrização (Dohan et al., 2006a, 2006c).

4.2. Processo inflamatório

A inflamação é definida por todos os fenómenos de reação iniciada em resposta a uma agressão específica. O processo inflamatório ocorre em 3 fases sucessivas: fase vascular, fase celular e fase de cicatrização (Dohan et al., 2006c).

A fase vascular é caracterizada pelo desenvolvimento da hemostasia (a constituição de uma matriz cicatricial à base de fibrina) e a instalação de um nódulo leucocítico (a chegada ao local lesado de células inflamatórias capazes de coordenar todas

as forças celulares envolvidas, levando-as à cobertura anti-infeciosa das etapas iniciais de cura). Finalmente, todos os processos hemostáticos levam à coagulação ao longo da ferida vascular e à formação de um coágulo de fibrina (Dohan et al., 2006c).

Os fenômenos vaso exsudativos iniciais permitem a migração de leucócitos para o local inflamatório. Os primeiros a chegar são os leucócitos polimorfonucleares; estes são substituídos por monócitos / macrófagos com a sua alta capacidade de fagocitose. Linfócitos e plasmócitos participam da reação antigênica específica. Todas estas células são ativadas em locais inflamatórios e secretam muitas citocinas e promotores de crescimento. Os mediadores da inflamação participam do recrutamento de fibroblastos, induzem a proliferação e estimulam a atividade biossintética, levando à secreção de proteases (metaloproteases e plasmina) e também à neossíntese das macromoléculas matriciais. Como os processos inflamatórios são inerentes ao próprio ato cirúrgico, a adição de L-PRF pode diminuir muitos efeitos deletérios, melhorando o conforto do paciente durante a fase de cicatrização (Dohan et al., 2006c).

4.2.1. Citoquinas inflamatórias

O número de mediadores implicados nos processos inflamatórios é altamente significativo, sendo as 3 principais citocinas inflamatórias as Interleucina (IL-1b, IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF-a). Durante um fenômeno inflamatório, os picos de secreção dessas 3 citocinas são sincronizados no espaço e no tempo (Xu et al., 2020). Na verdade, estas 3 moléculas juntas constituem um elo chave na inflamação (Al-Hamed et al., 2019; Uyanik et al., 2015).

4.2.2. Interleucina-1b (IL-1b)

IL-1 é produzida pelos macrófagos, neutrófilos, células endoteliais, fibroblastos, queratinócitos e células de Langerhans dilatadas. É um mediador fundamental do controle da inflamação (Al-Hamed et al., 2019; Dohan et al., 2006c).

Existe em 2 isoformas, a e b, correspondendo a 2 genes diferentes, mas conserva 27% de homologia proteica. IL-1b continua a ser a forma prevalente. A síntese de IL-1 é mediada por TNF-a, Interferons (IFN) a, b e c, e endotoxinas bacterianas. Sua principal atividade é a estimulação de linfócitos T helper, a combinação com TNF-a, IL-1 esta implícito na osteólise, ativando os osteoclastos e inibindo a formação óssea (Dohan et al., 2006c).

4.2.3. Interleucina 6 (IL-6)

IL-6 é uma citocina associada ao circuito IL-1b e TNF-a. As suas principais fontes *in vivo* são monócitos estimulados, fibroblastos e células endoteliais. Macrófagos, linfócitos T e B, granulócitos, mastócitos, condrócitos e osteoblastos também produzem IL-6 após a estimulação. E fisiologicamente, a secreção de IL-6 é estimulada por IL-1, endotoxinas bacterianas, TNF-a e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). IL-6 também pode estimular ou inibir a sua própria síntese. IL-6 é um fator de diferenciação para linfócitos B e um ativador de linfócitos T. Na presença de IL-2, induz a diferenciação de linfócitos T maduros e imaturos em linfócitos T citotóxicos. Além disso, após o pré-tratamento celular e ativação por IL-4, a IL-6 é capaz de induzir a diferenciação final de linfócitos B em plasmócitos secretores, dentro das populações de linfócitos B, a IL-6 estimula significativamente a secreção de anticorpos. Essa taxa pode aumentar de 120 a 400 vezes. A IL-6 e a IL-3 atuam de forma sinérgica para promover a proliferação de células-tronco hematopoéticas *in vitro*. IL-6 constitui, portanto, uma via de amplificação principal para sinais transmitidos às células do sistema imunológico. Assim, a IL-6 apoiará as cadeias de reação que levam à inflamação, destruição e remodelação (Dohan et al., 2006c; Schär et al., 2015).

4.2.4. Fator de necrose tumoral a (TNF-a)

TNF- é uma das citocinas libertadas pela primeira vez durante a resposta inflamatória à agressão da endotoxina bacteriana. Após estimulação por antígenos bacterianos, o TNF-a é secretado por monócitos / macrófagos, neutrófilos, leucócitos polimorfonucleares e linfócitos T. A sua produção é sub-regulada por IL-6 e TGF-b. O TNF- ativa monócitos e estimula a capacidade de remodelagem dos fibroblastos. Além

disso, aumenta a fagocitose e a cito toxicidade dos neutrófilos e modula a expressão de mediadores-chave, como IL-1 e IL-6 (Dohan et al., 2006c).

4.2.5. Angiogênese

A angiogênese consiste na formação de novo vaso sanguíneo dentro da ferida. Requer uma matriz extracelular para permitir a migração, divisão e alteração do fenótipo das células endoteliais. Foi claramente demonstrado que a matriz de fibrina leva diretamente á angiogênese. A propriedade de angiogênese da matriz de fibrina é explicado pela estrutura tridimensional do gel de fibrina e pela ação simultânea de citocinas contidas nas malhas (Van Hinsbergh et al., 2001). Além disso, os principais fatores solúveis na angiogênese, como fator de crescimento de fibroblastos (FGFb), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), angiopoietina e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), estão incluídos no gel de fibrina. Alguns estudos indicam que o FGFb e o PDGF se podem ligar à fibrina com alta afinidade. Portanto, a indução direta da angiogênese com fibrina pode ser explicada pela ligação da fibrina a vários fatores de crescimento diferentes. Modelos in vitro mostraram que a estrutura e as propriedades mecânicas do coágulo de fibrina também são fatores importantes. A rigidez da matriz influencia consideravelmente a formação capilar pelas células endoteliais em resposta à estimulação de FGFb ou VEGF. Estas diferenças na configuração da matriz de fibrina são cruciais para a compreensão das diferenças de cinética biológica entre cola de fibrina, PRP e L-PRF (Choukroun et al., 2006).

O processo de angiogênese é geralmente considerado como envolvendo a ativação inicial e a libertação subsequente de células endoteliais pela degradação da sua membrana basal. Segue-se a migração das células endoteliais para a matriz extracelular intersticial, que é acompanhada pela proliferação de células endoteliais. Posteriormente, ocorre a formação do lúmen e os tubos endoteliais recém-formados desenvolvem uma membrana basal e os vasos estabilizam-se (Van Hinsbergh et al., 2001).

O início e a progressão da angiogênese são controlados por fatores de crescimento vascular, frequentemente em interação com citocinas. Somente quando estes fatores atuam nas células endoteliais, num ambiente de matriz adequado, a angiogênese

prossegue. Caso contrário, as células são refratárias à estimulação ou respondem, mas subsequentemente entram em apoptose e morrem. Os recetores celulares, em particular as integrinas, reconhecem locais de interação de matriz específicos. Eles não apenas facilitam a adesão celular, mas também transferem sinais bioquímicos para a célula em resposta a essa interação. Esses sinais bioquímicos fornecem à célula informações sobre a sua posição, influenciando assim a capacidade de resposta da célula a fatores de crescimento e citocinas. Fatores angiogênicos de crescimento e citocinas não apenas influenciam a proliferação das células endoteliais, mas também afetam a produção de proteases modificadoras da matriz. 9,10 Essas proteases estão envolvidas na migração e invasão celular, agindo nas interações célula-matriz, e contribuem para a formação de um lúmen das novas estruturas vasculares (Van Hinsbergh et al., 2001).

4.3. Concentrados de plaquetas e o processo inflamatório

A primeira geração de concentrados de plaquetas, que incluía plasma rico em plaquetas (PRP) e plasma rico em fatores de crescimento (PRGF) tinham algumas desvantagens: caro, dependente do operador e tempo de produção prolongado. A segunda geração de concentrados de plaquetas pareceu melhorar e facilitar o uso desta técnica (Dohan et al., 2006b). A fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF) pertence à 2ª geração de concentrados de plaquetas (Dohan Ehrenfest et al., 2018; Öncü et al., 2016).

Os PRPs são frequentemente considerados como colas de fibrina aprimoradas; no entanto, L-PRFs podem ser considerados biomaterial de fibrina denso com propriedades biomecânicas. Um coágulo de fibrina de alta densidade pode servir como uma matriz de cura biológica, apoiando a migração celular e a libertação de citocinas, expandindo bastante a gama das suas potenciais aplicações (Dohan Ehrenfest et al., 2009; Kobayashi et al., 2016).

O coágulo ou membrana L-PRF contém a maioria das plaquetas e metade dos leucócitos presentes na colheita inicial de sangue. As plaquetas são principalmente ativadas e servem como um cimento para reforçar a matriz de fibrina fortemente polimerizada. Os leucócitos estão presos dentro dessa rede de fibrina, mas ainda estão vivos (Dohan Ehrenfest et al., 2018).

Durante o processamento de L-PRF por centrifugação, as plaquetas são ativadas e a sua desgranulação maciça implica uma liberação de citoquina muito significativa. Citoquinas de concentrados ricas em plaquetas já foram quantificadas em muitas configurações tecnológicas (Dohan et al., 2006c). Essas análises iniciais revelaram que a lenta polimerização da fibrina durante o processamento de L-PRF leva à incorporação intrínseca de citoquinas plaquetárias e cadeias glicânicas nas malhas de fibrina. Este resultado implicaria que o L-PRF, ao contrário dos outros concentrados de plaquetas, seria capaz de libertar citoquinas progressivamente durante a remodelação da matriz de fibrina; tal mecanismo pode explicar as propriedades de cura clinicamente observadas de L-PRF (Dohan et al., 2006b; Dohan Ehrenfest et al., 2009).

Os fatores de crescimento das plaquetas ficam presos na rede de fibrina, com esta arquitetura, o L-PRF é a fonte de uma liberação forte e lenta de fatores de crescimento durante mais de 7 dias *in vitro*, através da liberação dos fatores de crescimento de plaquetas aprisionados dentro do gel de fibrina ou através da produção de novas moléculas pelos leucócitos do coágulo (Dohan et al., 2006c; Dohan Ehrenfest et al., 2018).

Durante o processamento de L-PRF, os leucócitos também podem libertar citoquinas em reação aos fenómenos hemostáticos e inflamatórios induzidos artificialmente no tubo centrifugado (Dohan et al., 2006c).

Esta intensidade e padrão de liberação foram comparados com outras formas de concentrados de plaquetas (particularmente com alguns géis de plasma rico em plaquetas), e foi constatado que este perfil de liberação lenta de fatores de crescimento pode ser considerado como uma assinatura biológica de cada concentrado de plaquetas como um biomaterial para regeneração (Dohan Ehrenfest et al., 2018).

In vitro, as membranas L-PRF têm fortes efeitos na estimulação da proliferação da maioria dos tipos de células (fibroblastos, queratinócitos, pré-adipócitos, osteoblastos, células-tronco mesenquimais ósseas) e na diferenciação das células ósseas. Este resultado foi explicado pelos fatores de crescimento e conteúdo celular do L-PRF. Finalmente, por meio da sua arquitetura natural específica, combinando uma ampla população de células (principalmente leucócitos), grandes quantidades de mediadores (particularmente fatores de crescimento de plaquetas) numa matriz de fibrina natural forte, L-PRF foi considerado

um tecido e muitas vezes descrito como um coágulo sanguíneo natural otimizado (Dohan Ehrenfest et al., 2009). Esta arquitetura específica por si só pode explicar a maioria das características positivas deste material (Dohan Ehrenfest et al., 2018).

Algumas análises histológicas foram suficientes para determinar a distribuição das plaquetas nas várias camadas do tubo de colheita centrifugado: Elas acumulam-se na parte inferior do coágulo de fibrina, principalmente na junção entre os corpúsculos vermelhos (trombo vermelho) e o próprio coágulo L-PRF. Esta última observação reforça a ideia de que a extremidade vermelha L-PRF seria de interesse para uso clínico e ainda mais eficaz do que a parte superior do coágulo de fibrina (Dohan et al., 2006c; Xu et al., 2020). É de grande interesse observar que a matriz L-PRF envolve os glicosaminoglicanos (heparina, ácido hialurônico) do sangue e das plaquetas. O seu aspecto histológico após a coloração com azul de álcio segue a arquitetura fibrilar da fibrina, o que significa que essas ligações glicânicas são incorporadas aos polímeros de fibrina. Os glicosaminoglicanos têm uma forte afinidade com pequenos peptídeos circulantes (como citocinas plaquetárias) e uma grande capacidade de suporte celular migrações e processos de cura (Dohan et al., 2006b).

As citocinas desempenham um papel fundamental para o equilíbrio da homeostasia do tecido. O L-PRF não é apenas um concentrado de plaquetas, mas também um concentrado imune capaz de estimular mecanismos de defesa. É até provável que a regulação inflamatória significativa observada nos locais cirúrgicos tratados com L-PRF seja o resultado dos efeitos de retrocontrole das citocinas aprisionadas na rede de fibrina e libertadas durante a remodelação dessa matriz inicial (Dohan et al., 2006c; Dohan Ehrenfest et al., 2009).

As proteínas plasmáticas são um dos principais componentes do plasma sanguíneo. Elas incluem albumina, globulinas, proteínas de coagulação (fibrinogênio, protrombina, trombina, fator: III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, IX, XII, XIII) e o sistema complemento (Xu et al., 2020). A albumina tem como função aumentar a consolidação óssea quando usada como adjuvante para enxertos ósseos esponjosos liofilizados em comparação com o enxerto ósseo sozinho. A fibronectina é uma proteína adesiva que desempenha um papel fundamental na cicatrização de feridas: aumentando a reepitelização e a formação da matriz extracelular. A fibronectina pode interagir com diferentes tipos de células e citocinas para formar a matriz extracelular por meio dos

seus domínios de função específicos e locais de ligação. A trombina foi encontrada para controlar a função dos osteoblastos e cicatrização de fraturas. As moléculas de fibrinogênio melhoram a regeneração óssea, aumentando o fator de crescimento transformador-beta (TGF- β). Em culturas de células de osteoblastos, a inibição da transglutaminase FXIII-A reduz a fibronectina, a montagem da matriz de colágeno e a mineralização. O sistema do complemento mantém a proliferação celular, a renovação celular e aumenta a angiogênese e a regeneração dos tecidos (Al-Hamed et al., 2019; Kobayashi et al., 2016).

L-PRF liberta grandes quantidades de três principais fatores de crescimento transformando o fator de crescimento β -1 (TGF beta-1), fator de crescimento derivado de plaquetas AB (PDGF-AB), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e uma importante glicoproteína de coagulação (trombospondina-1, TSP-1) durante 7 dias. Além disso o L-PRF também secreta EGF, FGF e três importantes citocinas pró-inflamatórias - IL-1b, IL-6 e TNF- α , obtidas com um procedimento simples de centrifugação, para estimular várias funções biológicas, como quimiotaxia, angiogênese, proliferação, diferenciação, modulação, representando assim um possível dispositivo terapêutico para uma regeneração mais rápida e eficaz dos tecidos duros e moles. As plaquetas também desempenham um papel importante nos mecanismos de defesa do hospedeiro no local da ferida, entregando peptídeos sinalizadores que atraem células macrófagos. Os concentrados de plaquetas podem conter pequenas quantidades de leucócitos que sintetizam Interleucinas envolvidas na reação imune não específica (Kobayashi et al., 2016; Ozugul et al., 2015).

4.4. Técnica de obtenção PRP

Muitos protocolos diferentes podem ser aplicados ao conceito de PRP (Dohan Ehrenfest et al., 2009). Mas podemos dividi-los esquematicamente em 2 famílias: técnicas complexas, usando separadores de células de hematologia e técnicas simplificadas com kits prontos, para uso, disponíveis no mercado e a centrifugação em 2 etapas para concentrar plaquetas. Estes sistemas comerciais são cada vez mais automatizados para simplificar o uso clínico, de uma forma geral a técnica de obtenção pode ser dividida (Al-Hamed et al., 2019; Dohan et al., 2006a):

a) O sangue venoso é coletado com anticoagulante para evitar a ativação e desgranulação das plaquetas (Dohan et al., 2006a; Dohan Ehrenfest et al., 2009).

b) A primeira centrifugação (" rotação suave ") permite a separação do sangue em 3 camadas distintas (Al-Hamed et al., 2019; Dohan et al., 2006a; Dohan Ehrenfest et al., 2009):

- No fundo do tubo, os glóbulos vermelhos constituem 55% do volume total (Dohan et al., 2006a).
- No topo do tubo, a camada de plasma acelular é composta principalmente de moléculas plasmáticas circulantes (em particular, fibrinogênio) e com baixo teor de plaquetas. É denominado plasma pobre em plaquetas (PPP) e constitui 40% do volume total. Entre os 2, uma camada intermediária onde as concentrações de plaquetas são amplamente aumentadas. Constitui apenas 5% do volume total e apresenta um aspeto leucocitário característico que o levou a ser denominado " leucocitose ". Irá compor a maior parte do futuro PRP, mas nesta fase ainda não existe um processo científico fácil permitindo sua separação das demais camadas (Dohan et al., 2006a).

c) Usa-se uma seringa estéril, aspira-se PPP, PRP e alguns glóbulos vermelhos (que são atraídos sistematicamente durante a operação). Em seguida, o material é transferido para outro tubo, sem anticoagulante (Dohan et al., 2006a; Dohan Ehrenfest et al., 2009).

d) Este segundo tubo será então submetido a outra centrifugação, mais longa e mais rápida do que o primeiro (" spin forte "). Isto torna possível concentrar as plaquetas no fundo do tubo e, posteriormente, obter mais uma vez, três camadas distintas (Dohan et al., 2006a): Alguns glóbulos vermelhos residuais presos no fundo do tubo, plasma pobre em plaquetas (PPP) para 80% do volume total entre os dois, uma camada leucocitária ou PRP (Dohan et al., 2006a).

e) Nesta fase, é simples colher o PRP. Com uma seringa, pode descartar a maior parte do PPP, deixando apenas soro suficiente para colocar as plaquetas concentradas em suspensão. A unidade é então agitada suavemente para obter um PRP pronto para usar,

os glóbulos vermelhos presos no fundo do tubo também estão suspensos por esta última operação, o que explica o aspeto rosado do PRP final (Al-Hamed et al., 2019; Dohan et al., 2006a).

f) O PRP é então misturado à trombina bovina e cloreto de cálcio no momento da aplicação, com o auxílio de uma seringa misturadora. A gelificação do concentrado de plaquetas ocorrerá rapidamente: o fibrinogênio também é concentrado durante a preparação de PRP e a sua polimerização constituirá uma matriz de fibrina com propriedades adesivas e hemostáticas particularmente interessantes (Dohan et al., 2006a; Öncü et al., 2016).

Além disso, a aplicação PRP pode ser realizada na forma de gel ou spray (de acordo com o bico da seringa usada). Em ambos os casos, a polimerização da fibrina é concluída em alguns minutos (Dohan et al., 2006a).

4.5. Técnica de obtenção L-PRF

O sangue total é centrifugado sem anticoagulantes em alta rotação para que três camadas sejam obtidas: glóbulos vermelhos na parte inferior do tubo, plasma pobre em plaquetas (PPP) na parte superior e uma camada intermediária chamada "camada leucocitária", onde a maioria dos leucócitos e plaquetas estão concentrados. Esta camada leucocitária ou L-PRF é uma construção bioativa que estimula o ambiente local para diferenciação e proliferação de células-tronco e progenitoras (Cortellini et al., 2018; Dohan et al., 2006a).

Considera-se o L-PRF como regulador imunológico, dado intervir no controlo da inflamação, incluindo uma libertação lenta e contínua de fatores de crescimento por um período de 7 a 14 dias (Dohan et al., 2006c; Dohan Ehrenfest et al., 2009). A sua forte arquitetura de fibrina e as suas propriedades mecânicas superiores, irão distingui-los de outros tipos de concentrados plaquetários (Cortellini et al., 2018; Dohan et al., 2006b; Khorshidi et al., 2016).



Figura 1: Tubos após passar pela centrifugação. É possível observar o coágulo de fibrina e plaquetas em cor amarelada.

A forte rede de fibrina no L-PRF é explicada pelas concentrações fisiológicas de trombina durante sua preparação. (Rowe et al., 2007) concluíram que uma alta concentração de trombina resultou numa malha de fibra altamente interconectada com

uma estrutura de fibra fina. No entanto, à medida que a concentração de trombina diminuiu, o tamanho da fibra aumentou, bem como as propriedades mecânicas.

Para a sua preparação, 9-10 ml de sangue são retirados do paciente em tubos revestidos de plástico / vidro, por meio de punção venosa. Sem anticoagulantes ou aditivos, o sangue é imediatamente centrifugado a 400 g durante 10-12 minutos. Após a centrifugação, obtêm-se 3 camadas: na parte inferior, glóbulos vermelhos; no topo, plasma pobre em plaquetas (PPP) nas figuras 01 e 02 é possível vermos o coágulo de fibrina e plaquetas após a sua separação no processo de centrifugação; e no meio, um coágulo de fibrina (L-PRF)(Cortellini et al., 2018; Dohan Ehrenfest et al., 2009; Khorshidi et al., 2016; Rowe et al., 2007).



Figura 2: Coágulo de fibrina após remoção do tubo de centrifugação.

L-PRF contém uma densa rede de fibras de fibrina onde as plaquetas e leucócitos estão emaranhados e que podem servir como suporte para outro tipo de células, devido às suas propriedades mecânicas favoráveis (Dohan Ehrenfest et al., 2009; Khorshidi et al., 2016; Rowe et al., 2007). O seu conteúdo em leucócitos e plaquetas resulta numa

libertação constante de fatores de crescimento, como fator de crescimento transformador, fator de crescimento endotelial vascular, e fator de crescimento semelhante à insulina por 7-14 dias (Cortellini et al., 2018; Dohan et al., 2006a; Schär et al., 2015).

4.6. Aplicação L-PRF

Os concentrados de plaquetas são classificados em 4 famílias principais, dependendo do seu conteúdo de leucócitos e fibrina: plasma rico em plaquetas puro (P-PRP), plasma rico em leucócitos e plaquetas (L-PRP), fibrina rica em plaquetas pura (P-PRF) e fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF). Cada família de produtos tem um aspeto, conteúdo biológico e aplicação potencial diferente (Marenzi et al., 2015).

O L-PRF é fácil de preparar e apresenta baixos custos, para uso frequente na prática privada, existe na forma de coágulos ou membranas de L-PRF (após centrifugação). A membrana liberta uma quantidade significativa de fatores de crescimento autólogos (particularmente PDGF-AB, TGF e VEGF), citocinas e proteínas de cura (fibronectina, etc.) durante mais de 7 dias *in vitro*, enquanto outros géis de plaquetas se dissolvem *in vitro* em apenas 3 dias. Em outro estudo, quando comparado com um procedimento para plasma rico em plaquetas (PRP), o L-PRF libertou mais de quinze vezes o VEGF e mais de duas vezes o TGF. De acordo com a literatura, o L-PRF foi uma ferramenta útil no controlo da hemostasia pós-extração e na prevenção de complicações hemorrágicas em pacientes com patologia cardíaca (Marenzi et al., 2015).

O L-PRF pode oferecer vantagens sobre o L-PRP compreendendo quantidades gerais mais elevadas de TGF- β 1 libertado, uma libertação sustentada a longo prazo de fatores de crescimento investigados, e uma indução mais forte de migração celular *in vitro* (Schär et al., 2015).

O gel de PRP pode significativamente reduzir a dor e o desconforto pós-operatório após a avulsão dentária e evitar o desenvolvimento de osteíte (Rutkowski et al., 2007), esse resultado era esperado, uma vez que esses produtos atuam como coágulos sanguíneos otimizados e, portanto, permitem uma rápida neo angiogêneses *in situ* e drenagem da ferida. Além disso, a estimulação óssea local associada à libertação do fator de

crescimento poderia contrabalançar o traumatismo ósseo decorrente do procedimento cirúrgico (Simonpieri et al., 2012).

O uso de L-PRF foi proposto como uma ajuda para aumentar a regeneração de tecidos ósseos e epiteliais em cirurgia oral. Vários estudos *in vitro*, experiências com animais e ensaios clínicos sugeriram que os concentrados de plaquetas podem efetivamente desencadear a estimulação da regeneração óssea e do tecido mole e reduzir a inflamação, a dor e os efeitos colaterais (Ozgul et al., 2015).

As suas características biológicas também podem melhorar / facilitar o processo de osteointegração, aumentando a quantidade e a taxa de formação de osso novo durante o período de cicatrização inicial e fornecendo uma osseointegração mais rápida em torno dos implantes.(Castro et al., 2017b; Öncü et al., 2016).

No geral, os concentrados de plaquetas parecem aumentar a cicatrização do osso e do tecido mole nas seguintes situações: no aumento do rebordo alveolar, cirurgia periodontal, preservação alveolar, cirurgia para colocação de implante, regeneração endodôntica, elevação do seio maxilar, osteonecrose da mandíbula relacionada com bifosfonato, osteorradionecrose, encerramento de comunicação oroantral e úlceras orais. Por outro lado, nenhum efeito foi relatado para procedimentos de recobrimento de recessão gengival e regeneração tecidual guiada. Além disso, os concentrados de plaquetas podem reduzir a dor e as complicações inflamatórias em disfunções temporomandibulares, úlceras orais e cavidades de extração (Al-Hamed et al., 2019; Strauss et al., 2018).

4.7. O uso do L-PRF na exodontia de terceiros molares inclusos

A remoção cirúrgica dos terceiros molares inferiores impactados é uma das cirurgias dento-alveolares mais realizadas por médicos dentistas em todo o mundo. É conhecido por estar associado a morbidade pós-operatória clinicamente significativa, incluindo edema, dor, trismo, febre e infecção. Além disso, o defeito ósseo residual leva de sete meses a um ano para regenerar (Del Fabbro et al., 2017; Jeyaraj & Chakranarayan, 2018; Ozgul et al., 2015; Uyanik et al., 2015).

O L-PRF sozinho melhorou a preservação da largura alveolar, resultando em menor reabsorção óssea vestibular em comparação com a cicatrização sem a utilização deste meio (Castro et al., 2017b).

Após exodontias complexas de terceiros molares, os defeitos ósseos podem atingir um tamanho crítico e a sua regeneração natural pode ser comprometida, com possíveis consequências no tecido periodontal do segundo molar. O uso de um gel de PRP demonstrou melhorar a cicatrização nesses locais e garantir bons resultados para os tecidos vizinhos (I. M. Afat et al., 2019; Castro et al., 2017b).

Plasma rico em fibrina rica e leucócitos pode ter efeitos positivos na redução da diminuição da altura vertical e largura horizontal do rebordo alveolar, no entanto, o PRP pode não ter efeitos significativos. Os concentrados de plaquetas podem ter uma eficácia positiva no desconforto pós-operatório e na dor após o procedimento cirúrgico odontológico (Niu et al., 2018)

Quando os defeitos ósseos após exodontia são de tamanho crítico (e muitas vezes associados a lesões císticas), misturar o PRP ou L-PRF com um substituto ósseo para usar um volume significativo de biomaterial sólido para preenchimento, é considerado uma opção bastante válida, no entanto, estes tratamentos não são simples exodontias e costumam estar no limite da regeneração óssea guiada ou enxerto ósseo (Simonpieri et al., 2012).

A osteíte alveolar, também conhecida como alvéolo seco, continua a ser uma complicação das exodontias. O plasma rico em plaquetas pode ser usado para acelerar a cicatrização dos tecidos moles e duros, reduzindo a probabilidade de ocorrência de alveolite. em pacientes que receberam tratamento com plasma rico em plaquetas após a extração, do dente em cerca 2,81 vezes do que em pacientes que não receberam tratamento com plasma rico em plaquetas imediatamente após a extração do dente (Canellas et al., 2017).

O plasma rico em plaquetas pode ser benéfico porque ajuda a iniciar a formação do coágulo, fornece fatores de crescimento para facilitar o processo de cicatrização e contém glóbulos brancos concentrados para inibir a infecção. O uso de plasma rico em plaquetas após a extração dentária é uma técnica simples e de baixo custo que pode ser

usada para diminuir a incidência de osteíte alveolar e, portanto, diminuir a dor pós-operatória, associada a osteíte. (Canellas et al., 2017; Caymaz & Uyanik, 2019; Rutkowski et al., 2007).

Em uma revisão sistemática com meta análise (Gürbüz et al., 2010) avaliaram ensaios clínicos controlados randomizados, bem como ensaios clínicos controlados, que objetivam comparar o efeito da L-PRF versus cura natural após a extração de terceiros molares inferiores. Cinco ensaios clínicos randomizados e um ensaio clínico controlado foram incluídos. Houve 335 extrações (168 com L-PRF e 167 controles) em 183 participantes. Foi observada uma considerável heterogeneidade nas características do estudo, variáveis de resultado e escalas estimadas. Os resultados positivos foram geralmente registrados para dor, trismo, edema, profundidade da bolsa periodontal, cicatrização de tecidos moles e incidência de osteíte localizada, mas não em todos os estudos. Os resultados qualitativos e de meta-análise não mostraram nenhuma melhora significativa na consolidação óssea com alvéolos tratados com L-PRF em comparação com os alvéolos que não foi utilizada a L-PRF.

Numa outra revisão sistemática com meta análise (Canellas et al., 2017) avaliaram relatos de 485 extrações (243 teste, 242 controle) em 280 pacientes, constataram que o uso de L-PRF pareceu acelerar a cicatrização na cirurgia do terceiro molar mandibular, reduzindo a dor pós-operatória e o edema. A análise quantitativa mostrou uma diminuição na prevalência de osteíte alveolar.

Numa revisão sistemática com meta análise (Al-Hamed et al., 2017) analisaram Cinco ensaios clínicos randomizados e um ensaio clínico controlado de 335 extrações (168 com L-PRF e 167 controles) em 183 participantes. Foi observada uma considerável heterogeneidade nas características do estudo, variáveis de resultado e escalas estimadas. Os resultados positivos foram geralmente registrados para dor, trismo, edema, profundidade da bolsa periodontal, cicatrização de tecidos moles e incidência de osteíte localizada, mas não em todos os estudos. No entanto, nenhuma meta-análise pode ser realizada para tais variáveis, devido às diferentes escalas de medição utilizadas. Os resultados qualitativos e de meta-análise não mostraram nenhuma melhora significativa na consolidação óssea com alvéolos tratados com L-PRF em comparação com os alvéolos de cura natural. Dentro das limitações das evidências disponíveis, o L-PRF parece não ter um papel benéfico na consolidação óssea após a extração dos terceiros molares inferiores.

Futuros ensaios clínicos randomizados controlados padronizados são necessários para estimar o efeito da L-PRF na regeneração do alvéolo.

Tabela 1: Dados relevantes dos estudos que avaliam a utilização de PRF em sítios de extração de terceiros molares.

Autor (ano)	Tipo estudo	Grupos	Resultados
(Anwandter et al., 2016)	Ensaio clínico	Dezoito cavidades maxilares e mandibulares com raiz única foram preenchidas com L-PRF sem encerramento de tecido mole.	L-PRF pode apresentar benefícios clínicos para a preservação de crista.
(Dar et al., 2018)	Estudo clínico prospectivo.	<p>Sessenta pacientes necessitando de desimpactação de terceiros molares mandibulares impactados mesioangulares bilaterais, divididos em dois grupos:</p> <p>Grupo A, com aplicação de L-PRF após a exodontia.</p> <p>Grupo B: sem aplicação de L-PRF.</p>	<p>Não houve diferença na idade, sexo e tipo de impacção entre os dois grupos, pois o escore médio da dor pós-operatória (escala visual analógica) foi menor no grupo L-PRF (Grupo A) em todos os momentos quando comparado com o controle (Grupo B).</p> <p>A percentagem média de edema foi menor para o grupo L-PRF (Grupo A) em todos os momentos em comparação com o controle (Grupo B).</p> <p>A avaliação do efeito dos tratamentos (com ou sem L-PRF) no escore da lâmina dura mostra que em ambos os grupos e em diferentes períodos de tempo, existiu uma diferença significativa ($P < 0,001$) que foi observada no escore da lâmina dura.</p>

(Daugela et al., 2018)	Estudo clínico randomizado.	Trinta e quatro pacientes, foram randomizados e submetidos a extração de terceiros molares mandibulares impactados bilaterais. Após a extração, um alvéolo recebeu L-PRF aleatoriamente e o outro alvéolo serviu como controle regular de coágulo sanguíneo. No pós-operatório, o índice de cicatrização de partes moles, a dor de acordo com a escala visual analógica, o edema facial com guia horizontal e vertical e a incidência de osteíte alveolar foram avaliados 1, 3, 7 e 14 dias após a cirurgia.	<p>Os locais tratados com L-PRF resultaram em melhoria no índice de cicatrização de partes moles ($P = 0,001$) e menores escores de dor ($P = 0,001$) na primeira semana pós-operatória.</p> <p>Redução significativa do edema facial foi registrada no primeiro ($P = 0,035$) e terceiro ($P = 0,023$) dias de pós-operatório em locais L-PRF versus controles, cessando a diferença não significativa no dia 7 ($P = 0,224$).</p> <p>Nenhum dos locais L-PRF e quatro locais de controle foram afetados pela osteíte alveolar ($P = 0,001$).</p>
-------------------------------	-----------------------------	--	--

<p>(Doiphode et al., 2016)</p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>Trinta pacientes com impacção bilateral do terceiro molar mandibular foram incluídos neste estudo.</p> <p>Grupo I - Grupo de controle</p> <p>Grupo II - Este grupo foi dividido em dois subgrupos Grupo IIa e Grupo IIb.</p> <p>Grupo IIa - Foi aquele em que o alvéolo extrator esquerdo foi preenchido com gel de PRP</p> <p>Grupo IIb - Em que o alvéolo de extração direito foi preenchido com L-PRF.</p>	<p>Foi observado diminuição da profundidade de sondagem no grupo L-PRF em comparação com PRP e controle. Isso significa uma melhor cicatrização de tecidos moles dos alvéolos de extração e o aumento na densidade óssea destaca o uso de PRP e L-PRF certamente como um método válido na indução da regeneração de tecidos duros.</p> <p>O PRP e o L-PRF podem ser incorporados como adjuvantes para promover a cicatrização de feridas e a regeneração óssea em locais de extração do terceiro molar inferior.</p>
---------------------------------------	-----------------------	--	--

(Dutta et al., 2016)	Ensaio clínico randomizado	Quarenta pacientes que necessitaram de extração de terceiros molares inferiores foram agrupados aleatoriamente como controle, PRP, L-PRF e tratados com hidroxiapatita. Os pacientes foram avaliados quanto à dor pós-operatória, edema, alvéolo seco e cicatrização de partes moles no 3º, 7º e 14º dia de pós-operatório, dependendo dos métodos padrão.	<p>A dor e o inchaço foram menores no local do PRP e L-PRF quando comparado ao hidroxiapatita e local de controle. O PRP e o local do L-PRF mostraram melhor cicatrização do tecido mole quando comparados ao hidroxiapatita e ao local controle. A avaliação radiográfica mostrou valores comparativamente menores de densidade óssea em PRP, L-PRF e local de controle em 1, 2 e 6 meses do que no local de hidroxiapatita.</p> <p>O PRP e L-PRF são melhores materiais de enxerto do que hidroxiapatita em relação à dor, edema, alvéolo seco e cicatrização de tecidos moles. A regeneração óssea é induzida prontamente por hidroxiapatita em comparação com outros materiais de enxerto.</p>
(Eshghpour et al., 2014)	Estudo randomizado duplo cego	Setenta e oito pacientes com ambos os terceiros molares inferiores impactados, com um dos lados servido de lado teste recebendo L-PRF e o outro não recebendo L-PRF como lado controle.	<p>A frequência geral de osteíte foi de 14,74% para todas as cirurgias. A frequência de AO no grupo PRF foi significativamente menor do que no grupo não L-PRF (odds ratio = 0,44; P <0,05).</p> <p>A aplicação de L-PRF pode diminuir o risco de desenvolvimento de osteíte após cirurgia de terceiros molares mandibulares.</p>

<p>(Gasparro et al., 2020)</p>	<p>Estudo clínico randomizado</p>	<p>Dezoito indivíduos com perda de inserção clínica no local distal ao segundo molar associada a terceiro molar impactado em ambos os lados da mandíbula.</p> <p>Para cada sujeito, os dentes foram alocados aleatoriamente em grupos de teste e controle. Após a remoção cirúrgica do terceiro molar impactado, o L-PRF foi inserido na cavidade alveolar fresca dos locais de teste; nos locais de controle, nenhum enxerto foi inserido após a extração.</p>	<p>Após 6 meses, a mudança média de nível de inserção clínica foi de $1,99 \pm 1,18$ mm no grupo de teste e $1,15 \pm 1,01$ mm no grupo de controle; a alteração da profundidade de sondagem foi de $1,33 \pm 0,87$ mm no grupo teste e $0,50 \pm 0,63$ mm no grupo controle. Diferenças estatisticamente significativas ($P < 0,05$) foram observadas entre os grupos em termos de nível de inserção clínica e mudanças de profundidade de sondagem. Nenhuma diferença foi encontrada nas mudanças de recessão gengival.</p> <p>Os locais tratados com a aplicação de L-PRF após a extração do terceiro molar impactado apresentaram melhores resultados em termos de ganho de nível de inserção clínica e redução da profundidade de sondagem quando comparados aos locais controle.</p>
---------------------------------------	-----------------------------------	---	--

<p>(Hoaglin & Lines, 2013)</p>	<p>Estudo Clínico Retrospectivo</p>	<p>Grupo teste: cem pacientes submetidos a exodontia de terceiros molares inferiores bilaterais associados a colocação de L-PRF.</p> <p>Grupo controle: cem pacientes submetidos a exodontia de terceiros molares inferiores bilaterais sem colocação de L-PRF nos sítios cirúrgicos.</p>	<p>A incidência de osteíte localizada após a remoção de 200 terceiros molares inferiores com colocação simultânea de L-PRF no local da extração foi de 1% (2 locais em 200).</p> <p>O grupo de pacientes cujos alvéolos do terceiro molar mandibular não foram tratados com L-PRF demonstrou uma incidência de osteíte localizada de 9,5% (19 locais em 200). O último grupo também precisou de 6,5 horas de tempo clínico adicional para gerenciar osteíte localizada do que o grupo de estudo que recebeu L-PRF.</p> <p>O tratamento preventivo da osteíte localizada pode ser realizado usando um material biológico de baixo custo, autógeno, solúvel, que a melhorou a cicatrização / retenção do alvéolo do terceiro molar e diminuiu muito o tempo clínico necessário para o gerenciamento pós-operatório de osteíte localizada.</p>
---	-------------------------------------	---	---

<p>(I. M. Afat et al., 2018)</p>	<p>Ensaio Clínico Randomizado, duplo-cego controlado.</p>	<p>Sessenta pacientes foram incluídos neste estudo.</p> <p>Os pacientes foram divididos aleatoriamente em 3 grupos: grupo L-PRF (L-PRF foi aplicado no alvéolo), grupo L-PRF + Hidroxiapatita (L-PRF combinado com Hidroxiapatita foi aplicado no alvéolo) e grupo controle (nada foi aplicado).</p> <p>As variáveis de desfecho primárias foram edema (tragus a pogônio, tragus a comissura labial e ângulos mandibula e ao canto lateral), trismo nos dias 2 e 7 pós-operatórios e escores de dor pós-operatória em uma escala visual analógica da hora 6 ao dia 7.</p>	<p>Após a extração, os valores de tragus-pogônio foram significativamente maiores no grupo controle tanto no dia 2 (maior do que o grupo L-PRF + Hidroxiapatita) quanto no dia 7 (maior do que ambos os grupos).</p> <p>O aumento médio nos valores da comissura tragus-labial no dia 2 foi significativamente maior no grupo controle do que no grupo L-PRF + Hidroxiapatita.</p> <p>O aumento médio nos valores do ângulo da mandíbula para o canto lateral nos dias 2 e 7 foi significativamente maior no grupo controle do que nos grupos L-PRF e L-PRF + Hidroxiapatita.</p> <p>Não houve diferença significativa entre os grupos nos escores de dor no trismo e na escala visual analógica.</p> <p>A ingestão de analgésicos no dia da cirurgia no grupo L-PRF + Hidroxiapatita foi significativamente menor.</p>
---	---	--	---

(I. M. Afat et al., 2019)	Estudo randomizado duplo cego.	L-PRF n=20 L-PRF + Ácido hialurônico n=20 e Grupo controle (sem aplicação) n=20	O L-PRF, particularmente quando combinado com HA, pode ser usado para minimizar o edema pós-operatório após cirurgia do terceiro molar mandibular.
(Jeyaraj & Chakranarayan, 2018)	Ensaio Clínico Prospetivo	<p>Sessenta pacientes foram induzidos aleatoriamente em dois grupos, consistindo de 30 pacientes que necessitavam remoção cirúrgica de terceiro molar inferior impactado.</p> <p>O primeiro grupo, que serviu de grupo de estudo, com L-PRF autólogo fresco foi colocada no local da extração imediatamente.</p> <p>O segundo grupo, que serviu como grupo controle, nos quais foram suturados sem incorporação de L-PRF no local.</p>	<p>Verificou-se que o grupo de estudo no qual a L-PRF autólogo foi incorporada ao local operatório apresentou cicatrização rápida e livre de complicações dos tecidos moles, bem como uma reossificação e preenchimento ósseo da cavidade de extração muito mais rápidos, em comparação com o grupo controle em que nenhum L-PRF foi usado.</p> <p>A incorporação de L-PRF nas cavidades de extração de terceiros molares retidos provou ser benéfica para os pacientes, produzindo uma recuperação pós-operatória mais rápida com menos complicações, como inchaço pós-operatório e edema, dor e trismo; melhores resultados pós-operatórios gerais em termos de cura mais rápida dos tecidos moles, bem como uma regeneração óssea mais precoce.</p>

(Kumar et al., 2015)	Ensaio clínico randomizado	Trinta e um pacientes (16 no grupo tratamento com L-PRF e 15 no grupo Controle, sem aplicação de L-PRF) que necessitaram de extração cirúrgica de um único terceiro molar retido	<p>Dor (P = 0,017), inchaço (P = 0,022) e distância interincisal (P = 0,040) foram menores no grupo caso em comparação com o grupo controle no primeiro dia pós-operatório.</p> <p>A profundidade da bolsa periodontal diminuiu 3 meses no pós-operatório nos grupos caso (P <0,001) e controle (P = 0,014), e essa diminuição foi estatisticamente significativa.</p> <p>Os escores de densidade óssea em 3 meses de pós-operatório foram maiores no grupo caso do que no grupo controle, mas esta diferença não foi estatisticamente importante.</p> <p>A aplicação de L-PRF diminui a gravidade das sequelas pós-operatórias imediatas, diminui a profundidade da bolsa pré-operatória e acelerou a formação óssea.</p>
(Ozgul et al., 2015)	Ensaio clínico randomizado	Cinquenta e seis pacientes	L-PRF parece ser eficaz no edema horizontal pós-operatório após a cirurgia do terceiro molar. A L-PRF pode ser usada rotineiramente após a cirurgia de extração do terceiro molar.

(Revathy et al., 2018)	Ensaio Clínico.	Vinte e cinco pacientes foram encaminhados para remoção cirúrgica de terceiro molar inferior impactado bilateralmente, realizada na mesma sessão. O L-PRF autólogo foi colocado em um dos alvéolos extraídos, enquanto o lado oposto foi considerado o lado controle e o encerramento primário foi feito.	<p>O lado L-PRF teve melhor cicatrização e formação óssea quando comparado com o lado controle,</p> <p>A ANOVA de medidas repetidas mostrou uma diferença significativa observada no 1º, 3º e 6º meses de pós-operatório no lado L-PRF.</p> <p>O L-PRF autólogo melhora e fixa a regeneração e cicatrização óssea nas cavidades extraídas.</p>
(Ritto et al., 2019)	Estudo randomizado duplo cego.	Trinta e quatro extrações foram realizadas. De um lado, o alvéolo foi suturado principalmente (lado controle); do outro lado, L-PRF foi inserido antes da sutura.	A aplicação de L-PRF melhorou a densidade óssea, que foi maior no grupo teste ($p = 0,007$). Não houve diferença estatística em relação à dor ou partes moles entre os grupos ($p > 0,05$). Houve evidência de melhora na consolidação óssea em resposta ao L-PRF.

<p>(Uyanik et al., 2015)</p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>No grupo A (n = 20), a cirurgia tradicional foi realizada em um lado (Grupo 1, n = 10); cirurgia tradicional foi realizada, e L-PRF foi administrado no alvéolo extraído no outro lado do mesmo paciente (Grupo 2, n = 10).</p> <p>No grupo B (n = 20), de um lado, foi utilizada a piezocirurgia para osteotomia e administrada PRF (Grupo 3, n = 10); do outro lado do mesmo paciente, a cirurgia tradicional foi realizada (Grupo 4, n = 10).</p>	<p>Os resultados de nosso estudo mostraram que o uso de L-PRF com cirurgia tradicional e L-PRF combinado com piezocirurgia reduziu significativamente a dor no período pós-operatório. Além disso, a PRF em combinação com a piezocirurgia diminuiu significativamente o número de analgésicos tomados. Ambas as operações também diminuiram significativamente o trismo 24 horas após a cirurgia.</p> <p>O L-PRF e o uso de combinação de L-PRF e piezocirurgia têm efeitos positivos na redução dos resultados pós-operatórios após cirurgia de terceiro molar impactado.</p>
-------------------------------------	-----------------------	---	---

(Varghese et al., 2017)		<p>Trinta indivíduos saudáveis, com terceiros molares inferiores impactados bilateralmente foram incluídos neste estudo.</p> <p>Após a extração, a randomização foi feita. De um lado, o alvéolo foi suturado principalmente (local controle) e, do outro, gel L-PRF autólogo, foi colocado e suturado (local de teste / local L-PRF).</p>	<p>Verificou-se que, em geral, houve formação óssea significativamente maior nos alvéolos tratados com L-PRF.</p> <p>A percentagem média de preenchimento ósseo dos pacientes da categoria L-PRF foi 57,90 (DP \pm 26,789) e dos pacientes não L-PRF, 46,74 (DP \pm 17,713) (P <0,05).</p> <p>A cicatrização do tecido mole avaliada pelo índice de cicatrização Landry Turnbull & Howley também foi melhor no local do teste (L-PRF) e foi estatisticamente significativa (P <0,05).</p> <p>Houve evidências de uma melhor regeneração óssea e cicatrização de tecidos moles ocorrendo em resposta à L-PRF.</p>
(Zahid & Nadershah, 2019)	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado.	Um total de 10 com terceiros molares impactados bilaterais foram recrutados para o estudo. As extrações cirúrgicas foram realizadas em ambos os lados da mandíbula. O L-PRF foi colocado de um lado enquanto o outro lado não recebeu nenhuma intervenção.	Os achados deste estudo demonstram o L-PRF como um biomaterial potencial para diminuir a intensidade da dor e edema após a cirurgia do terceiro molar.

5. CONCLUSÕES

O uso de agregados plaquetários tem recebido bastante atenção nos últimos anos como opção às colas de fibrina e pelo seu potencial regenerativo e cicatricial.

O L-PRF tem uma maior facilidade de obtenção em relação ao PRP, o que tem tornado o seu uso mais difundido.

A grande vantagem de se utilizar concentrados de plaquetas esta na presença de mediadores inflamatórios e células de defesas em grande concentração no leito cirúrgico favorecendo assim a angiogênese e o processo de reparação tecidual, o que resulta em um processo inflamatório modulado e mais brando.

Nas cirurgias para extração de terceiros molares inferiores o uso de agregados plaquetários, principalmente o L-PRF, tem-se mostrado promissor na prevenção de casos de osteíte e na prevenção de dor, edema e trismo no pós-operatório. Entretanto não tem demonstrado maior eficácia na formação óssea no leito cirúrgico em comparação com os grupos controle.

Avaliação clínica da influência da aplicação da membrana de L-PRF na cicatrização após exodontia de terceiros molares inclusos e semi inclusos

BIBLIOGRAFIA

1. Afat, I. M., Akdoğan, E. T., & Gönül, O. (2019). Effects of leukocyte- and platelet-rich fibrin alone and combined with hyaluronic acid on early soft tissue healing after surgical extraction of impacted mandibular third molars: A prospective clinical study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 47(2), 280–286. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.11.023>
2. Afat, İ. M., Akdoğan, E. T., & Gönül, O. (2018). Effects of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin Alone and Combined With Hyaluronic Acid on Pain, Edema, and Trismus After Surgical Extraction of Impacted Mandibular Third Molars. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 76(5), 926–932. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.12.005>
3. Al-Hamed, F. S., Mahri, M., Al-Waeli, H., Torres, J., Badran, Z., & Tamimi, F. (2019). Regenerative Effect of Platelet Concentrates in Oral and Craniofacial Regeneration. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6(August), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00126>
4. Al-Hamed, F. S., Tawfik, M. A.-M., Abdelfadil, E., & Al-Saleh, M. A. Q. (2017). Efficacy of Platelet-Rich Fibrin After Mandibular Third Molar Extraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 75(6), 1124–1135. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.01.022>
5. Anwandter, A., Bohmann, S., Nally, M., Castro, A. B., Quiryneen, M., & Pinto, N. (2016). Dimensional changes of the post extraction alveolar ridge, preserved with Leukocyte- and Platelet Rich Fibrin: A clinical pilot study. *Journal of Dentistry*, 52, 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.06.005>
6. Canellas, J. V. do. S., Ritto, F. G., & Medeiros, P. J. D. (2017). Evaluation of

- postoperative complications after mandibular third molar surgery with the use of platelet-rich fibrin: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(9), 1138–1146. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.04.006>
7. Castro, A. B., Meschi, N., Temmerman, A., Pinto, N., Lambrechts, P., Teughels, W., & Quirynen, M. (2017a). Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(1), 67–82. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12643>
 8. Castro, A. B., Meschi, N., Temmerman, A., Pinto, N., Lambrechts, P., Teughels, W., & Quirynen, M. (2017b). Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(2), 225–234. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12658>
 9. Caymaz, M. G., & Uyanik, L. O. (2019). Comparison of the effect of advanced platelet-rich fibrin and leukocyte- and platelet-rich fibrin on outcomes after removal of impacted mandibular third molar: A randomized split-mouth study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 22(4), 546–552. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_473_18
 10. Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M. O., Schoeffler, C., Dohan, S. L., Dohan, A. J. J., Mouhyi, J., & Dohan, D. M. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 101(3), 56–60. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.011>
 11. Cortellini, S., Castro, A. B., Temmerman, A., Van Dessel, J., Pinto, N., Jacobs, R., & Quirynen, M. (2018). Leucocyte- and platelet-rich fibrin block for bone augmentation procedure: A proof-of-concept study. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(5), 624–634. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12877>

12. Dar, M. M., Shah, A. A., Najjar, A. L., Younis, M., Kapoor, M., & Dar, J. I. (2018). Healing Potential of Platelet Rich Fibrin in Impacted Mandibular Third Molar Extraction Sockets. *Annals of Maxillofacial Surgery*, 8(2), 206–213. https://doi.org/10.4103/ams.ams_181_18
13. Daugela, P., Grimuta, V., Sakavicius, D., Jonaitis, J., & Juodzbaly, G. (2018). Influence of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) on the outcomes of impacted mandibular third molar removal surgery: A split-mouth randomized clinical trial. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 49(5), 377–388. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a40113>
14. Del Corso, M., Vervelle, A., Simonpieri, A., Jimbo, R., Inchingolo, F., Sammartino, G., & M. Dohan Ehrenfest, D. (2012). Current Knowledge and Perspectives for the Use of Platelet-Rich Plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF) in Oral and Maxillofacial Surgery Part 1: Periodontal and Dentoalveolar Surgery. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(7), 1207–1230. <https://doi.org/10.2174/138920112800624391>
15. Del Fabbro, M., Bucchi, C., Lolato, A., Corbella, S., Testori, T., & Taschieri, S. (2017). Healing of Postextraction Sockets Preserved With Autologous Platelet Concentrates. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(8), 1601–1615. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.02.009>
16. Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006a). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 101(3). <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.008>
17. Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006b). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surgery, Oral*

- Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 101(3).
<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.009>
18. Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006c). Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 101(3). <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.010>
19. Dohan Ehrenfest, D. M., Pinto, N. R., Pereda, A., Jiménez, P., Corso, M. Del, Kang, B. S., Nally, M., Lanata, N., Wang, H. L., & Quirynen, M. (2018). 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>
20. Dohan Ehrenfest, D. M., Rasmusson, L., & Albrektsson, T. (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, 27(3), 158–167. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>
21. Doiphode, A. M., Hegde, P., Mahindra, U., Santhosh Kumar, S. M., Tenglikar, P. D., & Tripathi, V. (2016). Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in alveolar defects after removal of impacted bilateral mandibular third molars. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 6(Suppl 1), S47-52. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.181167>
22. Dutta, S., Passi, D., Singh, P., Sharma, S., Singh, M., & Srivastava, D. (2016). A randomized comparative prospective study of platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and hydroxyapatite as a graft material for mandibular third molar extraction socket healing. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 7(1), 45. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.196124>

23. Eshghpour, M., Dastmalchi, P., Nekooei, A. H., & Nejat, A. (2014). Effect of platelet-rich fibrin on frequency of alveolar osteitis following mandibular third molar surgery: a double-blinded randomized clinical trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 72(8), 1463–1467. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.03.029>
24. Gasparro, R., Sammartino, G., Mariniello, M., di Lauro, A. E., Spagnuolo, G., & Marenzi, G. (2020). Treatment of periodontal pockets at the distal aspect of mandibular second molar after surgical removal of impacted third molar and application of L-PRF: a split-mouth randomized clinical trial. *Quintessence International (Berlin, Germany: 1985)*, 51(3), 204–211. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a43947>
25. Gürbüz, B., Pıkdöken, L., Tunali, M., Urhan, M., Küçükodacı, Z., & Ercan, F. (2010). Scintigraphic evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 68(5), 980–989. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.09.092>
26. 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>
27. Jeyaraj, P. E., & Chakranarayan, A. (2018). Soft Tissue Healing and Bony Regeneration of Impacted Mandibular Third Molar Extraction Sockets, Following Postoperative Incorporation of Platelet-rich Fibrin. *Annals of Maxillofacial Surgery*, 8(1), 10–18. https://doi.org/10.4103/ams.ams_185_17
28. Khorshidi, H., Raoofi, S., Bagheri, R., & Banihashemi, H. (2016). Comparison of the Mechanical Properties of Early Leukocyte-and Platelet-Rich Fibrin versus PRGF/Endoret Membranes. *International Journal of Dentistry*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/1849207>

29. Kobayashi, E., Flückiger, L., Fujioka-Kobayashi, M., Sawada, K., Sculean, A., Schaller, B., & Miron, R. J. (2016). Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical Oral Investigations*, 20(9), 2353–2360. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1719-1>
30. Kumar, N., Prasad, K., Ramanujam, L., K, R., Dexith, J., & Chauhan, A. (2015). Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 73(6), 1042–1049. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.11.013>
31. Marenzi, G., Riccitiello, F., Tia, M., Di Lauro, A., & Sammartino, G. (2015). Influence of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the healing of simple postextraction sockets: A split-mouth study. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/369273>
32. Niu, W., Wang, P., Ge, S., & Ji, P. (2018). Effects of platelet concentrates used in alveolar ridge preservation: A systematic review. *Implant Dentistry*, 27(4), 498–506. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000797>
33. Öncü, E., Bayram, B., Kantarcı, A., Gülsever, S., & Alaaddinoğlu, E. E. (2016). Positive effect of platelet rich fibrin on osseointegration. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 21(5), e601–e607. <https://doi.org/10.4317/medoral.21026>
34. Ozgul, O., Senses, F., Er, N., Tekin, U., Tuz, H. H., Alkan, A., Kocyigit, I. D., & Atil, F. (2015). Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: Randomized multicenter split-mouth clinical trial. *Head and Face Medicine*, 11(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13005-015-0094-5>
35. Revathy, N. S., Kannan, R., Karthik, R. S., Kumar, M. S. S., Munshi, M. A. I., &

- Vijay, R. (2018). Comparative study on alveolar bone healing in postextraction socket versus healing aided with autologous platelet-rich fibrin following surgical removal of bilateral mandibular impacted third molar tooth: A radiographic evaluation. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 9(2), 140–146. https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_17_18
36. Ritto, F. G., Pimentel, T., Canellas, J. V. S., Junger, B., Cruz, M., & Medeiros, P. J. (2019). Randomized double-blind clinical trial evaluation of bone healing after third molar surgery with the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(8), 1088–1093. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.01.020>
37. Rowe, S. L., Lee, S. Y., & Stegemann, J. P. (2007). Influence of thrombin concentration on the mechanical and morphological properties of cell-seeded fibrin hydrogels. *Acta Biomaterialia*, 3(1), 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2006.08.006>
38. Rutkowski, J. L., Fennell, J. W., Kern, J. C., Madison, D. E., & Johnson, D. A. (2007). Inhibition of alveolar osteitis in mandibular tooth extraction sites using platelet-rich plasma. *The Journal of Oral Implantology*, 33(3), 116–121. [https://doi.org/10.1563/1548-1336\(2007\)33\[116:IOAOIM\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1563/1548-1336(2007)33[116:IOAOIM]2.0.CO;2)
39. Sadeghi, R., Babaei, M., Miremadi, S. A., & Abbas, F. M. (2016). A randomized controlled evaluation of alveolar ridge preservation following tooth extraction using deproteinized bovine bone mineral and demineralized freeze-dried bone allograft. *Dental Research Journal*, 13(2), 151–159. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.178202>
40. Schär, M. O., Diaz-Romero, J., Kohl, S., Zumstein, M. A., & Nesic, D. (2015). Platelet-rich Concentrates Differentially Release Growth Factors and Induce Cell Migration In Vitro. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 473(5), 1635–1643. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4192-2>

41. Simonpieri, A., Del Corso, M., Vervelle, A., Jimbo, R., Inchingolo, F., Sammartino, G., & M. Dohan Ehrenfest, D. (2012). Current Knowledge and Perspectives for the Use of Platelet-Rich Plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF) in Oral and Maxillofacial Surgery Part 2: Bone Graft, Implant and Reconstructive Surgery. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(7), 1231–1256. <https://doi.org/10.2174/138920112800624472>
42. Strauss, F. J., Stähli, A., & Gruber, R. (2018). The use of platelet-rich fibrin to enhance the outcomes of implant therapy: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 29(April), 6–19. <https://doi.org/10.1111/clr.13275>
43. Uyanik, L. O., Bilginaylar, K., & Etikan, I. (2015). Effects of platelet-rich fibrin and piezosurgery on impacted mandibular third molar surgery outcomes. *Head and Face Medicine*, 11(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13005-015-0081-x>
44. Van Hinsbergh, V. W. M., Collen, A., & Koolwijk, P. (2001). Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936, 426–437. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03526.x>
45. Varghese, M. P., Manuel, S., & Kumar L K, S. (2017). Potential for Osseous Regeneration of Platelet-Rich Fibrin-A Comparative Study in Mandibular Third Molar Impaction Sockets. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 75(7), 1322–1329. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.01.035>
46. Xu, J., Gou, L., Zhang, P., Li, H., & Qiu, S. (2020). Platelet-rich plasma and regenerative dentistry. *Australian Dental Journal*, 65(2), 131–142. <https://doi.org/10.1111/adj.12754>
47. Zahid, T. M., & Nadershah, M. (2019). Effect of Advanced Platelet-rich Fibrin on Wound Healing after Third Molar Extraction: A Split-mouth Randomized Double-blind Study. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 20(10), 1164–1170.