

# **Trabalho de Conclusão de Curso**

## **REVISÃO COMPARATIVA ENTRE AGREGADOS PLAQUETÁRIOS E SANGUE TOTAL RELACIONADOS COM OSSEOINTEGRAÇÃO E TITÂNIO**

Harysonn Rafael Zago Favero



**Universidade Federal de Santa Catarina**

**Curso de Graduação em Odontologia**



Harysonn Rafael Zago Favero

**REVISÃO COMPARATIVA ENTRE AGREGADOS PLAQUETÁRIOS  
E SANGUE TOTAL RELACIONADOS COM OSSEOINTEGRAÇÃO E  
TITÂNIO**

Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, como  
requisito para a conclusão do Curso de  
Graduação em Odontologia

Orientador: Prof. Dr. César Augusto  
Magalhães Benfatti

Florianópolis

2017

Harysonn Rafael Zago Favero

**REVISÃO COMPARATIVA ENTRE AGREGADOS PLAQUETÁRIOS E SANGUE  
TOTAL RELACIONADOS COM OSSEOINTEGRAÇÃO E TITÂNIO**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 17 de outubro de 2017.

**Banca Examinadora:**

---

Prof., Dr. César Augusto Magalhães Benfatti  
Orientador  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

MSc. Letícia Moro Bins-Ely  
Membro  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.<sup>a</sup>, Dr.<sup>a</sup> Ariadne Cristiane Cabral Da Cruz  
Membro  
Universidade Federal de Santa Catarina

***Este trabalho é dedicado a minha  
Super Mãe Izabel!***

## **AGRADECIMENTOS**

**À minha mãe Izabel**, que não mediu esforços para que eu pudesse realizar meu sonho. Responsável por tudo que tenho de bom, me educou e ensinou a estudar sempre e me esforçar para conseguir o que quero. Não chegaria onde cheguei, nem seria metade da pessoa que sou sem você.

**Ao meu padrasto Adriano e o meu "irmão" Ulisses**, por sempre estarem do meu lado e da minha mãe, me apoiando e me fazendo companhia nas longas férias de verão e me divertindo.

**Aos meus amigos André, Felipe, Otávio, Paula, William**, que foram minha segunda família durante 5 anos. Período de muitas festas, bares, filmes, jantares, enfim, de muita parceria e alegria. Obrigado pela amizade e apoio sempre. Nossa amizade vai ser levada pra toda vida.

**À minha dupla Henrique**, que além de ser um dos meus melhores amigos e ter participado de tudo também, dividiu box comigo, compartilhando alguns estresses, mas também muitas alegrias, comidas e músicas. Obrigado por me aguentar de manhã e por ser meu cúmplice sempre.

**À Letícia**, que sempre mesmo muito ocupada, me ajudou muito e fez com que este trabalho fosse realizado com sucesso. Obrigado por toda paciência e ajuda.

**Ao meu orientado Cesar**, por acreditar em mim e aceitar ser meu orientador nessa fase tão importante da minha vida.

**À todas as pessoas e colegas**, que contribuíram e participaram da minha vida nesse período de alguma forma. Obrigado pelas conversas, pelo apoio e risadas que marcaram minha vida para sempre.

**À Deus**, por ter me dado a chance e oportunidade de poder conhecer um mundo diferente do que estava acostumado, e nele, poder crescer e aprender todos os dias a ser um humano melhor.

*"O sucesso acompanha quem assume a  
responsabilidade por si próprio, quem faz  
a própria vida, quem não espera, mas faz  
acontecer."*

*(Augusto Branco)*

## RESUMO

Os concentrados plaquetários (plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina rica em plaquetas (PRF)) são frequentemente utilizados para procedimentos cirúrgicos em vários campos da saúde, e na odontologia, são utilizados principalmente na cirurgia oral. Estes concentrados propõem uma aceleração na cicatrização de tecidos moles e duros através do aumento da concentração de fatores de crescimento. No campo da implantodontia está cada vez mais sendo aplicado, tendo sempre como objetivo uma recuperação melhor e mais rápida para o paciente. Muitos estudos têm sido feitos tanto *in vitro* como *in vivo*, e os resultados são diversos. O objetivo desta revisão de literatura foi buscar informações sobre as vantagens e desvantagens de agregados plaquetários e sangue total, bem como suas características e a interação com a superfície de implante de titânio, mais especificamente na relação com a osseointegração. Foram realizadas buscas em bases de dados como o PubMed, LILACS e Scielo, com as palavras chaves "Plasma Rico em Plaquetas", "Fibrina Rica em Plaquetas", "*Whole Human Blood*", "Titânio", "Osseointegração" e "Formação de Coágulo". Os resultados obtidos foram comparados entre si, e como conclusão para qual o melhor meio de cultura atualmente empregado na odontologia, o PRF se mostrou mais adequado, com uma maior quantidade de resultados positivos obtidos e mais vantagens apresentadas. Baseado nas pesquisas realizadas é o material de escolha para ser utilizado com o titânio.

**Palavras-chave:** PRF, PRP, WHB, Titânio, Implante, Osseointegração, Sangue, Coágulo.

## ABSTRACT

Platelet concentrates (platelet rich plasma (PRP) and platelet rich fibrin (PRF)) are often used for surgical procedures in various health fields, and in dentistry they are mainly used in oral surgery. These concentrates propose an acceleration in the healing of soft and hard tissues by increasing the concentration of growth factors. In the field of implantology they are increasingly being applied, always aiming for a better and faster recovery for the patient. Many studies have been done both in vitro and in vivo, and the results are diverse. The objective of this literature review was to seek information about the advantages and disadvantages of culture media, their characteristics and interaction with the titanium implant surface. Searches were done in databases such as PubMed, LILACS and Scielo, with the key words "Platelet-Rich Plasma", "Platelet-Rich Fibrin", "*Whole Human Blood*", "Titanium", "Osseointegration" and "Clot Formation". The results obtained were compared to each other, and as a conclusion to which the best culture medium currently employed in dentistry, PRF was more adequate, with a greater number of positive results obtained and more advantages presented. Based on research conducted PRF is the material of choice to be used with titanium.

**Key Words:** PRF, PRP, WHB, Titanium, Implant, Osseointegration, Blood, Clot.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PRP - Plasma Rico em Plaquetas

PRF - Fibrina Rica em Plaquetas

WHB - *Whole Human Blood* - Sangue

FCP- Fator de Crescimento Plaquetário

BIC - Contato Osso-implante

BMSC - Células-Tronco Mesenquimais de Osso Humano

HA - Hidroxiapatita

PDGF - Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

TGF- $\beta$  - Fator de Crescimento Transformante Beta

VEGF - Fator de Crescimento Endotelial

EGF - Fator de Crescimento Epitelial

MEM - Meio de Eagle Modificado

FBS - Soro Fetal Bovino

FB - Fibroblastos Orais Humanos

OB - Osteoblastos

OCN - Osteocalcina

OPG - Osteoprotegerina

TSP-1 - Trombospondina-1

PPP - Plasma Pobre em Plaquetas

IGF-1 - Fator de Crescimento Insulina-1

AUC - Área-Sob-Curva

ALP - Atividade da Fosfatase Alcalina

SEM - Microscópio Eletrônico de Varredura

OBA - Osso Bovino Anorgânico

FCB - Fosfato de Cálcio Bifásico

TAT - Trombina-Antitrombina

HBC - Células Primárias de Osso Humano

$\mu$ l - Microlitro

MTT - brometo de (3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil tetrazolium)

$\mu$ g - Micrograma

mL - Mililitro

mm - Milímetro

A-PRF - Fibrina Rica em Plaquetas Avançada

i-PRF - Fibrina Rica em Plaquetas Injetável

L-PRF - Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos

Ncm - Newton centímetro

EDTA - Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético

$\beta$ -TG - Beta-Tromboglobulina

Col-I - Colágeno-I

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	15
2.1 OBJETIVO GERAL.....	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	15
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	16
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	17
4.1 PLASMA RICO EM PLAQUETAS.....	17
4.2 PLASMA RICO EM FIBRINA.....	22
4.3 <i>WHOLE HUMAN BLOOD</i> .....	28
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	31
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	35
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	36

## 1 INTRODUÇÃO

A implantodontia, a cada ano que passa, vem conquistando maior espaço e tendo uma procura grande de pacientes para tratamento devido a uma taxa de sucesso grande e uma melhor estética. E com o avançar do tempo e da demanda, técnicas e materiais vem sendo otimizados e descobertos para sua aplicação. Com este aumento, há uma preocupação maior ainda com o sucesso dos tratamentos e com o tempo de reabilitação (FAVERANI, 2011).

Hoje em dia, o metal mais utilizado na implantodontia é o titânio. Tornou-se tão popular pela: biocompatibilidade, força mecânica, capacidade de osseointegração e fácil produção. O número de tratamentos registrados com implantes de titânio, combinados com os longos períodos de observação, foi importante para que fossem aprovados como material padrão em implantodontia (KUBASIEWICZ-ROSS *et al.*, 2017).

O ponto mais importante na realização do implante é após a colocação, a osseointegração. A osseointegração é definida como o processo de conexão direta estrutural e funcional entre o osso vivo e a superfície de um implante submetido a uma carga oclusal (BRÄNEMARK *et al.*, 1969). Em 2003, Davies descreveu as fases de cicatrização óssea. A primeira e mais importante fase de cicatrização é a osteocondução, depende do recrutamento e migração de células osteogênicas para a superfície do implante, através do resíduo do coágulo sanguíneo peri-implantado. Entre os aspectos mais importantes da osteocondução estão os efeitos provocados na superfície do implante, pelo início da ativação plaquetária, que resultam na migração de células osteogênicas direcionadas. A segunda fase de cicatrização é a formação de *novo osso*, que resulta em uma matriz interfacial mineralizada equivalente à observada na linha de cimento no tecido ósseo natural. Estas duas fases de cicatrização, osteocondução e formação de *novo osso*, resultam em osteogênese de contato e, dada a superfície de implante apropriada, a ligação óssea. A terceira fase de cicatrização é a remodelação óssea, que depende da osteogênese de distância e contato, que são processos mais lentos (DAVIES, 2003).

A osseointegração dos implantes dentários é fundamental para o sucesso e a estabilidade a longo prazo. Várias estratégias têm sido utilizadas para acelerar o tempo necessário para a osseointegração sem comprometer os resultados mecânicos e a integração dos tecidos (BRÄNEMARK *et al.*, 1997; GERMANIER *et*

*al.*, 2006). As preparações à base de plaquetas do próprio sangue do paciente fornecem uma alternativa barata aos materiais bioativos comercialmente disponíveis. As plaquetas ativadas segregam uma ampla gama de proteínas e fatores de crescimento, que desempenham papéis fundamentais na cicatrização óssea (ANITUA, 1999; ANITUA *et al.*, 2004; ANITUA *et al.*, 2009; ANITUA, 2006; CHOUKROUN *et al.*, 2006). E aí entram os agregados plaquetários como o Plasma Rico em Plaquetas e a Fibrina Rica em Plaquetas. Eles atraem células mesenquimatosas indiferenciadas para o local lesionado e facilitam a angiogênese, a quimiotaxia e a proliferação celular. Os fatores de crescimento também controlam a síntese e a degradação das proteínas da matriz extracelular, aumentam a osteogênese e aceleram potencialmente a cicatrização peri-implantar e a osteointegração (ANITUA *et al.*, 2006; CHOUKROUN *et al.*, 2006; DOHAN EHRENFEST *et al.*, 2012; FONTANA *et al.*, 2004).

O plasma rico em plaquetas (PRP) é uma alternativa de biomaterial, rico em plaquetas e conseqüentemente em fatores de crescimento plaquetário (FCP) que, quando aplicado diretamente no foco do procedimento, além de acelerar o processo de cicatrização, promove a orientação e a adesão de células-tronco mesenquimais responsáveis pelo processo de consolidação e reparação tecidual (MAIA *et al.*, 2009; SÁNCHEZ *et al.*, 2009; CARMONA *et al.*, 2007; YAMADA *et al.*, 2012). Como o PRP é desenvolvido a partir de sangue autólogo, é inerentemente seguro e está livre de doenças transmissíveis, como HIV e hepatite. Dentro do PRP, o aumento do número de plaquetas proporciona um aumento do número de fatores de crescimento para a área cirúrgica. Os sete fatores de crescimento conhecidos em PRP são: fator de crescimento derivado de plaquetas como (PDGF $\alpha\alpha$ ), (PDGF $\beta\beta$ ), (PDGF $\alpha\beta$ ), fator de crescimento transformante beta (TGF- $\beta$ ), (TGF- $\beta$ 2), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento epitelial (EGF) (MARX, 2001).

A Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) é uma malha de fibrina, na qual citocinas plaquetárias, fatores de crescimento e células são aprisionadas e liberadas após um período e podem servir como uma película reabsorvível. O PRF, que foi testado pela primeira vez na França, pelo Dr. Choukroun, é a segunda geração de concentrados de plaquetas equipados para melhorar o arranjo sem manipulação bioquímica do sangue, é uma evolução do adesivo de fibrina, que é amplamente utilizado na cirurgia oral. As diretrizes desta inovação dependem da concentração de plaquetas

e fatores de crescimento em um meio plasmático, e iniciá-los em um gel de fibrina, mantém o objetivo final de melhorar a cicatrização de feridas (KUMAR, 2016).

O *Whole Human Blood*, o sangue, contém todos os fatores necessários para a coagulação e cicatrização.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

A partir de uma revisão bibliográfica de pesquisas *in vitro*, *in vivo* e clínica, pretende-se avaliar a resposta do tecido ósseo frente a diferentes meios de indução celular.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Verificar quais as características dos diferentes meios de indução celular: PRP, PRF e WHB

- Verificar quais as vantagens e desvantagens entre os meios de indução celular: PRP, PRF e WHB com relação aos implantes de titânio durante o processo de osseointegração.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Seleção dos artigos**

Para a realização do presente estudo, foram realizadas buscas nas bases de dados: Pubmed, Web of Science, Scopus, LILACS, Scielo. As buscas foram feitas utilizando "Platelet-Rich Plasma", "Platelet-Rich Fibrin" e "Whole Human Blood" como palavras-chave para os meios. A palavra chave "Titanium" para a superfícies de implante. E as palavras-chave "Osseointegration" e "Clot Formation" para complementar e visar especificar mais os artigos encontrados. As palavras chave foram pesquisadas entre si, correlacionando um tipo de meio com um tipo de superfície, utilizando operador booleano AND.

#### **3.2 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram levados em consideração artigos que apresentem estudos *in vitro*, *in vivo* (animais) e *in vivo* (humanos – estudos clínicos). Não houve exclusão pelo parâmetro da data de publicação. Artigos tanto em Inglês quanto em Português foram inclusos.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 PLASMA RICO EM PLAQUETAS - PRP

O plasma rico em plaquetas (PRP) foi um avanço na estimulação e aceleração da cicatrização de tecido ósseo e tecido mole. Representa uma biotecnologia que faz parte do crescente interesse em engenharia de tecidos e terapia celular. O PRP é exatamente isso, um volume de plasma autólogo que tem uma concentração de plaquetas acima da linha de base. A contagem normal de plaquetas no intervalo sangüíneo fica entre 150,000 /  $\mu\text{l}$  e 350,000 /  $\mu\text{l}$ , média de cerca de 200,000 /  $\mu\text{l}$ , já a concentração de plaquetas em um volume de plasma de 5 mL é de 1.000.000/  $\mu\text{l}$  (MARX, 2001).

O PRP é amplamente utilizado para promover a cicatrização do tecido. No entanto, não há evidências concretas para os efeitos biológicos dele. Com isso, Kanno *et al* (2005) desenvolveram um estudo em que avaliaram os efeitos biológicos do PRP na proliferação e diferenciação de 2 linhas celulares semelhantes a osteoblastos humanos. As linhas celulares de osteossarcoma humano HOS e SaOS-2 foram utilizadas neste estudo. O PRP foi preparado a partir de sangue venoso humano recém-tirado, contendo uma grande quantidade de plaquetas. O teste colorimétrico MTT (brometo de (3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil tetrazolium)) foi utilizado para examinar os efeitos do PRP na viabilidade dos osteoblastos. Para avaliar o crescimento e a diferenciação, a atividade da fosfatase alcalina foi avaliada e a expressão de mRNA de procolágeno tipo I, osteopontina e osteoprotegerina foi medida usando reação em cadeia da polimerase semiquantitativa reversa. Além disso, determinou-se também o fator de ligação do núcleo alfa 1 (cbfa1 / Runx2 / AML3 / PebpA), um regulador crítico da diferenciação de osteoblastos. A administração de PRP aumentou a viabilidade das células HOS e SaOS-2 de forma dose-dependente. A atividade da fosfatase alcalina foi suprimida durante a fase de crescimento celular, mas foi fortemente aumentada quando as células atingiram a confluência. A análise de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa semiquantitativa mostrou que o PRP aumentou os níveis de mRNA de procolágeno tipo I, osteopontina, osteoprotegerina e do fator de ligação do núcleo alfa 1. Estes resultados sugerem que o PRP tem um efeito favorável nos osteoblastos humanos e

atua tanto para melhorar a regeneração óssea como um ativador na cicatrização de feridas.

Ferreira *et al* (2005) avaliaram a influência de diferentes concentrações de PRP na proliferação de osteoblastos humanos em pesquisas *in vitro*. O PRP foi obtido a partir de uma fonte humana. Foram realizados dois experimentos. No primeiro, o PRP foi diluído para 50%, 25%, 12,5% e 6,155% com meio de cultura (Meio de Eagle Modificado (MEM)) suplementado com 10% de soro bovino fetal (FBS). No segundo experimento, todas as condições eram idênticas, exceto a ausência de FBS no meio de cultura. Os resultados do teste de proliferação de osteoblastos foram maiores quando estimulados pela diluição de 50% de PRP, com ou sem FBS. Neste estudo, os resultados não foram estatisticamente diferentes com diluições de 12,5% e 6,125% de PRP. Além disto, foi demonstrado que o FBS não é necessário para a indução mediada por PRP na proliferação de osteoblastos. Este estudo concluiu que o PRP promove a proliferação dos osteoblastos

Graziani *et al* (2005) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito de diferentes concentrações de PRP na proliferação e diferenciação de fibroblastos orais humanos (FB) e osteoblastos (OB) *in vitro*. O PRP foi obtido de doadores voluntários usando protocolos padrão. As culturas humanas primárias de FBs e OBs foram expostas ao plasma ativado e não ativado, bem como a várias concentrações de PRP (2,5x, 3,5x e max (4,2-5,5x)). A proliferação celular foi avaliada após 24h e 72h utilizando um teste de proliferação. A produção de osteocalcina (OCN), osteoprotegerina (OPG) e o fator de crescimento transformante b1 (TGF-b1) foram avaliados em OB após 24h e 72 h. Nos resultados apresentados, houve proliferação celular estimulada por PRP em OBs e FBs. O efeito de diferentes concentrações de PRP na proliferação celular foi mais notável após 72 h. O efeito máximo alcançado foi na concentração de 2,5x, com concentrações mais elevadas o resultado é uma redução da proliferação celular. A regulação ascendente dos níveis de OCN e a regulação negativa dos níveis de OPG foram observadas com aumento das concentrações de PRP em 24h e 72 h. Os níveis de TGF-b1 foram estimulados pelo aumento das concentrações de PRP, mantendo-se aumentados após 72 h. Em resumo, pode-se concluir que o PRP é um estimulador efetivo da proliferação de OB e FB, bem como a função de OB. Além disso, estes dados indicam que um aumento moderado da contagem normal de plaquetas forneceu um ambiente mais adequado

para a cicatrização de feridas através de um equilíbrio melhor entre proliferação e diferenciação celular.

Poucos estudos investigaram se existem reguladores negativos no PRP e se seus efeitos biológicos influenciam na cicatrização humana. Com isso Hsu *et al* (2009), realizaram um estudo com o objetivo de investigar se o PRP contém um inibidor da angiogênese, trombospondina-1 (TSP-1), e se esse fator afeta negativamente as células humanas associadas à cicatrização oral *in vitro*. Usando centrifugação, plasma pobre em plaquetas (PPP) e PRP foram obtidos sequencialmente de 20 voluntários. Foram comparadas as taxas de proliferação de várias células orais, cultivadas durante 6 dias com diferentes concentrações de PRP e PPP. Os níveis de TSP-1 em PRP foram estimados utilizando ELISA. Foi testado também, o efeito antiproliferativo da proteína TSP-1 purificada em culturas celulares orais. Após 6 dias de incubação, houve significativamente mais células no grupo de baixa concentração de PRP e menos células no grupo de concentração de PRP elevado. O ELISA mostrou que as quantidades de TSP-1 eram aproximadamente  $183,3 \pm 21,6 \mu\text{g} / \text{mL}$  em PRP e  $9,7 \pm 1,6 \mu\text{g} / \text{mL}$  no sobrenadante do gel PRP a 30%. As concentrações em série de TSP-1 exógeno, correspondentes às do gel de PRP a 30%, inibem a proliferação celular oral dependente da dose. Dentro dos limites do estudo, conclui-se que a proliferação de células orais diminuiu significativamente quando tratada com altas concentrações de PRP. A secreção abundante de TSP-1 a partir de PRP concentrado pode contribuir para o efeito antiproliferativo.

Garcia *et al* (2010) avaliaram o efeito do PRP na cicatrização óssea peri-implantar. Foram utilizados 9 cachorros, os quais receberam 36 implantes dentários com jateamento ácido. No grupo PRP foram instalados 18 implantes em associação com PRP e no grupo controle outros 18 implantes sem PRP. Foram realizadas biópsias após 15, 30 e 55 dias, correspondendo a 3 cães e 6 implantes para cada grupo para análise histológica. Nos resultados, não houve diferença entre o grupo tratado com PRP e o grupo controle. Como possíveis causas para a falha no estudo, pode se apontar que a concentração necessária para produzir efeitos positivos com PRP, pode ser específica em cada espécie de animal. Pode ser a variação de concentração de plaquetas obtida de diferentes protocolos de PRP. E também é possível que o PRP tenha sido parcialmente removido de algumas áreas durante a inserção do implante, ou aumentou a pressão sobre as paredes dos ossos em

outros, promovendo a reabsorção no último caso. Concluiu-se que dentro dos limites do estudo que o tratamento com PRP não favoreceu a formação óssea e os resultados não sugeriram benefícios de tratar o implante preparado ou a superfície do implante com PRP antes da inserção do implante.

A cintilografia é um teste de varredura nuclear para rastrear a cicatrização óssea durante fratura de estresse e osteomielite e, portanto, pode ser usado para sondar o processo de osseointegração *in vivo* no contexto do implante dentário. Cho *et al* (2013), fizeram um estudo com objetivo de explorar a possibilidade de usar cintilografia não invasiva, para investigar o efeito do PRP na melhora da osseointegração do implante e, para confirmar o resultado, foi realizado um exame histológico. Foram inseridos dois implantes de titânio, independentes, revestidos com fosfato de cálcio, em cada tibia de 4 cães. No grupo tratado com PRP, foi depositado 0,5 ml de PRP no orifício da tibia direita, no grupo controle foi injetado 0,5 ml de solução salina no orifício de perfuração na tibia esquerda, antes da instalação do implante de titânio. A radiografia das tibias implantadas mostrou osseointegração completa. Não houve diferença na ossificação do osso peri-implantar nas radiografias entre os dois grupos durante o período experimental. No entanto, os achados cintilográficos, revelaram diferenças óbvias na absorção de osso entre os dois grupos. A maior absorção de osso, foi no grupo tratado com PRP, que aumentou significativamente a atividade óssea e uma regeneração óssea mais rápida em comparação com o grupo de controle ( $p < 0,05$ ), 4 semanas após a implantação. A porcentagem do contato ósseo-implante no exame histológico, no grupo tratado com PRP, mostrou formação densa de osso cortical em contato próximo à superfície do implante de titânio ( $p < 0,05$ ). A avaliação cintilográfica correspondeu aos resultados dos achados histológicos.

Ortolani *et al* (2014), realizaram uma pesquisa envolvendo 8 coelhos, em que implantes eram colocados na região do fêmur, acompanhados de PRP ou fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)/ fator de crescimento insulina-1 (IGF-1). O objetivo foi investigar qual o efeito dos meios sobre a taxa de osseointegração dos implantes e a melhora na qualidade da remodelação óssea na superfície de titânio. Os resultados do estudo demonstram que coelhos tratados com a combinação PDGF/IGF-1, mostraram efeito positivo maior na regeneração óssea, do que os tratados com PRP.

Peng *et al* (2016) executaram um estudo com objetivo de avaliar a influência do PRP combinado com o xenoenxerto para o reparo de defeitos ósseos peri-implantes. O xenoenxerto derivado de bovinos foi identificado como um material de enxerto osteocondutor e biocompatível que proporciona capacidade de osseointegração. No estudo foram utilizados 12 coelhos. O PRP autólogo foi preparado antes do procedimento cirúrgico. Um defeito intraósseo foi criado na tíbia de cada coelho. Então, foram inseridos 24 implantes dentários de titânio nestes locais. As lacunas foram tratadas com xenoenxerto sozinho (grupo controle) ou xenoenxerto combinado com PRP (grupo experimental). Após a cicatrização durante 1, 2, 3, 4, 5 e 6 semanas, os coelhos foram sacrificados. Dois coelhos foram mortos a cada momento, e as amostras, incluindo implantes dentários e ossos circundantes, foram coletadas e processadas para análise histológica. Como resultado pode-se constatar mais osso recém-formado e um melhor processo de cicatrização óssea no grupo controle. A análise histomorfométrica revelou que a porcentagem média de contato ósseo-implante no grupo controle foi significativamente maior que a do grupo experimental. Os resultados indicam que na adição de PRP ao xenoenxerto derivado de bovinos no reparo de defeitos ósseos ao redor do implante, o PRP pode atrasar a cicatrização óssea peri-implantar.

Monov *et al* (2005) efetuaram uma investigação na qual o objetivo foi acompanhar as mudanças na estabilidade do implante por meio de valores repetidos de frequência de ressonância e medir o efeito do PRP na estabilidade do implante em seres humanos. Foram instalados 34 implantes em mandíbulas de 10 pacientes edêntulos. Todos os implantes foram acompanhados com medições de estabilidade por meio de análise de frequência de ressonância, repetidas em diferentes intervalos de tempo: 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 e 44 dias. No quadrante III, o PRP foi instilado localmente antes da colocação do implante, enquanto nenhum PRP foi adicionado no quadrante IV para servir como grupo controle (design de boca dividida). Os resultados não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. No entanto, ambos os grupos (PRP e controle) mostraram uma redução altamente significativa do quociente de estabilidade do implante ( $p < 0.001$ ) entre os dias 0 e 4. Enquanto que nenhuma diferença foi observada entre os dois grupos após o dia 4. Pode-se concluir que a instilação de PRP durante a colocação do implante na mandíbula anterior não obteve benefício adicional.

Georgakopoulos *et al* (2014) fizeram um estudo, em que as propriedades de formação óssea, em torno de implantes orais carregados após o uso de PRP, foram investigadas em radiografias panorâmicas. Trinta pacientes foram aleatoriamente designados para dois grupos. O grupo de teste recebeu aplicação de PRP em torno de novos implantes, enquanto que no grupo controle não foi feito nenhum tratamento com PRP. A região de contato osso-implante (BIC) foi analisada em uma amostra clínica de 60 radiografias panorâmicas digitalizadas, 30 correspondentes ao carregamento imediato do implante (Classe I) e 30 após um período de acompanhamento de 8 meses (Classe II). Nos resultados, o grupo PRP alcançou os valores de Área-Sob-Curva (AUC) variando entre 0,77-0,81. No grupo controle, os valores da AUC variaram entre 0,56-0,68 demonstrando menor atividade de integração óssea. Concluiu-se que a aplicação de PRP pode favorecer a formação óssea em torno de implantes dentários carregados, e que pode modificar o planejamento do tratamento odontológico.

#### **4.2 FIBRINA RICA EM PLAQUETAS - PRF**

O PRP e o PRF são concentrados autólogos de plaquetas preparados a partir do próprio sangue do paciente. O PRF é um biomaterial natural baseado em fibrina, de segunda geração, feito a partir de uma coleta de sangue livre de anticoagulantes sem modificação bioquímica artificial, obtendo assim fibrina enriquecida por plaquetas e fatores de crescimento (LAURITANO *et al.*, 2013). O PRF de Choukroun é uma matriz, na qual citocinas e células estão presas e são liberadas após um curto período e podem servir como uma membrana reabsorvível (NAIK *et al.*, 2013).

O sangue venoso do paciente é retirado antes da cirurgia e centrifugado a 3000 rpm durante 10 min sem anticoagulante num vacutainer de 10 ml (TATULLO *et al.*, 2012). Após a centrifugação, deposita-se em três camadas, o plasma acelular superior de cor de palha, a porção média contendo o coágulo de fibrina e a parte inferior de cor vermelha contendo glóbulos vermelhos. A camada superior é removida e a porção média é recolhida, 2 mm abaixo para a linha divisória inferior, que é o PRF. O mecanismo aqui envolvido é o fibrinogênio concentrado na parte superior do tubo que se combina com a trombina circulante quando centrifugado para formar fibrina. Depois disto, um coágulo de fibrina é formado no meio entre plasma acelular e os corpúsculos vermelhos. A parte média é que as plaquetas são

aprisionadas maciçamente em malhas de fibrina. O sucesso desta técnica depende inteiramente do intervalo de tempo entre a coleta de sangue e sua transferência para centrifugação, e deve ser feito em menos tempo. (KUMAR *et al.*, 2016).

O PRF apresenta algumas formas diferentes de apresentação, o principal e mais utilizado é a membrana de PRF de Choukroun, também conhecido como L-PRF (AGRAWAL, 2017). Outra forma é o A-PRF (PRF avançado), que parece ser um provedor ideal de células autólogas (especialmente neutrófilos e macrófagos), permitindo a estimulação mútua, criando assim uma relação sinérgica no interesse da regeneração tecidual (GHANAATI *et al.*, 2014). Mais recentemente a forma líquida de PRF foi apresentada, o i-PRF possibilita a incorporação do enxerto ósseo sem o uso de anticoagulantes ou de outros aditivos, formando assim, um “bife para enxertia óssea” bem aglutinado (MOURÃO *et al.*, 2015)

Dohan Ehrenfest *et al* (2009) fizeram um estudo *in vitro* com o objetivo de analisar os efeitos do PRF, em culturas primárias humanas de fibroblastos gengivais, pré-queratinócitos dérmicos, pré-adipócitos e osteoblastos maxilofaciais. Para o estudo da proliferação, essas células foram cultivadas com ou sem uma membrana de PRF originária do mesmo doador que as células. Para osteoblastos e fibroblastos, o efeito dose-dependente foi avaliado (usando 2 membranas). A contagem das células e os testes de citotoxicidade foram realizados em 3, 7, 14 e 21 dias e até 28 dias para osteoblastos. Mais culturas de osteoblastos foram preparadas em condições de diferenciação de acordo com 3 modalidades (sem PRF, com PRF, com PRF no primeiro dia e um meio de diferenciação aplicado somente após a primeira semana de cultura). O PRF induziu uma estimulação significativa e contínua da proliferação em todos os tipos de células. Foi dose dependente durante todo o experimento com osteoblastos, mas apenas no dia 14 com fibroblastos. Além disto, o PRF induziu uma forte diferenciação nos osteoblastos, independentemente das condições de cultura. A análise das culturas de osteoblastos em condições de diferenciação com PRF, usando microscopia óptica e eletrônica de varredura, revelou um processo de mineralização inicial na própria membrana de PRF após 14 dias. Além disto, os leucócitos do PRF pareciam proliferar e interagir com osteoblastos. Como conclusão, este estudo fornece uma visão geral sobre os efeitos do PRF em vários tipos de células muito diferentes. Além de estimular a proliferação dessas células, os efeitos sobre a diferenciação

osteoblástica são altamente significativos. O papel dos leucócitos nestas coculturas também parece ser importante.

Dohan Ehrenfest *et al* (2010) realizaram novo estudo, desta vez com o objetivo de analisar os efeitos *in vitro* de PRF em células-tronco mesenquimais de osso humano (BMSC), colhidas na cavidade bucal após estimulação endosteal pré-implante. As BMSCs de culturas primárias foram cultivadas com ou sem uma membrana de PRF provenientes do mesmo doador que as células, em condições de proliferação ou diferenciação osteoblástica. Após 7 dias, as membranas PRF foram removidas. Uma série de culturas foram realizadas utilizando duas membranas de PRF, a fim de medir o efeito dose-dependente. A contagem de células, os testes de citotoxicidade, a quantificação da atividade da fosfatase alcalina (ALP), a contagem de nódulos de coloração e a mineralização de Von Kossa foram realizadas aos 3, 7, 14, 21 e 28 dias. Uma última série independente foi realizada até 14 dias, para uma observação morfológica de microscópio eletrônico de varredura (SEM). Nos resultados, o PRF gerou uma estimulação significativa da proliferação e diferenciação de BMSCs ao longo do período experimental. Este efeito foi dose dependente durante as primeiras semanas em condições normais e durante toda a experimentação em condições de diferenciação. As culturas sem PRF em condições de diferenciação não aumentaram acima do grau de diferenciação das culturas em condições normais com 1 ou 2 PRF até o dia 14 e 28, respectivamente. A análise da cultura no SEM no dia 14 permitiu mostrar os nódulos de mineralização que eram mais numerosos e mais estruturados nos grupos com PRF em comparação com os grupos controle. O estudo mostrou notável combinação de proliferação e reação de diferenciação do BMSC oral quando associada ao PRF de Choukroun.

He *et al* (2009) fizeram um estudo com o objetivo de comparar o efeito do PRP e PRF na proliferação e diferenciação de osteoblastos de ratos. Foram coletadas amostras de sangue de 14 voluntários humanos. Os exsudados de PRP e PRF foram coletados nos momentos de 1, 7, 14, 21 e 28 dias. Os níveis de fator de crescimento derivado de plaquetas AB (PDGF-AB) e o fator de crescimento transformante 1 (TGF-1) foram quantificados em PRP e PRF. Em seguida, os exsudados de PRP e PRF foram utilizados para cultura de osteoblastos de calvária de rato. As características biológicas dos osteoblastos foram analisadas *in vitro* durante 14 dias. Foram feitos 3 estudos, o primeiro era uma avaliação do efeito de PRF e PRP na proliferação celular de osteoblastos de calvária de rato, o segundo

era comparação da diferença de atividade de fosfatase alcalina de osteoblastos de calvária de rato cultivada por PRF e PRP, e por fim, o terceiro foi uma comparação da diferença de mineralização de osteoblastos da calvária de ratos induzida por PRF e PRP. Como resultado, mostrou-se que o PRF teve uma liberação controlável e de longo prazo de fatores de crescimento. Os níveis liberados de TGF-1 e PDGF-AB aumentaram acentuadamente e atingiram a maior quantidade no dia 14, depois diminuíram suavemente. Em contraste, o PRP teve uma liberação incontrolável e de curto prazo de TGF-1 e PDGF-AB, que atingiu a maior quantidade no dia 1 e depois diminuiu rapidamente. A forma como o PRF libera os fatores de crescimento é diferente da do PRP. O PRF não só prolongou a liberação de fatores de crescimento, mas também atrasou o pico de liberação. O PRP atingiu os níveis máximos de TGF-1 e PDGF-AB no dia 1. O PRF atingiu os níveis máximos de TGF-1 e PDGF-AB no dia 14. O PRF atrasou o ponto de pico 2 semanas depois do que o PRP. Após 14 dias, o PRF ainda manteve níveis estatisticamente mais altos de TGF-1 e PDGF-AB do que o de PRP. De acordo com os dados do estudo, o PRF liberou fatores de crescimento gradualmente e expressou um efeito mais forte e durável sobre a proliferação e diferenciação de osteoblastos de ratos do que o PRP *in vitro*.

Lee *et al* (2012) realizaram um estudo para avaliar a regeneração óssea em um defeito ósseo peri-implantar usando PRF em comparação com um controle vazio. Foram utilizados 8 coelhos para este estudo, e 2 implantes foram colocados na tíbia. No grupo experimental, o PRF foi aplicado no defeito ósseo. No grupo de controle, o defeito peri-implantar foi deixado sem preenchimento. Os animais foram mortos 8 semanas após a implantação e a análise histomorfométrica foi feita. Como resultados, havia menos formação óssea no controle em comparação com o grupo com PRF (grupo experimental). Não havia quase nenhum contato ósseo no espaço entre as roscas superiores no grupo controle. No entanto, a maior parte do espaço entre as roscas foi preenchido com osso no grupo com PRF. Em conclusão, um defeito peri-implantar foi reparado com sucesso com a aplicação de PRF em um modelo *in vivo*. Assim, de acordo com os resultados, foi confirmado a possibilidade de uso de PRF na regeneração óssea.

Ozdemir *et al* (2013), realizaram um estudo na calvária de 24 coelhos com o objetivo de avaliar a interação do PRF com implantes de titânio. Os dispositivos experimentais eram barreiras de titânio puro. Os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos: controle, PRF, OBA (Osso Bovino Anorgânico) e

FCB (Fosfato de Cálcio Bifásico). Após 1 mês, metade dos coelhos de cada grupo foram sacrificados, os coelhos restantes ficaram vivos por 3 meses. Como resultados, observou-se significativa área óssea nova no grupo com PRF do que no grupo controle, não sendo encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos PRF, FCB e OBA, após 1 mês. PRF e OBA tiveram resultados superiores na área de formação óssea em comparação ao grupo FCB após 3 meses. Com isso, conclui-se que o PRF oferece facilidade de uso, manipulação simples e aumento da entrega de fatores de crescimento durante os procedimentos de aumento ósseo.

Jeong *et al* (2013) realizaram uma pesquisa com objetivo de avaliar o efeito da cinza dentária (recente material de enxerto ósseo produzido a partir de dentes autógenos), PRP e PRF em defeitos ósseos em torno de implantes na formação óssea. Seis cães adultos foram utilizados. Quarenta e oito implantes de tipo cônico e com superfície tratada com revestimento de hidroxiapatita (HA) foram utilizados. Usando uma broca de trefina, quatro defeitos ósseos foram formados e os implantes foram colocados nos fêmures dos cães adultos. Enxertos ósseos não foram realizados no grupo controle. A cinza dentária foi enxertada nos defeitos do grupo 1. No grupo 2, uma mistura de cinzas dentárias e PRP (proporção 1: 1 em volume) foi colocada nos defeitos. No grupo 3, uma mistura de cinzas dentárias e PRF (proporção de 1: 1) foi enxertada na área de defeito. Os animais foram sacrificados após 4 e 8 semanas. Com base no exame histopatológico, avaliou-se a quantidade e a taxa de formação óssea nova. O exame histomorfométrico revelou que a taxa de nova formação óssea no grupo 3 de 4 semanas foi significativamente maior que a do grupo controle. Além disso, no grupo de 8 semanas, um aumento significativo na nova formação óssea foi confirmado no grupo 3. Neste estudo, verificou-se que um método de enxerto ósseo utilizando uma mistura de cinzas dentárias e PRF aumenta a formação óssea nova em comparação com o método usando PRP. Além disso, confirmou-se que este efeito foi mais importante no estágio inicial do enxerto ósseo.

O PRF é usado em vários campos e estudos, mas há pouca informação relacionada com o torque de remoção para avaliar os efeitos do PRF na osseointegração no período inicial de cicatrização. Com base nisso Cho *et al* (2014), avaliaram os efeitos do coágulo do PRF completo (coágulo de PRF contendo exsudato de soro inicial), que pode acelerar a integração óssea de implantes no período inicial de cicatrização. Foram utilizados 24 coelhos, em cada coelho foram

feitos dois defeitos ósseos, um foi preenchido com PRF (experimental) e outro deixado vazio (controle). Os coelhos foram divididos em dois grupos, no grupo A, os implantes foram instalados após 4 semanas. No grupo B os implantes foram instalados após 6 semanas. Três coelhos de cada grupo foram perdidos durante o estudo e os resultados contaram apenas com 9 coelhos do grupo A e B. Seis semanas após a colocação dos implantes os coelhos foram sacrificados e os testes foram realizados. Como resultado de inserção de torque, tanto o grupo A como o B não apresentaram diferenças entre os sítios controle e experimental. Já no torque de remoção, o grupo A apresentou grande diferença entre o controle e o sítio que utilizou PRF (45.81 e 69.00 Ncm respectivamente). Já no grupo B, não houve diferença entre os diferentes sítios. Cho *et al* concluíram que seu estudo mostrou que o coágulo de PRF completo acelera a osseointegração de implantes. Mas há um intervalo de tempo entre a aplicação do coágulo completo do PRF nos defeitos ósseos e na cirurgia de instalação. Estudos adicionais serão necessários para determinar o efeito do coágulo completo de PRF quando aplicado juntamente com o implante.

Oncu *et al* em 2016 realizou um estudo objetivando testar a hipótese de que a implementação de PRF em torno de implantes dentários pode levar à uma cicatrização mais rápida no osso peri-implantar e diminuir o tempo de osseointegração. Para o estudo foram utilizados 12 coelhos e 48 implantes. Foram criadas duas cavidades em cada tíbia com um total de quatro cavidades em cada animal. Duas dessas cavidades foram selecionadas e cobertas com PRF (grupo de teste). O PRF restante foi usado para embeber os implantes colocados nas cavidades cobertas por PRF. Outras cavidades foram deixadas como controles. Os animais foram sacrificados após duas, três ou quatro semanas. Como resultado, a aplicação de PRF aumentou a taxa e a quantidade de formação óssea nova no grupo experimental em comparação com o grupo controle e o BIC foi aumentado quando a superfície foi pré-molhada com PRF. Os resultados demonstraram que a aplicação de PRF pode aumentar a quantidade e a taxa de formação óssea nova durante o período de cicatrização precoce e proporciona uma osseointegração mais rápida em torno dos implantes.

Hafez *et al* (2015) avaliou a eficácia do PRF como membrana para cobertura de implantes imediatos na região anterior maxilar. Doze implantes foram inseridos em oito pacientes adultos indicados para extração e inserção imediata do implante

em um ou mais dentes anteriores superiores. Após a colocação do implante, o defeito peri-implantar foi preenchido com uma mistura de osso autógeno (coletado do mento) e PRF. Foi utilizada uma membrana de PRF para cobrir o local do implante. A avaliação clínica e radiográfica foi realizada imediatamente, 3 e 6 meses pós-operatório para avaliação da cicatrização de tecidos moles e estabilidade óssea crescente. Os resultados deste estudo mostraram que a membrana de PRF foi bem-sucedida na manutenção do enxerto ósseo autógeno particulado e na obtenção de cobertura primária em implantes imediatamente colocados. Forneceu bons resultados estéticos em relação aos contornos de tecido mole labial. E o PRF poderia servir como uma membrana reabsorvível para regeneração de tecido guiada.

Oncu e Alaaddinoglu (2015), realizaram um estudo com o objetivo de comparar a estabilidade dos implantes dentários inseridos em um protocolo cirúrgico com ou sem aplicação de PRF. No estudo, 20 pacientes saudáveis com osso alveolar adequado foram incluídos. Um mínimo de dois implantes cônicos foram colocados em cada paciente. O PRF que foi preparado no pré-operatório, foi colocado aleatoriamente em um dos soquetes (grupo experimental). A porção de plasma acelular de PRF foi utilizada para molhar o implante colocado no soquete revestido com PRF. As medidas de frequência de ressonância foram feitas logo após a colocação dos implantes, e depois de 1 semana e 1 mês. Nos resultados, os quocientes médios de estabilidade do implante (ISQs), dos implantes do grupo experimental foram de  $69,3 \pm 10,5$  e os ISQs médios para os implantes do grupo controle foram de  $64,5 \pm 12,2$  no final da primeira semana. Os ISQs médios após 1 mês foram de  $77,1 \pm 7,1$  para o grupo experimental e  $70,5 \pm 7,7$  para o grupo controle. Como conclusão do estudo, a aplicação de PRF aumentou a estabilidade do implante durante o período de cicatrização precoce, como foi evidenciado pelos maiores valores de ISQ. A aplicação simples deste material parece proporcionar uma osseointegração mais rápida.

### **4.3 WHOLE HUMAN BLOOD (WHB)**

A compreensão da resposta trombótica (ativação do sistema de coagulação intrínseca seguida de ativação plaquetária) a partir de componentes sanguíneos após o contato com um implante dentário de titânio é importante e não é totalmente

compreendida. Thor *et al* (2006) realizaram um estudo em que um dos objetivos era avaliar a resposta trombogênica de sangue, PRP e PPP em contato com uma superfície altamente trombogênica como titânio. Foi utilizado um modelo de câmara de deslizamento *in vitro*, fornecido com heparina, em que o sangue, PRP ou PPP entrou em contato com lâminas das superfícies de teste. Após a incubação, o sangue / plasma foi misturado com EDTA ou citrato, centrifugado adicionalmente. Finalmente, o plasma foi coletado na análise pendente. O sangue em contato com a liga de titânio resultou na ligação de plaquetas à superfície do material e na geração de complexos de trombina-antitrombina (TAT). Com o sangue, os níveis de TAT aumentaram 1000 vezes em comparação com PRP e PPP, em que quase nenhum aumento de TAT pode ser detectado. Além disso, a ativação das plaquetas mostrou um padrão similar com uma liberação 15 vezes maior de  $\beta$ -TG no sangue. Tomados em conjunto, estes resultados implicam que o sangue é necessário para uma geração suficiente de trombina e ativação plaquetária durante a colocação de implantes.

Embora diferentes propriedades do titânio, incluindo a rugosidade da superfície e a molhabilidade, bem como a interação inicial da superfície do implante com o sangue, influenciam na osseointegração, as implicações do último processo ainda são mal compreendidas. Num estudo de 2015 feito por Kopf *et al*, investigou-se a interação inicial entre o sangue e a superfície do implante e como isso afeta o mecanismo de osseointegração. Para isto, foi avaliado a coagulação do sangue em uma superfície de titânio hidrofóbico e em uma superfície de titânio hidrofílico, bem como os efeitos da pré-incubação de sangue humano nestas duas superfícies sobre o potencial de diferenciação das células primárias de osso humano (HBC). Curiosamente, a pré-incubação com sangue, resultou em uma rede de fibrina densa em toda a superfície no titânio hidrofílico, mas apenas trechos simples de fibrina e pequenos complexos de fibras isoladas no hidrofóbico. No hidrofílico, o número de HBCs anexados à rede de fibrina foi grandemente aumentado e as células apresentaram maior contato celular com a rede de fibrina. Notavelmente, os HBCs apresentaram expressão aumentada das proteínas marcantes osteogênicas fosfatase alcalina e colágeno-I quando cultivadas em ambas as superfícies após a pré-incubação sanguínea. Além disso, o pré-tratamento de sangue promoveu uma mineralização mais precoce e melhorada de HBCs cultivadas no hidrofílico em comparação com o hidrofóbico. Este estudo pôde demonstrar que a coagulação de

sangue humano é influenciada pela molhabilidade das superfícies de implante de titânio e que a pré-incubação de superfícies de titânio com sangue humano leva a um maior número de células anexadas, maior expressão de proteína ALP e Col-I e forte mineralização.

## 5 DISCUSSÃO

Os concentrados de plaquetas (plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina rica em plaquetas (PRF)) são frequentemente utilizados para procedimentos cirúrgicos em campos médicos e odontológicos, particularmente na cirurgia oral e maxilofacial, cirurgia plástica e medicina esportiva. O objetivo de todas estas tecnologias é extrair todos os elementos de uma amostra de sangue que poderia ser usada para melhorar a cura e promover a regeneração de tecidos (AGRAWAL, 2017).

Supondo que os concentrados de plaquetas podem ser utilizados na maioria dos procedimentos cirúrgicos maxilofaciais, o campo do enxerto ósseo pré implantar e do implante dentário parece ser o alvo comercial perfeito para essas tecnologias, já que os clínicos estão sempre à procura de adjuvantes que possam aumentar a cicatrização de tecido mole e regeneração óssea. (SIMONPIERI *et al.*, 2012).

O PRP em estudos *in vitro* obteve alguns resultados positivos quando submetido a experimentos que verificaram a sua capacidade de aumentar a proliferação e diferenciação de osteoblastos (KANNO *et al.*, 2005; FERREIRA *et al.*, 2005; GRAZIANI *et al.*, 2005). Divergiu quanto a questão de volume de PRP necessário para um melhor resultado. Ferreira *et al* (2005) e Kanno *et al* (2005) concluíram que quanto maior o volume de PRP, mais diferenciação e proliferação de osteoblastos irá ocorrer, contrariando Graziani *et al* (2005), que relataram que uma concentração de 2,5x de PRP foi o ideal para a proliferação. Em concentrações mais altas houve uma diminuição na proliferação. Mas obteve resultados negativos também, no estudo de Hsu *et al* (2009), a alta concentração de PRP foi prejudicial para a proliferação celular.

Em relação a pesquisas *in vivo*, o PRP é muito controverso e apresenta muitos resultados distintos. Garcia *et al* (2010) em sua pesquisa observaram que o PRP não obteve resultado positivo para a cicatrização óssea. Já Cho *et al* (2013), analisando o efeito do PRP para melhorar a osseointegração através da cintilografia, verificaram que no grupo com PRP, houve um aumento da atividade óssea e uma regeneração mais rápida do que no grupo controle. Mas em outro estudo feito para verificar qual agregado plaquetário, PRP ou PDGF/IGF-1, teria mais efeitos positivos na osseointegração, observou-se que o PRP não obteve resultados tão bons quantos os outros materiais testados (ORTOLANI *et al.*, 2014). Peng *et al* (2016), pesquisaram o PRP juntamente com um material de enxerto, a pesquisa foi feita

para avaliar o reparo ósseo em coelhos e o resultado foi um retardo na cicatrização quando o PRP foi utilizado. O PRP tornou-se um valioso agente adjuvante para promover a cicatrização em muitos procedimentos de cirurgia dental e oral. No entanto, há controvérsias em relação à capacidade regenerativa do PRP e os benefícios reais de seu uso em enxertos ósseos (PENG, *et al.*, 2016).

No ambiente de pesquisas em humanos, novos resultados divergentes. Monov *et al* (2005) concluíram que o PRP não apresentou uma vantagem para melhorar a estabilidade do implante, razão a qual ele acha ser devido a mandíbula e sua alta densidade óssea. A mandíbula com sua alta densidade óssea é caracterizada por altas frequências de ressonância na linha de base que impede novos aumentos da estabilidade primária ao longo da cicatrização para completar a osseointegração (FRIBERG *et al.*, 1999). GEORGAKOPOULOS *et al* (2014) obtiveram resultados diferentes, desta vez positivos em seu estudo para analisar a osseointegração de implantes com PRP através de radiografias panorâmicas. Os resultados apresentados estão em concordância com estudos anteriores que analisaram dados histológicos e histomorfométricos de tecido animal e humano nas mesmas regiões de contato osso-implante (GARK, 2000; ADLER; KENT, 2002; KIM *et al.*, 2002).

Em uma comparação direta entre estudos *in vitro* e *in vivo* do PRP, podemos analisar resultados diversos. *In vitro* os artigos encontrados apresentaram resultados menos divergentes e mais positivos contra os resultados *in vivo*, que se mostraram inconstantes. Como resposta à essa diferença, pode-se apontar os diferentes tipos de PRP empregados em cada pesquisa. Na maioria dos artigos não há uma especificação do tipo e de qual método de obtenção foi utilizado para se ter o PRP. Essa falta de padronização pode influenciar os resultados obtidos em cada pesquisa. Outro fator que pode afetar os resultados *in vivo* são as várias etapas que o PRP necessita para a sua obtenção, que incluem substâncias exógenas, como anticoagulantes e trombina, que podem afetar os tecidos e os processos que envolvem a cicatrização.

Quando falamos sobre PRF, observamos resultados quase sempre positivos e satisfatórios. Dohan Ehrenfest (2009 e 2010) publicou dois trabalhos *in vitro* com o PRF, no primeiro ele realizou uma pesquisa para observar os efeitos do PRF sobre culturas primárias humanas de fibroblastos gengivais, pré-queratinócitos dérmicos, pré-adipócitos e osteoblastos maxilofaciais e no segundo de 2010, os efeitos sobre células-tronco mesenquimais de osso humano (BMSC), os dois resultados

apresentados foram positivos e provaram a efetividade do uso do PRF. Estas estimulações foram dose-dependentes e o papel dos leucócitos nos perfis de proliferação / diferenciação foi apontado.

Em pesquisas *in vivo*, o PRF se destacou em todos os artigos pesquisados. Lee *et al* (2012) tiveram como resultado o preenchimento de um defeito peri-implante com sucesso pela aplicação de PRF. Oncu *et al* (2016) constataram que a aplicação de PRF durante a instalação do implante pode aumentar a taxa, e melhora da osseointegração, proporcionando uma escolha conveniente e acessível para a colocação do implante, especialmente em locais onde o carregamento anterior pode ser necessário. No estudo de Cho *et al* (2014), houve diferença significativa no torque de remoção no grupo A (onde o implante foi instalado após 4 semanas da criação do defeito ósseo). Neste grupo, o defeito preenchido com o coágulo de PRF, apresentou um torque de remoção maior do que no defeito deixado vazio. Mas não houve diferença com o grupo B (implante foi instalado após 6 semanas da criação do defeito ósseo). A falta de uma diferença significativa na remoção de torque entre o defeito com PRF e o defeito sem PRF, deve-se ao fato de que a instalação do implante foi feita após a remodelação óssea já estar completa. Isso é baseado na teoria de que o período de remodelação óssea dos coelhos é de 6 semanas (ROBERTS *et al.*, 1984; ROBERTS *et al.*, 1987; ROBERTS *et al.*, 1988). Outras possibilidades foram que mais fatores de crescimento existiram no grupo A do que no grupo B, potencializando a cicatrização do grupo A. Além disso, houve a possibilidade de variáveis incontroláveis influenciarem o experimento, pois houve um intervalo entre as experiências nos grupos A e B.

Nos estudos em humanos, novamente o PRF apresentou resultados positivos realizados por Hafez *et al* (2015) e Oncu e Alaaddinoglu (2015). A membrana de PRF é bem sucedida na manutenção do enxerto ósseo autógeno particulado e na obtenção de cobertura primária sobre os implantes imediatamente colocados (HAFEZ *et al.*, 2015). Oncu e Alaaddinoglu (2015) concluíram que a aplicação de PRF durante a cirurgia de implante aumentou a estabilidade dos implantes.

Alguns artigos pesquisados compararam diretamente o PRP com o PRF. He *et al* (2009) compararam o efeito do PRP e do PRF sobre osteoblastos *in vitro* e chegaram à conclusão que o PRF liberou fatores de crescimento autólogos gradualmente e expressou um efeito mais forte e durável sobre a proliferação e

diferenciação de osteoblastos. Em alguns estudos, o PRP teve efeito limitado para estimular a regeneração óssea (SCHLEGEL *et al.*, 2004; THORWARTH *et al.*, 2005).

Em estudos em animais, Jeong *et al* (2013) verificaram os efeitos da cinza dentária com o PRP e PRF na formação óssea em torno de implantes e o resultado foi que PRF produziu um efeito maior na formação nova de osso.

Em comparação com o PRP, o PRF tem muitas vantagens. O PRF elimina o processo redundante de adição de anticoagulante, bem como a necessidade de neutralizá-lo; a adição de trombina bovina também é eliminada; a preparação de PRF é um processo simplificado e econômico comparado ao PRP (SUNITHA RAJA e MUNIRATHNAM NAIDU, 2005; HE *et al.*, 2009; SALUJA *et al.*, 2011). PRF libera mais abundantemente várias citocinas tipicamente envolvidas na cicatrização de feridas e re-vascularização (PASSARETTI *et al.*, 2009). E, a rede de fibrina gerada em PRF é muito semelhante a uma natural, e leva a uma migração e proliferação celular mais eficiente (SALUJA *et al.*, 2011). O PRF necessita de menos manipulação, pois tem menos etapas de centrifugação e com isso tem menos chances de contaminação.

Thor *et al* (2006) mostrou que o WHB obteve uma coagulação densa de plaquetas e fibrina na superfície de implante 1000 vezes mais forte do que com suspensões de PRP. Durante a coagulação, todos os componentes do sangue possuem funções específicas, e as suspensões de PRP são apenas imitações incompletas de sangue. As suspensões de PRP são, portanto, biologicamente menos ativas do que o sangramento natural para o revestimento de uma superfície de implante (THOR *et al.*, 2006; SIMONPIERI *et al.*, 2012).

## 6 CONCLUSÃO

Conforme as pesquisas realizadas e os resultados obtidos, têm-se como melhor meio de indução celular para um melhor pós-cirúrgico e resultados melhores o PRF. Mais pesquisas precisam ser realizadas ainda em humanos para melhor entender os mecanismos de funcionamento e as limitações do processo, mas pelos artigos apresentados, o PRF demonstrou ser a melhor opção para uma melhor osseointegração e recuperação mais rápida de implantes dentários.

O PRP teve seu auge e importância, mas é inegável a superioridade do PRF pela rapidez, facilidade e até pelo fator econômico. Há necessidade de observar a viabilidade e retorno do uso do PRP, enfatizando que o WHB apresentou resultados até melhores que ele em artigo revisado. Esse por último comentado, necessita de mais pesquisas para se ter uma melhor dimensão de seus efeitos e potencial.

## REFERÊNCIAS

ADLER, S. C.; KENT, K. J. Enhancing wound healing with growth factors. **Facial Plast Surg Clin North Am.** 2002;10(2):129-146.

AGRAWAL, A. A. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. **World J Clin Cases.** 2017 May 16; 5(5): 159–171.

ANITUA, E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. **Int J Oral Maxillofac Implants.** 1999; 14:529-35.

ANITUA, E. *et al.* Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. **Thromb Haemost.** 2004; 91:4-15.

ANITUA, E. A. Enhancement of osseointegration by generating a dynamic implant surface. **J Oral Implantol.** 2006; 32:72-6.

ANITUA, E. *et al.* The effects of PRGF on bone regeneration and on titanium implant osseointegration in goats: a histologic and histomorphometric study. **J Biomed Mater Res A.** 2009; 91:158-65.

BRÄNEMARK, P. *et al.*, Intraosseous anchorage of dental prostheses. Experimental studies. **Scand. J. Plast. Reconstr.Surg.**, Stockholm, v. 3, n. 2, p.81-100, 1969.

BRÄNEMARK, R. *et al.* Biomechanical characterization of osseointegration during healing: an experimental in vivo study in the rat. **Biomaterials.** 1997; 18:969-78.

CARMONA, J. U. *et al.* Autologous platelet concentrates as a treatment of horses with osteoarthritis: a preliminary pilot clinical study. **J. U. J. Equine Vet. Sci.**, v.27, p.167-170, 2007.

CHO, K. *et al.* Scintigraphic evaluation of osseointegrative response around calcium phosphate-coated titanium implants in tibia bone: effect of platelet-rich plasma on

bone healing in dogs. **Eur Surg Res.** 2013;51(3-4):138-45. doi: 10.1159/000357197. Epub 2013 Dec 14.

CHO, S. A. *et al.* The bone integration effects of platelet-rich fibrin by removal torque of titanium screw in rabbit tibia. **Platelets.** 2014;25(8):562-6. doi: 10.3109/09537104.2013.856398. Epub 2014 Jan 16.

CHOUKROUN, J. *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2006;101: e56-60.

DAVIES, J. E. Understanding peri-implant endosseous healing. **J Dent. Educ.** 2003 Aug;67(8):932-49.

DOHAN EHRENFEST, D. M. *et al.* In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2009 Sep;108(3):341-52. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.04.020. Epub 2009 Jul 9.

DOHAN EHRENFEST, D. M. *et al.* Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way. **Arch Oral Biol.** 2010 Mar;55(3):185-94. doi: 10.1016/j.archoralbio.2010.01.004. Epub 2010 Feb 21.

DOHAN EHRENFEST, D. M. *et al.* Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich brin (L-PRF). **Curr Pharm Biotechnol.** 2012; 13:1145-52.

FAVERANI, L. P. *et al.* Implantes osseointegrados: evolução sucesso. **Salusvita**, Bauru, v. 30, n. 1, p. 47-58, 2011.

FERREIRA, C. F. *et al.* Platelet-rich plasma influence on human osteoblasts growth. **Clin Oral Implants Res.** 2005 Aug;16(4):456-60.

FRIBERG, B. *et al.* Stability measurements of one-stage branemark implants during healing in mandibles. A clinical resonance frequency analysis study. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery** 28: 266–272, 1999.

FONTANA, S. *et al.* Effect of platelet-rich plasma on the peri-implant bone response: an experimental study. **Implant Dent.** 2004; 13:73-8.

GARCIA, R. V. *et al.* Effect of platelet-rich plasma on peri-implant bone repair: a histologic study in dogs. **J Oral Implantol.** 2010; 36(4):281-90. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-09-00056.

GARG, A. K. The use of platelet rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants. **Dent Implantol Update.** 2000:11(3):17-21.

GEORGAKOPOULOS, I. *et al.* The impact of Platelet Rich Plasma (PRP) in osseointegration of oral implants in dental panoramic radiography: texture based evaluation. **Clin Cases Miner Bone Metab.** 2014 Jan;11(1):59-66.

GERMANIER, Y. *et al.* Enhanced bone apposition around biofunctionalized sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces. A histomorphometric study in miniature pigs. **Clin Oral Implants Res.** 2006; 17:251-7.

GHANAATI, S. *et al.* Advanced Platelet-Rich Fibrin (A-PRF) – A new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. **J Oral Implantol** 2014;40(6):679-89.

GRAZIANI, F. *et al.* The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. **Clin Oral Implants Res.** 2006 Apr;17(2):212-9.

HAFEZ, W. K. *et al.* Platelet rich fibrin as a membrane for coverage of immediate implants: Case-series study on eight patients. **Tanta Dental Journal.** 12 (2015) 203e210.

HE, L. *et al.* A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2009 Nov;108(5):707-13. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.06.044.

HSU, C. W.; YUAN, K.; TSENG, C. C. The negative effect of platelet-rich plasma on the growth of human cells is associated with secreted thrombospondin-1. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2009 Feb;107(2):185-92. doi: 10.1016/j.tripleo.2008.07.016. Epub 2008 Sep 20.

JEONG, K. I. *et al.* Effect of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin on peri-implant bone defects in dogs. **J Biomed Nanotechnol.** 2013 Mar;9(3):535-537.

KANNO, T. *et al.* Platelet-rich plasma enhances human osteoblast-like cell proliferation and differentiation. **J Oral Maxillofac Surg.** 2005 Mar;63(3):362-9.

KIM, S. G. *et al.* Use of particulate dentin-plaster of Paris combination with/without platelet rich plasma in the treatment of bone defects around implants. **Int J Oral Maxillofac Implants.** 2002;17 (1):86-94.

KOPF, B. S. *et al.* Enhanced differentiation of human osteoblasts on Ti surfaces pre-treated with human whole blood. **Acta Biomater.** 2015 Jun; 19:180-90. doi: 10.1016/j.actbio.2015.03.022. Epub 2015 Mar 25.

KUBASIEWICZ-ROSS, P. *et al.* Zirconium: The material of the future in modern implantology. **Adv Clin Exp Med.** 2017 May-Jun;26(3):533-537. doi:10.17219/acem/63794.

KUMAR, K. *et al.* Role of plasma-rich fibrin in oral surgery. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, vol. 8, no. 5, 2016, p. 36.

LAURITANO, D. *et al.* Is platelet-rich fibrin really useful in oral and maxillofacial surgery? Lights and shadows of this new technique. **Ann Oral Maxillofac Surg** 2013;1(3):25.

LEE, J. W. *et al.* Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.** 2012 Apr;113(4):459-63. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.03.043. Epub 2011 Jul 20.

MAIA, L. *et al.* Platelet-Rich plasma in the treatment of induced tendinopathy in horses: histologic evaluation. **J. Equine Vet. Sci.**, v.29, p.618-126, 2009.

MARX, R. E. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? **Implant Dent** 2001; 10:225-8.

MONOV, G. *et al.* The effect of platelet-rich plasma upon implant stability measured by resonance frequency analysis in the lower anterior mandibles. **Clin Oral Implants Res.** 2005 Aug;16(4):461-5.

MOURÃO, C. F. *et al.* Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. **Rev Col Bras Cir** 2015; 42: 421-423.

NAIK, B. *et al.* Role of platelet rich fibrin in wound healing: A critical review. **J Conserv Dent** 2013; 16:284-93.

ÖNCÜ, E. *et al.* Positive effect of platelet rich fibrin on osseointegration. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** 2016 Sep 1;21(5): e601-7.

ÖNCÜ, E.; ALAADDINOGLU, E. E. The effect of platelet-rich fibrin on implant stability. **Int J Oral Maxillofac Implants.** 2015 May-Jun;30(3):578-82.

ORTOLANI, E. *et al.* Effect of PDGF, IGF-1 and PRP on the implant osseointegration. An histological and immunohistochemical study in rabbits. **Ann Stomatol (Roma).** 2014 Jun 18;5(2):66-8. eCollection 2014.

OZDEMIR, H. *et al.* Effects of platelet rich fibrin alone used with rigid titanium barrier. **Arch Oral Biol.** 2013 May;58(5):537-44. Epub 2012 Nov 6.

PASSARETTI, F. *et al.* Growth-promoting action and growth factor release by different platelet derivatives. **Platelets.** 2014;25(4):252-6. Epub 2013 Jul 15.

PENG, W. *et al.* The healing effect of platelet-rich plasma on xenograft in peri-implant bone defects in rabbits. **Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery** (2016) 38:16 DOI 10.1186/s40902-016-0061-5.

ROBERTS, W. E. *et al.* Osseous adaptation to continuous loading of rigid endosseous implants. **Am J Orthod** 1984; 86:95–111.

ROBERTS, W. E. *et al.* Implants: Bone physiology and metabolism. **CDA J** 1987; 15:54–61.

ROBERTS, W. E. Bone tissue interface. **J Dent Educ** 1988; 52:804–809.

SALUJA, H.; DEHANE, V.; MAHINDRA, U. Platelet-rich fibrin: A second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons. **Ann Maxillofac Surg** 2011; 1:53–57.

SÁNCHEZ, M. *et al.* I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. **Sports Med.**, v.39, p.345-354, 2009.

SCHLEGEL, K. A. *et al.* De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma. **Biomaterials** 2004; 25:5387-93.

SIMONPIERI, A. *et al.* 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. **Curr Pharm Biotechnol.** 2012 Jun;13(7):1231-56.

SUNITHA RAJA, V.; MUNIRATHNAM NAIDU, E. Platelet-rich fibrin: Evolution of a second-generation platelet concentrate. **Indian J Dent Res** 2008; 19:42–46.

TATULLO, M. *et al.* Platelet Rich Fibrin (P.R.F.) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones: clinical and histological evaluations. **Int J Med Sci.** 2012;9(10):872-80. doi: 10.7150/ijms.5119. Epub 2012 Nov 7.

THOR, A. *et al.* The role of whole blood in thrombin generation in contact with various titanium surfaces. **Biomaterials.** 2007 Feb;28(6):966-74. Epub 2006 Nov 13.

THORWARTH, M. *et al.* Expression of bone matrix proteins during de novo bone formation using a bovine collagen and platelet-rich plasma (PRP) an immunohistochemical analysis. **Biomaterials** 2005; 26:2575-84.

YAMADA, A. L. M. *et al.* Plasma rico em plaquetas no tratamento de lesões condrais articulares induzidas experimentalmente em equinos: avaliação clínica, macroscópica, histológica e histoquímica. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.64, p.323-332, 2012.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE ODONTOLOGIA  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

**ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

Aos 17 dias do mês de outubro de 2017, às 10 horas,  
em sessão pública no (a) sala 940 desta Universidade, na presença da  
Banca Examinadora presidida pelo Professor

Uso Augusto Magalhães Benfatti

e pelos examinadores:

1 - Leticia Moro Bins Ely

2 - Quiana Cristina Cabral da Cruz

o aluno Thayson Rafael Fogaça Jansen

apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado:

Revisão Comparativa entre os Mucos de Indução Celular  
Relacionados com Superfície de Implants

como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela aprovação do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente ao aluno e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.

  
\_\_\_\_\_  
Presidente da Banca Examinadora

Leticia Moro Bins Ely  
\_\_\_\_\_  
Examinador 1

  
\_\_\_\_\_  
Examinador 2

Thayson Rafael Fogaça Jansen  
\_\_\_\_\_  
Aluno

