



USO DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E LEUCÓCITOS (L-PRF) EM ALVÉOLO PÓS EXTRAÇÃO DE TERCEIROS MOLARES

Revisão da Literatura

Novais Ferreira, C
Algayer, EC
Mioso, FV
Thereza-Bussolaro, C

Departamento de
Odontologia, Faculdade de
Odontologia, UNIFASIFE,
Sinop-MT, Brasil

Novais Ferreira, C, Algayer EC, Mioso FV, Thereza-Bussolaro C. Uso da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) em alvéolo pós extração de terceiros molares. Craniofacial Research Connection Journal. 2022; 2(41-51) DOI: 10.6084/m9.figshare.19565986

Submetido em: 08/12/2021

Revisado em: 10/12/2021

Aceito em: 08/02/2022

RESUMO: A evolução da odontologia tem uma necessidade cada vez maior da criação de novos materiais que facilitem nas adversidades do pós-operatório, como a dor e o edema sentido pelos pacientes. A membrana de fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) é um exemplar de concentrados plaquetários que apresenta um processo de preparação a partir de uma amostra de sangue do próprio paciente, que é submetida a um procedimento específico de centrifugação ao qual resulta uma membrana de fibrina, rica em leucócitos e fatores de crescimento. O L-PRF tem sido usado com a promessa de melhorar a cicatrização do tecido e de reduzir o processo inflamatório após extrações de

terceiros molares. Com base nessa utilidade, esse estudo teve como objetivo de revisar a literatura sobre o uso do L-PRF no alvéolo pós extração e buscar resposta para a pergunta da pesquisa: Quais os efeitos e de que forma a Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF) vem sendo utilizado em alvéolo pós extração? Foram pesquisados estudos na Pubmed, Cochrane e Google Acadêmico. Baseado nos 4 estudos incluídos, o uso de L-PRF após as extrações de terceiros molares reduz significativamente o risco de osteíte alveolar, e possui efeito positivo na dor, trismo e edema. L-PRF quando combinado com AH (ácido hialurônico), pode ser usado

para minimizar o edema pós-operatório após cirurgia do terceiro molar mandibular

PALAVRAS-CHAVE: Cicatrização. Exodontia. L-PRF. Terceiros molares.

LEUKOCYTE AND PLATELET-RICH FIBRIN (L-PRF) USES IN THIRD MOLAR SURGERY

ABSTRACT: The evolution of dentistry has an increasing need for the creation of new materials that facilitate postoperative adversities, such as pain and edema experienced by patients. The platelet and leukocyte-rich fibrin membrane (L-PRF) is an example of platelet concentrates that presents a preparation process from a patient's own blood sample, which is subjected to a specific centrifugation procedure, which results in a fibrin membrane, rich in leukocytes and growth factors. L-PRF has been used with the promise of improving tissue healing and reducing the inflammatory process after third molar extractions. Based on this utility, this study aimed to review the literature on the use of L-PRF in the post-extraction alveolus and seek an answer to

the research question: What are the effects and how is Fibrin Rich in Platelets and Leukocytes (L -PRF) has been used in post-extraction alveolus? Studies in Pubmed, Cochrane and Google Scholar were searched. Based on the 4 studies included, the use of L-PRF after third molar extractions significantly reduces the risk of alveolar osteitis, and has a positive effect on pain, trismus and edema. And also L-PRF when combined with HA (hyaluronic acid), can be used to minimize post-operative edema after mandibular third molar surgery.

KEYWORDS: Healing. Extraction. L-PRF. Third Molars.

INTRODUÇÃO

A odontologia vem apresentando um grande desenvolvimento nas últimas décadas, com o aprimoramento de técnicas e inclusão de novas tecnologias. Os concentrados plaquetários fazem parte do arsenal de novas técnicas que marcam a evolução não só da odontologia, mas também da área médica. Dentre os variados concentrados plaquetários a Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) é uma das mais usadas

em procedimentos cirúrgicos e tem múltiplas aplicações na área de cirurgia oral e maxilofacial.¹

A PRF é um concentrado plaquetário desenvolvido por Choukroun, na França, originado através uma fabricação de preparo inoportuno destinado ao uso autólogo. A sua proposição é promover uma cicatrização melhor e mais rápida no reparo das lesões cirúrgicas. O objetivo original era desenvolver um tratamento onde os concentrados plaquetários pudessem ser colocados nas lesões, utilizando a eficácia natural do nosso organismo de obter o processo de cicatrização de forma competente.¹

A finalidade principal de um tratamento cirúrgico odontológico é a manutenção da saúde, além do bem-estar e funcionalidade.¹ A extração dos terceiros molares é um dos procedimentos mais comuns na área de cirurgia oral e pode estar associado a algumas complicações e efeitos adversos, tais como osteíte alveolar, trismo e infecção.² Desta forma, o impacto do uso do PRF e seus derivados têm sido investigado nas cirurgias de terceiros molares^{2,3} visando avaliar seu efeito nos efeitos adversos.

A Fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF), originário do PRF, incorpora em uma matriz de fibrina autóloga, leucócitos, plaquetas, citocinas leucocitárias e fatores de crescimento^{1,2} tem sido associado a melhora na dor, edema e ocorrência de osteíte alveolar pós extrações de terceiros molares⁴ Em razão de sua consistência gelatinosa, favorece a estabilidade do coágulo e do material de enxertia.⁵ Paralelamente a essa facilidade clínica estabelecida de uso e manuseio, a composição dos subprodutos da L-PRF fornece-lhe propriedades bioquímicas atraentes, hemostáticas, angiogênicas, osteogênicas, anti-inflamatórias, antimicrobianas e inibidoras da dor na cicatrização de feridas.⁶⁻⁹

A recuperação do alvéolo é uma sequência de processos bioquímicos, fisiológicos, celulares e respostas moleculares, com a intenção de remodelar o tecido e a capacidade funcional após cirurgia. O progresso de biomateriais capazes de diminuir os efeitos colaterais e agilizar o processo de cura continua sendo um desafio para os cirurgiões dentistas e leva a pesquisas. Este biomaterial autólogo consiste em uma forte matriz de fibrina com uma constituição tridimensional complexa. É fornecido por centrifugação imediata, após coleta de sangue, e sem adição de anticoagulante.¹⁰

Desta forma, o uso do L-PRF tem sido proposto esperando-se uma melhor cicatrização do tecido e menor inflamação pós-operatória complicações depois de extrações de terceiros molares^{1,8,11} porém, além do mesmo exigir equipamentos específicos e um certo tempo de preparo, efeito insignificante sobre a cicatrização de tecidos moles após a remoção de terceiros molares inferiores impactados, tem sido relatado.¹

O objetivo deste estudo foi o de revisar a literatura sobre o uso do L-PRF no

alvéolo pós extração e buscar resposta para a pergunta da pesquisa: Quais os efeitos e de que forma a Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF) vem sendo utilizado em alvéolo pós extração?

METODOLOGIA

O presente estudo trata de uma revisão bibliográfica constituída principalmente por artigos científicos, pesquisados em bases de dados científicos online nacionais e internacionais: Google Acadêmico e PubMed. Uma busca nas plataformas de busca foi realizada no dia 26 de abril de 2021, sem limitação de data nem de idioma. Os termos de buscas foram: PUBMED (((("platelet rich fibrin"[All Fields])) OR ("plasma rich growth factors"[All Fields])) OR ("leukocyte rich plasma"[All Fields] OR "leukocyte rich platelet"[All Fields] OR "leukocyte rich platelet rich"[All Fields] OR "leukocyte rich platelet rich plasma"[All Fields])) AND (((("oral surgery"[All Fields]) OR ("dental surgery"[All Fields])) OR (dentist)) OR ("buccal surgery"[All Fields])) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomized controlled trial[Filter]). Google Scholar usou-se a frase exata "Leukocyte and platelet rich fibrina", "surgery" ambas nos "títulos", sem a inclusão de patentes e/ou citações. Busca manual também foi realizada nos artigos encontrados nas listas de referências. Critério de inclusão: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos. Critério de exclusão: relatos de casos, estudos em animais, cirurgias não relacionadas a odontologia, cirurgias outras que não oral menor.

REVISÃO DE LITERATURA

Componentes do sangue

O sangue é um tecido conjuntivo que contém uma fase sólida, que compreende os elementos figurados, e uma fase líquida, que corresponde ao plasma. O plasma sanguíneo é constituído por 10% de elementos sólidos e 90% de água.¹² Os elementos sólidos do plasma são principalmente as proteínas, gorduras, hidratos de carbono, eletrólitos, sais orgânicos e minerais, e hormônios. Os elementos figurados do sangue são: glóbulos

vermelhos (eritrócitos), glóbulos brancos (leucócitos) e plaquetas. O sangue tem como funções o transporte de gases, nutrientes e produtos de degradação, o transporte de moléculas processadas, o transporte de moléculas reguladoras, a regulação do pH e da osmose, a manutenção da temperatura do corpo, a proteção contra substâncias estranhas e a formação de coágulos.¹²

A grande maioria das proteínas que compõem o plasma são albumina, globulinas e fibrinogênio. A albumina (58% das proteínas do plasma) é responsável pela viscosidade do sangue e pela pressão osmótica. As globulinas α e β (38%) agem como moléculas de transporte e outras globulinas, por exemplo os anticorpos, que estão envolvidos na função imunológica. O fibrinogênio (4%) é responsável pela formação da fibrina, essencial para a coagulação sanguínea.¹³

Os leucócitos ou glóbulos brancos, são células nucleadas produzidas na medula óssea e encontradas no sangue com formato esférico. Eles fazem parte do sistema imune do organismo. Têm a função de combater e eliminar os microrganismos e estruturas químicas estranhas ao organismo por meio de sua captura ou da produção de anticorpos, sejam eles patogênicos ou não.¹²

A resposta inflamatória está ligada ao processo de controle e eliminação do agente nocivo, fazendo parte do sistema imune inato, assim denominado por sua capacidade para provocar uma resposta não específica contra o agente causador. A inflamação é desencadeada por estímulos inflamatórios e regulada por mediadores químicos, as citocinas.¹⁴

As citocinas são proteínas que modulam a função de outras células ou da própria que as geraram. São produzidas por diversas células, mas principalmente por linfócitos e macrófagos ativados, sendo importantes para induzir e regular a resposta inflamatória e imunitária.¹³

O número de mediadores inflamatórios envolvidos no processo inflamatório é demasiadamente significativo. As três principais citocinas leucocitárias são: Interleucina 1- β (IL-1 β), Interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α). Observa-se que durante um episódio inflamatório, os picos de secreção das citocinas são sincronizados no espaço e no tempo. Na verdade, essas três moléculas juntas, constituem uma ligação fundamental na inflamação.¹⁴

A IL-1 β é produzida pelos macrófagos, neutrófilos, células endoteliais, fibroblastos, queratinócitos e células de Langerhans. É um medidor de controle da inflamação. Sua principal função é a estimulação dos linfócitos T Helper. Em combinação com o TNF- α , IL-1 β poderá estar envolvido na osteólise, onde ativa osteoclastos e inibe a formação óssea.¹⁴

A IL-6 é produzida por fagócitos mononucleares, células do endotélio vascular, fibroblastos e outras células em resposta a microrganismos e outras citocinas, especialmente IL-1 e TNF- α . Tem ação tanto no sistema imune inato quanto adaptativo, tendo como principais funções biológicas a síntese de proteínas na fase aguda da inflamação pelos hepatócitos, indução da produção de neutrófilos e do crescimento de linfócitos B que se diferenciam em produtores de anticorpos, os plasmócitos.¹⁴

O TNF- α pode ser produzido por macrófagos ativados, linfócitos ou monócitos. O principal estímulo para a sua produção é a presença de lipopolissacarídeos que compõem a membrana das bactérias gram negativas. Após ser produzido e liberado, o TNF- α irá ligar-se a receptores específicos denominados de receptores de TNF (TNF-R) I e II, para que possa produzir o seu efeito biológico. Os receptores de TNF (principalmente o TNF-RII) podem desencadear o gatilho para a apoptose (morte celular programada). Porém, o mecanismo que determinará qual efeito será dominante ainda não está totalmente esclarecido. Desta forma, o principal efeito fisiológico do TNF- α é promover a resposta imune e a inflamatória por meio do recrutamento de neutrófilos e monócitos para o local da infecção, além de ativá-los.¹⁵

As plaquetas têm um papel fundamental na homeostasia e é uma fonte natural de fatores de crescimento (FC). Esses fatores são armazenados nos grânulos das plaquetas, tendo o FC, papel fundamental na cicatrização e cura.¹³ A ativação das plaquetas é fundamental para iniciar e apoiar a homeostasia devido à sua agregação no tecido danificado e às interações com os mecanismos de coagulação.¹⁶

Fatores de crescimento são polipeptídeos específicos presentes no plasma, que regulam a proliferação e diferenciação celular, gerando uma

regeneração tecidual. Os principais são: Fator de Crescimento Transformador β (TGF- β) que estimula a proliferação das células mesenquimais não diferenciadas, regula a mitogênese (aumento da população de células de cicatrização) endotelial do fibroblasto e do osteoblasto, inibe a proliferação dos linfócitos e macrófagos, regula o efeito mitógeno de outros FC, como também regula a síntese de colágeno e a secreção de collagenase. Fator de Crescimento Fibroblástico Básico (bFGF) promove crescimento e diferenciação de condrócitos e osteoblastos, sendo também mitogênico para células mesenquimais, condrócitos e osteoblastos.¹⁶

Fator de Crescimento Derivado da Plaqueta (PDGF) são reguladores cruciais para a migração, proliferação e sobrevivência das células mesenquimais. Os PDGFs, associados ou não ao TGF, aumentam a vascularização tissular, promovem a proliferação de fibroblastos, aumentam a quantidade de colágeno, estimulam a produção de tecido de granulação e melhoram a angiogênese (mitoses endoteliais em capilares funcionais).¹⁶

Fator de Crescimento Epitelial (EGF) estimula a quimiotaxia e angiogênese endotelial, regula a secreção de collagenase e estimula a mitogênese epitelial e mesenquimal. Fator de Crescimento Semelhante a Insulina (IGF) é um regulador positivo da proliferação e diferenciação da maioria das células, incluindo as células tumorais. Eles formam o maior eixo da regulação da morte apoptose, através da indução de sinais de sobrevivência que protege as células de vários estímulos apoptóticos matriciais.¹⁶

Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) é considerado a principal molécula reguladora da angiogênese. Tem um papel direto no controle do comportamento de células endoteliais como a proliferação, migração, diferenciação ou sobrevivência.¹⁷

Hemostasia e Coagulação

A hemostasia resume-se no impedimento do sangramento pela vasoconstrição e formação de coágulo. Na hemostasia, restringe-se o fluxo sanguíneo no lúmen vascular até o reparo da lesão, de modo que o sangue fique contido dentro desse espaço interno e seja mantido em estado líquido. O processo hemostático é

muito eficiente e necessita das proteínas circulantes, dos elementos celulares sanguíneos e do endotélio para sua realização.¹²

A hemostasia realiza-se em três etapas: vasoconstrição transitória e agregação plaquetária, para formar um tampão de plaquetas no local de injúria (hemostasia primária); coagulação, visando formar uma malha de fibrina (hemostasia secundária) e fibrinólise, para a remoção das plaquetas e tampão de fibrina (retração do trombo).¹³ A redução do fluxo sanguíneo diminui a perda de sangue além de possibilitar uma reação enzimática mais eficaz nos processos de coagulação e agregação plaquetária.¹⁸

Na fase primária da hemostasia, a primeira resposta ao ferimento vascular é vasoconstrição, que resulta na diminuição do fluxo sanguíneo distal ao local da lesão. Esta fase inicial corresponde a uma resposta transitória resultante de mecanismos neurogênicos reflexos (resposta central) e, no local da lesão, pelas endotelinas, potentes vasoconstritores derivados das células endoteliais (resposta local). A redução do fluxo sanguíneo diminui a perda de sangue além de possibilitar uma reação enzimática mais eficaz nos processos de coagulação e agregação plaquetária.¹⁸

Após a vasoconstrição inicial, ocorre rapidamente a formação do trombo plaquetário, definindo a segunda etapa do processo hemostático. Ocorre um agrupamento de plaquetas que vedam pequenas rupturas nos vasos sanguíneos. Inicialmente, as plaquetas ligam-se ao colágeno exposto (adesão plaquetária), sendo esta adesão mediada pelo fator von Willebrand (FvW), que é uma proteína produzida e segregada pelas células endoteliais dos vasos sanguíneos.¹³

O adenosina difosfato (ADP) e o tromboxano ativam outras plaquetas, fazendo-as, assim, libertar receptores de superfície que se fixam ao fibrinogênio. O fibrinogênio forma uma ponte entre os receptores de superfície das diferentes plaquetas, formando um trombo plaquetário frouxo (agregação plaquetária).¹³

O colágeno exposto e outros fatores presentes nos tecidos dão início à cascata da coagulação, e as proteínas inativas do plasma são convertidas em enzimas ativas (fatores de coagulação), fazendo com que a enzima trombina converta o fibrinogênio em fibrina, reforçando o tampão plaquetário

(coágulo). A fibrina é o produto final de uma série de reações enzimáticas que envolvem fatores de coagulação, co-fatores não enzimáticos, cálcio e fosfolípidos derivados de membrana, principalmente de plaquetas. O papel principal da fibrina na reparação de feridas é a hemostasia, mas a fibrina também proporciona uma matriz para a migração de fibroblastos e de células endoteliais que estão envolvidos na angiogênese e responsáveis pela remodelação do novo tecido.¹²

O coágulo plaquetário primário é reforçado pela formação da fibrina. A força elástica é aumentada pelas malhas cruzadas do polímero de fibrina, mediadas pelo fator XIIIa, que converte $\alpha 2$ -antiplasmina em fibrina, além de proteger o coágulo contra fibrinólise. Entretanto, a fibrinólise constitui um pré-requisito para a hemostasia. O Ativador de Plasminogênio Tecidual (APT) é liberado pelas células endoteliais e converte plasminogênio em plasmina, uma protease. Após a reparação do vaso sanguíneo o coágulo retrai e é lentamente dissolvido pela plasmina.¹²

Processo de Reparação Tecidual

O processo de reparação tecidual tem sido dividido em três estágios básicos: inflamatório, fibroblástico (proliferativo) e remodelador (regenerativo) que, embora não respectivamente exclusivos, participam dessa sequência.¹⁹ Inflamação são todos os episódios reacionais iniciados em resposta a uma agressão específica. A fase inflamatória inicia-se no instante em que ocorre a lesão tecidual e dura de três a cinco dias. Ela se divide em duas etapas: fase vascular e fase celular.¹⁴

Os fios de fibrina oriundos da coagulação sanguínea que se cruzam nas feridas formam uma rede sobre a qual os fibroblastos podem iniciar a antecipação de substância fundamental e tropocolágeno. Os fibroblastos provocam as células mesenquimais indiferenciadas presentes no local e na circulação a iniciarem a produção de tropocolágeno no terceiro ou quarto dia após a lesão tecidual. Os fibroblastos também secretam fibronectina, que auxilia na estabilização da fibrina, no reconhecimento de materiais estranhos, age como fator quimiotático para fibroblastos e também ajuda a guiar os macrófagos ao longo dos fios de fibrina para eventual fagocitose da fibrina.¹⁹

A remodelação do colágeno ativa-se na formação do tecido de granulação. Nesta fase ocorrem a regressão endotelial e a diminuição de todos os elementos celulares, inclusive as células inflamatórias. A maturação da ferida tem início durante a terceira semana e caracteriza-se por um aumento da resistência, sem aumento na quantidade de colágeno.¹⁹

Regeneração óssea

O osso é um tecido dinâmico que está em constante processo de reabsorção e remodelação, e os eventos que ocorrem durante estes processos incluem várias etapas, tendo, os osteoblastos e osteoclastos como células responsáveis.²⁰ Os osteoblastos são derivados de três fontes: perioste, endoste e células mesenquimais pluripotentes indiferenciadas. Os osteoclastos, derivados de células precursoras de monócitos, funcionam para reabsorver osso necrótico e osso que necessita ser remodelado. Os osteoblastos depositam, então, o osteóide que, se mantido completamente imóvel durante o processo de cicatrização, chega a calcificar.²¹

A diferenciação e o desenvolvimento dos osteoblastos a partir de células mesenquimais são dependentes da libertação de FC tal como proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), IGF, PDGF e FGF. Os FC são responsáveis por regular os processos celulares importantes envolvidos na reparação dos tecidos através da ligação a receptores específicos na superfície celular.¹⁶

Classificação dos Agregados Plaquetários

Na regeneração tecidual moderna, a evolução dos agregados de plaquetas é considerada uma maneira mais rápida, fácil e menos invasiva, usando produtos autógenos que minimizam os riscos de rejeição do paciente.²² Os agregados plaquetários são classificados de duas maneiras, pela presença de leucócitos e pela densidade de fibrina, e podem ser divididos em 4 grupos: P-PRP (Plasma rico em plaquetas puro) que possui baixa densidade de fibrina e não tem leucócitos, L-PRP (Plasma rico em plaqueta e leucócitos) que possui leucócitos e baixa densidade de fibrina, P-PRF (Plasma rico em fibrina puro) que não contém leucócitos e tem alta densidade de fibrina, e o L-PRF (Plasma rico

em fibrina e leucócitos) que contêm leucócitos e alta densidade de fibrina.^{23,24,25}

Técnica de obtenção do L-PRF

O PRF, como descrito por Joseph Choukroun em 2001 em seu primeiro artigo publicado, é derivado de uma preparação autógena de plaquetas concentradas, de segunda geração, no qual o produto é obtido através de um processo natural, e que não necessita da incorporação da trombina ou anticoagulantes para que seja eficaz, assim eliminaram-se os riscos que a trombina bovina poderia acarretar.²²

Como essa técnica não exige o uso de anticoagulantes ou trombina bovina, é simplesmente sangue centrifugado sem qualquer aditivo, a técnica que assemelha o processo natural de coagulação é a mais simples e com o protocolo mais econômico.²⁶ A preparação do L-PRF necessita de uma centrifugadora adequada e um kit de colheita que inclui: uma seringa borboleta de calibre 24, e tubos de ensaio de 10 ml para colheita do sangue.²⁷

O protocolo PRF é simples: uma amostra de sangue é obtida sem anticoagulante em tubos de 10ml que são centrifugados 2700 a 3000 rpm (aproximadamente 400g) por 10 minutos.¹ A vista disso, obtém-se três camadas: eritrócitos, coágulo de PRF (contidos a maioria das plaquetas e leucócitos) e PPP (Plasma Pobre em Plaquetas). A camada superior do tubo (PPP) é removida e coleta em fração intermediária, dois milímetros abaixo da divisão entre esta camada e os eritrócitos, tendo assim, o L-PRF. O êxito desta técnica é dependente do período de tempo entre a coleta do sangue e a sua transferência para a centrifugadora, pois o sangue sem a adição de anticoagulantes começa a coagular imediatamente com o simples contato com as paredes do tubo.²⁷

Utilização do L-PRF em alvéolos pós extração de terceiros molares

Exodontia dos terceiros molares é um procedimento constantemente realizado na rotina clínica do cirurgião dentista. Dor, edema e o trismo são comumente vivenciadas pelos pacientes no pós-operatório.²⁸ O L-PRF é usado para melhorar a cicatrização do tecido e para reduzir o processo inflamatório pós-operatório e complicações após extrações de terceiros molares.²

A sua utilização propõe um efeito positivo na angiogênese, imunidade e cicatrização das feridas, devido alta quantidade de leucócitos e macrófagos presentes. Estes leucócitos e macrófagos são responsáveis por atuar no combate às infecções e por libertar fatores de crescimento responsáveis pelo auxílio tecidual e ósseo.²

O procedimento cirúrgico pode estar associado com os possíveis efeitos colaterais do pós-operatórios que incluem dor, trismo, edema, infecção e alvéolos secos. As fibrinas ricas em plaquetas e leucócitos vieram para complementar a regeneração tecidual, transformando uma cicatrização mais eficaz e qualificada. Análogo à cura natural, a polimerização lenta durante a preparação de L-PRF constitui uma malha de fibrina que amplia a migração e proliferação celular. Começar um reservatório de plaquetas, leucócitos, citocinas e células imunes, L-PRF foi relatado para permitir a liberação lenta de citocinas que desempenham um papel crítico na angiogênese e cicatrização de tecidos.²

RESULTADOS

Foram encontrados 14 artigos na Pubmed, 10 no Google Scholar e 2 no Cochrane após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 4 estudos^{4,10,29,30} foram selecionados para análise completa, 2^{10,30} da Pubmed, 1²⁹ do Google Scholar e 1⁴ da Cochrane.

Daugela *et al* (2018) trazem um estudo clínico randomizado, onde 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 e teve como resultados os locais tratados com L-PRF melhoria no índice de cicatrização de partes moles (P = 0,001) e menores escores de dor (P = 0,001) na primeira semana pós-operatória. 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 ($P = 0,224$). Nenhum dos locais L-PRF e quatro locais de controle foram afetados pela osteíte alveolar ($P = 0,001$).⁴

Ritto *et al* (2019) conduziram um estudo randomizado duplo cego onde trinta e quatro extrações foram realizadas. De um lado, o alvéolo foi suturado sem o L-PRF (lado controle); do outro lado, L-PRF foi inserido antes da sutura. Teve como resultado 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.¹⁰

O L-PRF também foi associado a outros materiais como no estudo de Afat *et al* (2018), em que houve a combinação de L-PRF com ácido hialurônico. Foi realizado um estudo randomizado duplo cego onde avaliaram os efeitos da fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF) sozinha e combinada com uma esponja de ácido hialurônico (AH) na dor, edema e trismo após cirurgia de terceiro molar mandibular. Ao todo 60 pacientes foram envolvidos, eles foram divididos em 3 grupos: grupo L-PRF, grupo L-PRF+AH (L-PRF combinado com AH) e grupo controle (nada foi aplicado). A avaliação do edema no pós operatório foi feita pelas limitações das distâncias do tragus ao pogônio (TPO), tragus à comissura labial (TCO) e ângulo mandibular ao canto lateral (ACA) foram medidas com uma régua flexível e apontadas no pré-operatório. Essas 3 aferições foram repetidas nos dias 2 e 7 do pós-operatório, e as diferenças entre esses valores. Todas as três medidas de edema (TPO, TCO e ACA) mostraram alterações significativas entre os grupos. O aumento médio no TPO no dia 2 foi consideravelmente maior no grupo controle do que no grupo L-PRF+AH ($P = 0,001$), e o aumento médio no dia 7 no grupo controle foi expressivamente maior do que no Grupo L-PRF ($P = 0,003$) e grupo L-PRF - plus - AH ($P = 0,007$). O aumento médio no TCO no dia 2 foi significativamente maior no grupo controle do que no grupo L-PRF+ AH ($P = 0,001$). Os aumentos médios de ACA nos dias 2 e 7 foram substancialmente maiores no grupo controle do que no grupo L-PRF ($P = 0,011$ e $P = 0,002$, relativamente) e grupo L-PRF + AH ($P = 0,001$ e $P = 0,006$, respectivamente). Não houve diferença relevante entre os grupos nas medidas de trismo ou escores de dor VAS. A ingestão de analgésico no dia da cirurgia no grupo L-

PRF+AH foi consideravelmente menor. Os obtidos concluíram que o L-PRF associado ao AH pode ser usado como um agente anti-inflamatório eficaz após a cirurgia de terceiro molar e minimizou o edema pós-operatório após cirurgia do terceiro molar mandibular.³⁰

Da Silva *et al* (2021) em um ensaio clínico duplo-cego randomizado analisou os efeitos da fibrina rica em plaquetas de leucócitos (L-PRF) na cicatrização de tecidos moles e a conexão com a concentração local de fatores de crescimento (FG) e citocinas no alvéolo dentário dos terceiros molares inferiores. Quarenta terceiros molares inferiores (20 participantes) foram incluídos neste estudo. Após as exodontias, os lados randomizados tiveram preenchimento alveolar com L-PRF de um lado e um coágulo de sangue natural do outro lado. A dor foi examinada por sete dias e a cicatrização dos tecidos moles (índice de Landry) por 14 dias pós-extração. Swabs foram coletados dos sítios cirúrgicos para avaliação dos fatores de crescimento e citocinas por luminometria de fluxo. Os participantes declararam menor dor pós-operatória nos lados enxertados com L-PRF, que também apresentaram escores de cicatrização de tecido aumentados ($p < 0,05$).²⁹

DISCUSSÃO

Esta revisão de literatura analisa o uso da Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF) em alvéolo pós extração como um meio de promover uma melhor cicatrização, bem como sua eficiência no controle pós-operatório da dor, edema, trismo e alveolite em artigos e pesquisas realizadas anteriormente.

O L-PRF é resultante de uma preparação autógena de plaquetas concentradas, de segunda geração, no qual o produto é obtido através de um processo natural, e que não necessita da incorporação da trombina ou anticoagulantes para que seja eficaz, assim eliminaram-se os riscos que a trombina bovina poderia acarretar.²

As vantagens para o uso clínico na prática diária baseiam-se na capacidade de efeito do L-PRF tem na angiogênese, imunidade e cicatrização das feridas. Isto acontece pelo fato de ter presente também muitos leucócitos e macrófagos, eles são

responsáveis por atuar no combate às infecções e por libertar fatores de crescimento responsáveis pelo auxílio tecidual e ósseo.² Devido esta capacidade, entende-se o proveito de utilizar este biomaterial em alvéolos pós extração.²⁸

Daugela *et al* (2018), evidenciam que o alívio da dor pós-operatória e do edema são fundamentais para a redução do desconforto e melhora do quadro do paciente pós cirurgia de terceiros molares mandibulares impactados, o que permite uma menor demanda de emergência pós-operatória e aumento do conforto do paciente durante o pós-operatório.⁴

Ritto *et al* (2019) diz que outra característica importante do L-PRF é a capacidade de melhorar o processo de consolidação óssea. Os fatores de crescimentos presentes na L-PRF são responsáveis por regular processos celulares importantes envolvidos na reparação dos tecidos através da ligação a receptores específicos na superfície celular.¹⁰

Afat *et al* (2018) sugere que em vez de usar AH em forma de gel ou spray, é preferível usar uma esponja sólida de AH, que se biodegrada lentamente e libera apenas cadeias de AH biocompatíveis, como uma membrana L-PRF, garante que quantidades eficazes de AH permanece no alvéolo durante a primeira semana de cura.³⁰

Da Silva *et al* (2021) mostra que uso de L-PRF melhora o processo de cicatrização dos tecidos moles e diminui a dor pós-operatória após as extrações de terceiros molares, o que se correlaciona com um aumento na concentração local de fatores de crescimento, como PDGF e FGFb.²⁹

Duas revisões sistemáticas²⁻³ que avaliaram os efeitos do PRF, não do L-PRF, mostram resultados ora controversos² ora semelhantes³ aos que observamos na nossa revisão que incluiu apenas estudos^{4,10,30,29} com uso do L-PRF. Na revisão sistemática de Al-Hamed *et al* (2017)² os pesquisadores verificaram cinco ensaios clínicos randomizados e um ensaio clínico controlado de 335 extrações (168 com PRF e 167 controles) em 183 participantes. Os resultados qualitativos e de meta-análise não mostraram nenhum avanço relevante na consolidação óssea com alvéolos tratados com PRF em comparação com os alvéolos de cura natural. Dentro das limitações das evidências a disposição, o PRF parece não

ter um papel benéfico na consolidação óssea após a extração dos terceiros molares inferiores.²

Na revisão sistemática de Canellas *et al* (2017) os pesquisadores analisaram relatos de 485 extrações (243 testes, 242 controles) em 280 pacientes, os resultados mostraram uma redução da dor, do inchaço e da osteíte alveolar na primeira semana após a cirurgia quando o PRF foi usado. Porém, análise quantitativa foi possível apenas em relação a osteíte alveolar.³

Canellas *et al* (2017) concluíram que o uso de PRF em cirurgia de terceiro molar mandibular é um método alternativo para diminuir a dor e o inchaço pós-operatórios e a aplicação dele no alvéolo pós extração pode reduzir o risco de desenvolvimento de osteíte alveolar após cirurgia de terceiro molar mandibular.³

Uma atualização das revisões sistemáticas avaliando o uso do PRF, Zhu *et al* (2020)³¹ incluíram 19 estudos e 17 estudos foram elegíveis para a meta-análise. O estudo teve como objetivo estimar o efeito da PRF nos resultados pós-operatórios de osteíte alveolar, dor, trismo, cicatrização de tecidos moles e edema após cirurgia do terceiro molar mandibular. Os resultados deste estudo exibiram que a PRF pode ser aplicada para reduzir a incidência de osteíte alveolar, bem como a dor pós-operatória. Ademais, o uso de PRF também pode melhorar a cicatrização do tecido mole. Durante o procedimento de cirurgia do terceiro molar, o trauma cirúrgico não pode ser totalmente evitado. A liberação de certos mediadores biológicos é estimulada pelo trauma, levando a complicações pós-operatórias como dor e inchaço.³¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, dentro dos limites deste estudo e com fundação nos resultados exibidos, é possível concluir que a aplicação de L-PRF no alvéolo pós extração pode reduzir o risco de desenvolvimento de osteíte alveolar após cirurgia de terceiro molar mandibular. L-PRF mostrou potencial na melhoria da cicatrização do tecido mole, podendo ser considerado de uso opcional frente aos efeitos pós-operatórios colaterais que incluem dor, trismo, edema, infecção e alvéolos secos. L-PRF quando combinado com AH (ácido hialurônico), pode ser usado para minimizar o edema pós-operatório após cirurgia do terceiro molar mandibular.

Contudo, são tratamentos promissores que necessitam de mais estudos clínicos.

REFERÊNCIAS

- 1 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: 56-60.
- 2 Al-Hamed FS, Tawfik MAM, Abdelfadil E, Al-Saleh MA. Efficacy of platelet-rich fibrin after mandibular third molar extraction: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2017; 75(6), 1124-1135.
- 3 Canellas, J. V. do. S., Ritto, F. G., & Medeiros, P. J. D. 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* 2017, 46(9), 1138-1146.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.04.006>
- 4 Daugela, P, Grimuta, V, Sakavicius, D, Jonaitis, J, & Juodzbaly, G. 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*, 2018 (Berlin, Germany: 1985), 49(5), 377-388.
<https://doi.org/10.3290/j.qi.a40113>
- 5 Toffler M, Toscano N, Holtzclaw. Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin: an early report on 110 patients. *implant dentistry* 2010, 19(5): 447-456.
- 6 Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, 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 1: periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* (2012) 13:1207-30. doi: 10.2174/138920112800624391.
- 7 Ruga E, Gallesio C, Boffano P. Platelet-rich fibrin and piezoelectric surgery: a safe technique for the prevention of periodontal complications in third molar surgery. *J Craniofac Surg*, 2011. 22:1951-5. doi: 10.1097/SCS.0b013e31822ea76b.
- 8 Choukroun J, Adda F, Schoeffler C VA. Une opportunité en paro-implantologie: Le PRF. *Implantodontie*. 2001;42:55-62.
- 9 Muñoz FT, Haidar ZS. L-PRF for use in oro-maxillo-facial surgeries: what do we know? *J Oral Res.* (2018) 7:88-90. doi: 10.17126/joralres.2018.012
- 10 Ritto FG, Pimentel T, Canellas JVS, Junger B, Cruz M, Medeiros PJ. Randomized double-blind clinical trial evaluation of bone healing after third molar surgery with the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48:1088-93.
- 11 Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G 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;13(7):1231-56.
- 12 Silverthorn DU. *Fisiologia Humana: uma abordagem integrada*. Sangue. 5. ed. São Paulo: Artmed, 2010.
- 13 Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica. Física do sangue, fluxo sanguíneo e pressão*. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- 14 Ehrenfest DDM. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006c, 101(3): 51-5.
- 15 Ehrenfest, DDM. 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 fibrin (L-PRF). *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2012a, 13: 1145-1152.
- 16 Bielecki T, Ehrenfest DMD. Platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF): surgical adjuvants, preparations for in situ regenerative medicine and tools for tissue engineering. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2012, 13(7): 1121-1130.
- 17 Ehrenfest DDM. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006b, 101(3): 45-50.
- 18 Silverthorn DU. *Fisiologia Humana*. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

- TORTORA, Gerard J. *Corpo Humano. Fundamentos de Anatomia e Fisiologia*. 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.
- 19 Hupp JR, Ellis E, Tucker MR. *Reparação das feridas. Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea*. Rio de Janeiro: Elsevier. 2011.
- 20 Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 2005 Feb;32(2):212-8. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x. PMID: 15691354.
- 21 Wu CL. et al. Platelet-rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen-related protein expression of human osteoblasts. *Australian Dental Journal* 2012, 57: 207-212.
- 22 Caruana et al., From Platelet-Rich Plasma to Advanced Platelet-Rich Fibrin: Biological Achievements and Clinical Advances in Modern Surgery. *Eur J Dent*. 2019 May; 13(2): 280-286.
- 23 Ehrenfest DMD, Andia I, Zumstein MA, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, Ligaments Tendons J*. 2014;4(1):3.
- 24 Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27(3):158-67.
- 25 Mendoza-Azpur G, Olaechea A, Padial-Molina M, Gutiérrez-Garrido L, O'valle F, Mesa F, et al. Composite Alloplastic Biomaterial vs. Autologous Platelet-Rich Fibrin in Ridge Preservation. *J Clin Med*. 2019;8(2):223.
- 26 Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*, v. 27, n. 3, p. 158-167, 2008.
- 27 Del Corso M, Toffler M, Ehrenfest DMD. Use of Autologous Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) Membrane in Post-Avulsion Sites: An overview of Choukroun's PRF. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*. 2010;1(9):27-35.
- 28 Kumar N, Prasad K, Ramanujam L, Ranganath R, Dexith J, Chauhan A. Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet-rich fibrin: A randomized controlled clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73(6):1042-9.
- 29 Da Silva, M. T., de Almeida Barros Mourão, C. F., Mello-Machado, R. C., Montemezzi, P., de Lima Barbosa, R., Sartoretto, S. C., Calasans-Maia, M. D. (2021). Effects of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) on Pain, Soft Tissue Healing, Growth Factors, and Cytokines after Third Molar Extraction: A Randomized, Split-Mouth, Double-Blinded Clinical Trial. *Applied Sciences*, 11(4), 1666. doi:10.3390/app11041666
- 30 Afat, I. M., Akdoğan, E. T., & Gönül, O. 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*, 2018. doi:10.1016/j.jcms.2018.11.023
- 31 Zhu, J., Zhang, S., Yuan, X., He, T., Liu, H., Wang, J., & Xu, B. Effect of platelet-rich fibrin on the control of alveolar osteitis, pain, trismus, soft tissue healing, and swelling following mandibular third molar surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2020. doi:10.1016/j.ijom.2020.08.014