

FIBRINAS RICAS EM PLAQUETAS, UMA ALTERNATIVA PARA REGENERAÇÃO TECIDUAL: REVISÃO DE LITERATURA

*Gabriel Rodrigues^a, Vinicius Fabris^b, Fernando Mallmann^c, Carlos Alberto Rech^b,
Rodrigo Varella de Carvalho^b, George Herbert Ruschel^c*

^aAcadêmico do curso de especialização em Implantodontia IODONTUS

^bProfessor do curso de Odontologia IMED

^cProfessor do curso de especialização em Implantodontia IODONTUS

RESUMO

Objetivo: o potencial de cicatrização dos fatores de crescimento plaquetários tem gerado interesse no uso de Fibrina rica em plaquetas (PRF) que pertence a uma nova geração de concentrados de plaquetas. A membrana de Fibrina Rica em Plaquetas promove uma favorável arquitetura fisiológica para apoiar o processo de cicatrização. O objetivo desse trabalho foi fazer uma revisão de literatura sobre fibrinas ricas em plaquetas na regeneração óssea, evidenciar suas indicações e buscar evidências de benefícios na formação óssea. **Metodologia:** para isso, foi realizado um levantamento bibliográfico dos artigos publicados entre 1985 e 2013. O termo utilizado foi fibrina rica em plaquetas. Vinte e um artigos foram selecionados, os quais relataram a performance de cicatrização e regeneração óssea pela fibrina rica em plaquetas na Implantodontia. **Resultados:** nos estudos pôde-se observar que o PRF parece gerar uma rede de fibrina semelhante ao natural, desencadeando uma maior proliferação celular e, consequentemente, regeneração óssea. **Conclusão:** diante disso, as fibrinas ricas em plaquetas têm demonstrado potencial para auxiliar na regeneração tecidual. A literatura mostra que este biomaterial é favorável para o desenvolvimento de uma matriz de cicatrização coerente sem excessos inflamatórios. É uma terapia promissora, que no entanto necessita de mais estudos clínicos longitudinais de acompanhamento. **Palavras-chave:** fibrina, fibrina rica em plaquetas, implantes

INTRODUÇÃO

Fibrinas ricas em plaquetas foram desenvolvidas na França por Choukroun et al. (1) para uso específico em cirurgia oral e maxilo-facial. Esta técnica não exige anticoagulante, ou trombina (ou qualquer outro agente de geleificação). É o sangue centrifugado sem qualquer adição, o qual torna possível evitar todas as restrições da lei francesa relacionada ao reimplante de um produto derivado do sangue.

O protocolo PRF consiste de uma amostra de sangue processada sem anticoagulante em tubos de 10 ml que são imediatamente centrifuga-

das a 3000 rpm (aproximadamente 400g) por 10 minutos. A ausência de anticoagulante implica a ativação em poucos minutos, da maioria das plaquetas da amostra de sangue em contato com as paredes do tubo e liberação da cascata de coagulação. O fibrinogênio é inicialmente concentrado na parte alta do tubo, antes da trombina circulante transforma em fibrina. Um coágulo de fibrina é então obtido no meio do tubo, entre os glóbulos vermelhos da parte inferior e de plasma acelular na parte superior (2).

As plaquetas são teoricamente presas maciçamente nas malhas de fibrina. O sucesso da técnica depende inteiramente da velocidade de coleta de sangue e transferir para a centrífuga. De fato, sem

anticoagulante, o sangue começar coagular quase imediatamente após o contato com o tubo de vidro, e é preciso um mínimo de alguns minutos de centrifugação para concentrar o fibrinogênio no meio e uma parte superior do tubo. Movimentação rápida é a única maneira de se obter um coágulo de PRF clinicamente utilizável. Se a duração necessária para coletar sangue e lançar centrifugação é excessivamente longa, a falha irá ocorrer: a fibrina vai polimerizar de uma forma difusa no tubo e apenas uma pequena quantidade de coágulo sanguíneo sem consistência será obtida.

O PRF parece um gel autólogo de fibrina com propriedades cicatriciais, um novo conceito de concentrado de plaquetas. Seu protocolo de produção faz tentativas para acumular as plaquetas e liberar citocinas em um coágulo de fibrina (3; 4).

O fibrinogênio é o substrato final de todas as reações de coagulação. Sendo uma proteína solúvel, o fibrinogênio é transformado em fibrina insolúvel pela trombina, enquanto o gel de fibrina polimerizada constitui a primeira matriz cicatricial da ferida local. (5; 6).

A fibrina é a forma ativada de uma molécula plasmática chamada fibrinogênio (7). Esta molécula fibrilar solúvel massivamente presente tanto no plasma e nas plaquetas desempenha um papel determinante na agregação plaquetária durante a hemostase. Ela é capaz de consolidar o agrupamento inicial de plaquetas, constituindo, assim, uma barreira de proteção ao longo de violações vasculares durante a coagulação (5).

A rede de fibrina assim formada apresenta uma organização particularmente homogênea, tridimensional, ainda mais coerente do que coágulos de fibrina naturais (8).

Além disso, um modo de polimerização progressiva significa aumento da incorporação das citocinas circulantes nas malhas da fibrina (citocinas intrínsecas). Tal configuração implica um aumento do tempo de vida para estas citocinas, porque elas serão liberadas e utilizadas apenas no tempo de remodelação inicial da matriz cicatricial (efeito em longo prazo). As citocinas são assim mantidas disponíveis *in situ* durante um período conveniente, quando as células cicatriciais começam a remodelação da matriz, ou seja, quando elas têm que ser estimuladas para lançar a reconstrução do local lesionado (5).

Este trabalho teve como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre Fibrinas ricas em plaquetas na regeneração tecidual, evidenciando as indicações e benefícios da PRF na formação óssea.

REVISÃO DE LITERATURA

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um levantamento bibliográfico dos artigos publicados entre 1985 e 2013, artigos indexados nas bases de dados Pubmed, Scielo, usando-se as palavras chaves '*fibrin rich plasma AND implant*', 21 dos artigos avaliados foram selecionados que relataram desde a cicatrização até a regeneração óssea pela fibrina rica em plaquetas na Implantodontia. Dentre eles, onze revisões de literatura, oito estudos experimentais em humanos e dois estudos experimentais em animais.

ESTUDOS EM ANIMAIS

Jang e colaboradores (9) realizaram um estudo, com 20 coelhos que receberam dois defeitos ósseos de 7 mm de diâmetro, onde foram instalados implantes de 3,0 mm de diâmetro por 10 mm de comprimento. A ancoragem foi obtida no ápice dos implantes deixando um espaço a ser preenchido na região cervical. Um dos espaços era preenchido com PRF, que fazia parte do grupo experimental; no grupo controle, o espaço era preenchido apenas por sangue. Os animais foram sacrificados e foram realizados testes de torque de remoção e análises histomorfométricas. Os resultados mostraram diferenças estatisticamente significantes, favorecendo o grupo experimental em comparação ao controle, para torque de remoção, neoformação óssea e área de contato entre osso e implante.

Um estudo em coelhos avaliou o L-PRF para preenchimento de defeitos peri-implantares (3 mm x 5 mm). Os implantes instalados apresentavam medidas de 3 mm de diâmetro por 8 mm de altura. Na análise histomorfométrica após oito semanas de pós-operatório, os autores observaram que a média de formação óssea foi de 29,30% ($\pm 7,5\%$) para o grupo L-PRF e 11,06% ($\pm 8,94\%$) para o grupo controle ($P = 0,02$). A média de contato osso/implante foi de 39,43% ($\pm 7,39\%$) para o grupo L-PRF e 17,11% ($\pm 8,12\%$) para o grupo controle ($p = 0,006$). Neste modelo animal, defeitos peri-implantares foram reparados com sucesso com o uso de L-PRF apresentando resultados estatisticamente significantes (10).

ESTUDOS EM HUMANOS

Em um trabalho de acompanhamento clínico, 23 levantamentos de seio maxilar foram realizados com instalação imediata dos implantes. Um total de 20 pacientes recebeu 52 implantes (19 AstraTech, Molndal, Suécia, e 33 Intra-LockOssean, Boca Raton, EUA). Membranas e tampões de PRF foram utilizados para cobrir a membrana sinusal e preencher os espaços entre os implantes que serviram de “tenda” para manter o afastamento da membrana sinusal. Radiografias foram realizadas antes da instalação, após seis meses, um ano e a cada ano seguinte. O acompanhamento mínimo foi de dois anos e o máximo de seis anos. Nenhum implante foi perdido. Todos os casos tinham um osso residual de 1 mm a 3 mm e o ganho vertical de osso foi, em média, 10,4 mm, variando entre 8,5 mm a 12 mm (11).

Outro estudo indica a utilização de membranas de fibrina, obtidas a partir da PRF para o vedamento de perfurações na membrana sinusal. O uso estaria indicado para rompimentos entre 5 e 10 mm. O conceito de PRF fundamenta-se na proteção dos fatores de crescimento da proteólise, então, podem manter sua atividade por um período maior e estimular a regeneração óssea de forma mais eficaz (12; 13).

Outro estudo avaliou 138 implantes colocados em 110 pacientes utilizando elevação do assoalho do seio maxilar com osteótomo e adição de L-PRF. Como resultado pôde-se observar que a média da altura óssea residual subantral do rebordo alveolar foi de 6,6 mm (variando de 4 mm a 8 mm). O ganho médio em altura foi de 3,4 mm (variando de 2 mm a 5,5 mm). Dos 138 implantes colocados, 97 receberam próteses com tempo médio de instalação de 5,2 meses atrás (intervalo de um a 11 meses). Três implantes falharam antes da instalação protética, correspondendo a 97,8% de taxa de sucesso. Apesar deste trabalho não ter um grupo controle, os autores puderam concluir que a técnica de levantamento de seio com osteótomo associado ao L-PRF apresentou resultados favoráveis com alto grau de segurança e previsibilidade (14).

Em contrapartida foi avaliado histomorfometricamente o uso de BioOss associado ou não ao L-PRF em levantamento de seios maxilares de humanos através de biópsias seis meses após o procedimento cirúrgico. Nenhum efeito adverso foi observado em qualquer caso clínico avaliado dentro do período de acompanhamento de seis

meses. As observações histológicas mostraram características morfológicas semelhantes em ambos os grupos. A porcentagem de osso neoformado no grupo BioOss + L-PRF foi aproximadamente 1,4 vezes comparado ao grupo controle ($18,35\% \pm 5,62\%$ versus $12,95\% \pm 5,33\%$), enquanto que a porcentagem residual de biomaterial no grupo BioOss foi de aproximadamente 1,5 vezes maior do que no grupo BioOss + L-PRF ($28,54\% \pm 12,01\%$ versus $19,16\% \pm 6,89\%$). A porcentagem de contato osso neoformado e substituto ósseo no grupo BioOss + L-PRF foi de $21,45\% \pm 14,57\%$ contra $18,57\% \pm 5,39\%$ no BioOss. Não foram encontradas diferenças estatísticas significantes entre os dois grupos estudados (15).

Um estudo clínico randomizado duplo cego, realizado por SHARMA (16), no formato de arcada dividida, foi realizado em 18 pacientes com 36 defeitos de furca Tipo II em mandíbula. Um grupo foi tratado apenas com retalho aberto e debridamento, e o grupo experimental com retalho aberto, debridamento e colocação de PRF. Índice de placa, sangramento a sondagem, nível da margem gengival e controle radiográfico do defeito foram realizados no pré-operatório e nove meses após o tratamento. Os resultados mostraram que, em todos os parâmetros clínicos e radiográficos, houve benefício para o grupo com PRF.

A utilização da PRF também foi descrita em um relato de caso clínico para ganho de volume horizontal em maxila atrofica. Foi utilizada a PRF misturada a osso homogêneo particulado. Além disso, membranas do mesmo material foram utilizadas para cobrir o enxerto. Uma rápida cicatrização foi obtida e a sutura foi removida três dias após a cirurgia. Uma tomografia, 75 dias após o procedimento, mostrou bom aspecto da regeneração, porém, no trabalho não há relato sobre a instalação dos implantes (16).

Em outra situação clínica, foi realizado um enxerto preenchendo o gap de um implante imediato, visando aumentar a espessura óssea da tábua vestibular e prevenir recessão peri-implantar. Este biomaterial também pode ser utilizado para melhorar a condição de tecido mole (17).

Um estudo clínico randomizado avaliou a eficácia clínica e radiográfica das fibrinas ricas em plaquetas (PRF) comparadas ao plasma rico em plaquetas (PRP) no tratamento de defeitos intraósseos em indivíduos com periodontite crônica. Foram tratados 90 defeitos intraósseos com PRF ou PRP. Parâmetros clínicos e radiológicos como profundidade de sondagem (PS), nível clí-

nico de inserção (CAL), profundidade do defeito intraósseo e porcentagem do preenchimento de defeitos foram registrados no período pré-cirúrgico e no período de nove meses após a cirurgia. Foi possível observar que a média de redução da PS e ganho CAL foi maior no grupo PRF ($3,77 \pm 1,19$ mm, $3,17 \pm 1,29$ mm) e no grupo PRP ($3,77 \pm 1,07$ mm, $2,93 \pm 1,08$ mm) comparado ao grupo controle ($2,97 \pm 0,93$ mm, $2,83 \pm 0,91$ mm). Além disso, a média da porcentagem de preenchimento ósseo foi significativamente maior no grupo PRF ($55,41 \pm 11,39\%$) e PRP ($56,85 \pm 14,01\%$) em comparação com o grupo controle ($1,56 \pm 15,12\%$). Este trabalho pôde concluir que PRP e PRF apresentaram resultados semelhantes e que pelo fato da técnica do PRF ser mais simples, menos sensível e consumir menor tempo comparado a técnica do PRP, este biomaterial apresenta maior custo-benefício. Porém, novos estudos multicêntricos devem ser realizados para melhor elucidar esses achados, assim como avaliar a neoformação óssea em períodos de avaliação inferiores a nove meses (18).

DISCUSSÃO

PRF contém fatores de crescimento de plaquetas, bem como, estas citocinas parecem ter uma regra secundária na bioatividade do PRF. Esta hipótese é reforçada pela avaliação histológica do número de osteócitos tanto nas amostras do grupo controle e teste, que é idêntico. Portanto, PRF não parece aumentar a proliferação celular em longo prazo, mas pode desempenhar um importante papel na revascularização do enxerto, apoiando a angiogênese (19).

Uma das principais diferenças entre as colas de fibrina PRP e PRF é atribuível a partir do modo de gelificação. Adesivos de fibrina e CPRP usam uma trombina bovina e associação de cloreto de cálcio para iniciar a última fase de coagulação e de polimerização de fibrina súbita (1).

A velocidade desta reação é ditada pelo uso destes aditivos cirúrgicos, e sua função hemostática implica uma configuração quase imediata e, por conseguinte, significativas quantidades de trombina. Este modo de polimerização irá influenciar consideravelmente as propriedades mecânicas e biológicas da matriz de fibrina, PRF tem a característica de polimerização naturalmente e lentamente, durante a centrifugação (20).

Pelo fato do PRF ter a forma de polimerização sem aditivos, torna a técnica mais fácil de ser realizada. A explicação da técnica juntamente com seus benefícios mostra para o paciente a importância do seu uso, porém isso não significa que todos aceitem esse procedimento. Muitos pacientes ansiosos, por já estarem submetidos a um procedimento cirúrgico preferem não retirar sangue (1).

De um ponto de vista fundamental, ainda é difícil para saber se a adição de um coágulo de fibrina realmente permite valorização do novo depósito de ossos. No entanto, esses resultados histológicos concordam com outros estudos enfocando a rede de fibrina na regeneração do tecido (5; 21).

As fibrinas ricas em plaquetas vieram para agregar a regeneração tecidual, tornando uma cicatrização mais eficaz e qualificada, tanto óssea quanto tecidual. O fato de usá-la para regenerar tecidos pode reparar muitos danos causados pelas recessões periimplantares, no levantamento de seio maxilar ajuda numa cicatrização rápida acelerando a osseointegração dos implantes lá instalados (12).

CONCLUSÃO

Os agregados plaquetários tem se mostrado uma alternativa de biomaterial na cirurgia oral.

Dentre os tipos de concentrados, PRF é considerado o mais parecido com o coágulo natural, pois, não necessita de nenhum tipo de substância bioquímica, é obtido do sangue puro. A literatura tem mostrado que este biomaterial é favorável para o desenvolvimento de uma matriz de cicatrização coerente sem excessos inflamatórios.

Na Odontologia e principalmente na implantodontia, é utilizado em levantamentos de seio maxilar, como membrana, material de preenchimento e no tratamento das perfurações da membrana de Schneider; coadjuvante a regeneração óssea guiada, no ganho horizontal e/ou vertical podendo ser utilizado puro ou em associação a outros biomateriais; tratamento de peri-implantite; preenchimento de alvéolo pós-exodontia, podendo inclusive ser suturado nas bordas do retalho; manutenção do volume ósseo em implantes imediatos; aumento de tecido mole e recobrimento de implantes. É uma terapia que tem se mostrado promissora, mas que necessita de mais estudos clínicos longitudinais de acompanhamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Gogly JMB. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 37-44.
3. Marx RE, Carlson RE, Eichstaedt RM, Schimmel SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 638-646.
4. Dohan D.; Donsimoni JM, Navarro G, Gaultier F. Platelet concentrates. Part 2: Associated biology. *Implantodontie* 2003; 12: 17-25.
5. Clark RA. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936: 355-67.
6. Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P.. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936: 426-37.
7. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936:11-30.
8. Dohan DM et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod Radiol* 2006; 101:45-50.
9. Jang ES, Park JW, Kang ES, Park JW, Kweon H, Lee KG, Kang SW, Baek DH. Restoration of peri-implant defects in immediate implant installations by Choukroun platelet-rich fibrin and silk fibroin in powder combination graft. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109(6): 831-6.
10. Lee JW, Kim SG, Kim JY, Lee YC, Choi JY, Dragos R. Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 113(4): 459-63.
11. Simonpieri A, Choukroun J, Girard MO, Ouaknine T, Dohan D. Immediate post-extraction implantation: interest of the PRF. *Implantodontie* 2004; 13: 177-89.
12. Malmann F, Lago PEW, Della Bona A. Uso de fibrina rica em plaquetas (PRF) no tratamento de perfurações da membrana sinusal. *Full. Dent Sci* 2013; 5(17): 66-73.
13. Choukroun J et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod Radiol* 2006; 101: 299-303.
14. Toffler M, Toscano N, Holtzcla WD. Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin: an early report on 110 patients. *Implant Dent* 2010; 19(5):447-56.
15. Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40(4): 321-8.
16. Sharma A, Pradeep AR. Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree furcation defects: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2011; 82(10): 1396-403.
17. Costa ALC, Neto ASR, Neves DM, Silva FGO, Simao GML. Características dos agregados plaquetários e indicações da L- PRF na cirurgia oral. *Implant News* 2012;4.
18. Sharma A, Pradeep AR. Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2011; 82(12):1705-12.
19. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en parodontologie: le PRF. *Implantodontie* 2001; 42:55-62.
20. Dohan DM 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 Endod Radiol* 2006; 101: 51-5.
21. Vinazzer H. Fibrin sealing: physiologic and biochemical background. *Facial Plast Surg* 1985; 2:291-5.

Platelet rich fibrin, an alternative to tissue regeneration: a literature review

ABSTRACT

The healing potential of platelet growth factors has generated interest in the use of platelet rich fibrin (PRF). It confers a favorable physiological architecture to support the healing process. The aim of this paper was to review the literature about platelet rich fibrin on bone regeneration, and demonstrating its evidence of benefits in bone formation. For this, a literature review of articles published between 1985 and 2013 and reviews were performed. Twenty-one articles that reported from healing to bone regeneration by platelet-rich fibrin in implant dentistry, were selected. The term used was platelet rich fibrin. PRF seems to generate a network of similar nature to fibrin, triggering a higher cell proliferation and consequently bone regeneration. Therefore, we concluded that the platelet rich fibrin seems to help improving tissue regeneration, providing an efficient tissue healing. It has been a promising therapy that requires more clinical studies.

Keywords: fibrin, platelet rich fibrin, implants