

BAHIANA

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Especialização em Implantodontia

UTILIZAÇÃO DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E  
LEUCÓCITOS (L-PRF) EM CIRURGIA DE  
LEVANTAMENTO DE SEIO MAXILAR

VINICIUS GAMA CORREIA

SALVADOR-BAHIA

2015

VINICIUS GAMA CORREIA

UTILIZAÇÃO DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E  
LEUCÓCITOS (L-PRF) EM CIRURGIA DE  
LEVANTAMENTO DE SEIO MAXILAR

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado ao Programa de Pós-  
graduação em Odontologia da Escola  
Bahiana de Medicina e Saúde Pública  
para obtenção do título de Especialista  
em Implantodontia

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Daniela Castilio

Salvador-Bahia  
2015

UTILIZAÇÃO DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E  
LEUCÓCITOS (L-PRF) EM CIRURGIA DE  
LEVANTAMENTO DE SEIO MAXILAR

Vinicius Gama Correia

Folha de Aprovação  
Comissão Examinadora

Membros:

Dr<sup>a</sup> Daniela Castilio  
Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Dr<sup>a</sup> Silvana Rodrigues de Albuquerque Taddei  
Professora Substituta da Universidade Federal da Bahia

Dr<sup>a</sup> Andrea Fabiana de Lira  
Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

*“Determinação, coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Não importa quais sejam os obstáculos e as dificuldades. Se estamos possuídos de uma inabalável determinação, conseguiremos superá-los independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho.”*

Dalai Lama

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho a minha esposa Jana e aos meus filhos Manuela e Felipe pelo amor incondicional.

Meus pais Maurício e Valéria e meus irmãos Bruna e Michel pela força e carinho.

Minha Madrinha Edilene pelo incentivo.

## **Agradecimentos**

A Deus por nortear a minha vida.

Aos mestres por todos os conhecimentos transferidos.

# SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	7
APRESENTAÇÃO	8
MANUSCRITO 1	9
1. REVISÃO DE LITERATURA	9
1.1 Componentes do Sangue	9
1.1.1 Leucócitos e Citocinas	9
1.1.2 Plaquetas e Fatores de Crescimento	11
1.2 Hemostasia e Coagulação	12
1.3 Processo de Reparação Tecidual	14
1.3.1 Fase Inflamatória	14
1.3.2 Fase Fibroblástica	15
1.3.3 Fase de Remodelação	16
1.4 Regeneração Óssea	16
1.5 Seio Maxilar e Reabsorção Alveolar Maxilar	17
1.6 Técnicas Cirúrgicas Para Levantamento de Seio Maxilar	19
1.7 Materiais Para Enxerto Ósseo	20
1.8 Histórico dos Concentrados de Plaquetas e Colas de Fibrina	22
1.9 Classificação dos Concentrados de Plaquetas	26
1.10 L-PRF	26
1.10.1 Conceito e Protocolo de Obtenção	26
1.10.2 Fisiologia	28
1.11 Utilização do L-PRF em Cirurgia de Levantamento de Seio Maxilar	29
1.11.1 Levantamento Atraumático do Seio Maxilar com Osteótomos de Summers	30
1.11.2 Levantamento de Seio Maxilar através do Acesso Lateral (Cadwel-Lucc)	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
MANUSCRITO 2	40
RESUMO	41
1. INTRODUÇÃO	42
2. REVISÃO DE LITERATURA	44
3. DISCUSSÃO	57
4. CONCLUSÃO	61

5. ABSTRACT	62
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63



**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

ADP – Adenosina Difosfato  
APT – Ativador de Plasminogênio Tecidual  
bFGF – Fator de Crescimento Fibroblástico Básico  
BMP – 2 - Proteína Óssea Morfogenética Tipo 2  
BMP- Proteína Morfogenética Óssea  
C3a – Complemento 3a  
C5a – Complemento 5<sup>a</sup>  
DFDBA – Enxerto Ósseo Alógeno Liofilizado Desmineralizado  
EGF – Fator de Crescimento Epitelial  
FC – Fatores de Crescimento  
FDBA – Enxerto Ósseo Alógeno Liofilizado  
FvW – Fator von Willebrand  
IGF – Fator de Crescimento Semelhante a Insulina  
IL-1 $\beta$  – Interleucina 1-  $\beta$   
IL-6 – Interleucina 6  
L-PRF – Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos  
L-PRP – Plasma Rico em Plaquetas e Leucócitos  
LSM – Levantamento de Seio Maxilar  
PDGF – Fator de Crescimento Derivado da Plaqueta  
P-PRF – Fibrina Rica em Plaquetas Pura  
P-PRP – Plasma Rico em Plaquetas Puro  
PRP – Plasma Rico em Plaquetas  
SM – Seio Maxilar  
TCP – Fosfato Tricálcio  
TGF- $\beta$  – Fator de Crescimento Transformador  $\beta$   
TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$   
TNF-R – Receptores de TNF  
TNF-RII – Receptores de TNF II  
TSP-1 – Trombospondina-1  
VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

## **APRESENTAÇÃO**

Trata-se de um trabalho de conclusão do Curso de Especialização em Implantodontia, do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, cujo título é a Utilização da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) em cirurgia de levantamento de seio maxilar. Foi realizada uma revisão da literatura sobre conceito, fisiologia e protocolo padrão do L-PRF, como também sua aplicação clínica em cirurgias de LSM pelas técnicas de acesso lateral (Cadwel-Luce) e Levantamento atraumático com osteótomos de Summers que compõe o manuscrito 1. O manuscrito 2 trata-se de um artigo referente ao mesmo conteúdo.

# 1. REVISÃO DE LITERATURA

## 1.1 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. 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 (SILVERTHORN, 2010).

A grande maioria das proteínas que constituem 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  $\alpha$  e  $\beta$  (38%) funcionam como moléculas de transporte e outras globulinas, tais como anticorpos, que estão envolvidos na função imunológica. O fibrinogênio (4%) é responsável pela formação da fibrina, essencial para a coagulação sanguínea (GUYTON & HALL, 2006).

O sangue ajuda a manter a homeostasia de diversas formas, tendo 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 (SILVERTHORN, 2010).

### 1.1.1 Leucócitos e Citocinas

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 por função o combate e a eliminação de microorganismos e estruturas químicas estranhas ao organismo por meio de sua captura ou da produção de anticorpos, sejam eles patogênicos ou não. Os leucócitos não são como as células normais do corpo, agem como um organismo vivo independente e unicelular, com capacidade de locomoção e de capturar microorganismos por conta própria (SILVERTHORN, 2010).

Os leucócitos são classificados de acordo com a granulocidade do citoplasma e a quantidade de lóbulos nucleares. Sendo assim, são divididos em dois grupos:

granulócitos polimorfonucleares e agranulócitos mononucleares. Os granulócitos apresentam grânulos específicos em seu citoplasma e são classificados em três tipos conforme a afinidade dos grânulos: neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Já os agranulócitos podem ser monócitos e linfócitos (SILVERTHORN, 2010).

A resposta inflamatória está ligada ao processo de controle e eliminação do agente lesivo, fazendo parte do sistema imunitário inato, assim denominado por sua capacidade para deflagrar uma resposta não específica contra o agente causador. A inflamação é desencadeada por estímulos inflamatórios e regulada por mediadores químicos, as citocinas (EHRENFEST *et al.*, 2006c).

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 (GUYTON & HALL, 2006). O número de mediadores inflamatórios envolvidos no processo inflamatório é altamente significativo. Focamos especificamente em três principais citocinas leucocitárias: Interleucina 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Nota-se que durante um fenômeno inflamatório, os picos de secreção das citocinas são sincronizados no espaço e no tempo. Na verdade, essas três moléculas juntas, constituem um elo fundamental na inflamação (EHRENFEST *et al.*, 2006c).

A IL-1 $\beta$  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- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  poderá estar envolvido na osteólise, onde ativa osteoclastos e inibe a formação óssea. (EHRENFEST *et al.*, 2006c).

A IL-6 é produzida por fagócitos mononucleares, células do endotélio vascular, fibroblastos e outras células em resposta a microorganismos e outras citocinas, especialmente IL-1 e TNF- $\alpha$ . 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 (EHRENFEST *et al.*, 2006c).

O TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  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, ainda, desencadear o gatilho para a apoptose (morte celular programada). Entretanto, o mecanismo que determinará qual efeito será dominante ainda não está totalmente esclarecido. Desta forma, o principal efeito fisiológico do TNF- $\alpha$  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 (EHRENFEST *et al.*, 2012a).

### 1.1.2 Plaquetas e Fatores de Crescimento

Plaquetas são células anucleadas sem DNA, porém com enzimas e mitocôndrias ativas, de pequeno diâmetro, formadas na medula óssea a partir do precursor megacariócito, com uma meia vida em torno de 5 a 9 dias no sangue. As plaquetas têm um papel fundamental na hemostasia 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 (GUYTON & HALL, 2006).

A ativação das plaquetas é fundamental para iniciar e apoiar a hemostasia devido à sua agregação no tecido danificado e às interações com os mecanismos de coagulação (BIELECKI & EHRENFEST, 2012). A degranulação plaquetária implica também na libertação de FC capazes de estimular a migração e proliferação de células, iniciando, desta forma, as primeiras fases de cicatrização (WU *et al.*, 2012).

FC são polipeptídios específicos presentes no plasma, que regulam a proliferação e diferenciação celular, gerando uma regeneração tecidual. As plaquetas liberam pelo menos sete FC que atuam na fase inicial da cicatrização. Os principais são: Fator de Crescimento Transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), Fator de Crescimento Fibroblástico Básico (bFGF), Fator de Crescimento Derivado da Plaqueta (PDGF), Fator de Crescimento Epitelial (EGF), Fator de Crescimento Semelhante a Insulina (IGF) e Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) (BIELECKI & EHRENFEST, 2012).

O TGF- $\beta$  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 colagenase. O bFGF promove crescimento e diferenciação de condrócitos e osteoblastos, sendo também mitogênico para células mesenquimais, condrócitos e osteoblastos (EHRENFEST *et al.*, 2006b).

Os PDGFs são reguladores cruciais para a migração, proliferação e sobrevivência das células mesenquimais. (EHRENFEST *et al.* 2006b). 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) (BIELECKI & EHRENFEST, 2012).

O EGF estimula a quimiotaxia e angiogênese endotelial, regula a secreção de colagenase e estimula a mitogênese epitelial e mesenquimal. E o 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 (BIELECKI & EHRENFEST, 2012). O 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 (EHRENFEST *et al.*, 2006b).

## **1.2 Hemostasia e Coagulação**

A hemostasia consiste no bloqueio do sangramento pela vasoconstrição e formação de coágulo. Na hemostasia, objetiva-se reduzir ou interromper o fluxo sanguíneo no lúmen vascular até o reparo da lesão, de modo que o sangue fique contido dentro desse lúmen e seja preservado em estado líquido. O processo hemostático é muito eficiente e necessita das proteínas circulantes, dos elementos celulares sanguíneos e do endotélio para sua realização (SILVERTHORN, 2010). A hemostasia ocorre em três estágios: vasoconstrição transitória e agregação plaquetária, para formar um tampão de plaquetas no local de injúria (hemostasia primária); coagulação, objetivando formar uma malha de fibrina (hemostasia secundária) e fibrinólise, para a remoção das plaquetas e tampão de fibrina (retração do trombo) (GUYTON & HALL, 2006).

Na fase primária da hemostasia, a primeira resposta à injúria vascular é um espasmo ou vasoconstricção, 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 (SILVERTHORN, 2003).

Após a vasoconstricção 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 (GUYTON & HALL, 2006).

O FvW cria uma ponte entre o colágeno e as plaquetas pela adesão dos receptores de superfície das plaquetas ao colágeno, enquanto outros receptores se ligam diretamente ao colágeno. Tornando-se ativas, as plaquetas libertam a adenosina difosfato (ADP), o tromboxano e outras substâncias químicas por exocitose (reação de libertação plaquetária). O 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). (GUYTON & HALL, 2006).

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 (SILVERTHORN, 2010).

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 (SILVERTHORN, 2010).

### **1.3 Processo de Reparação Tecidual**

O processo de reparação tem sido dividido em três estágios básicos, inflamatório, fibroblástico e remodelador que, embora não mutuamente exclusivos, participam dessa sequência (HUPP *et al.*, 2011).

#### **1.3.1 Fase Inflamatória**

Inflamação são todos os fenômenos reacionais iniciados em resposta a uma agressão específica. A fase inflamatória inicia-se no momento em que ocorre a lesão tecidual e dura de três a cinco dias. Ela se divide em duas etapas: fase vascular e fase celular (EHRENFEST *et al.*, 2006c).

A fase vascular é caracterizada pelo desenvolvimento da hemostasia (constituição de uma matriz de fibrina cicatricial) e a implantação de um nódulo leucocitário (chegada de células inflamatórias ao local lesionado). Finalmente, todos os processos hemostáticos resultam na coagulação ao longo da ferida vascular e na formação de um coágulo de fibrina (EHRENFEST *et al.*, 2006c).

A fase celular da inflamação é desencadeada pela ativação do sistema de complemento sérico decorrente do traumatismo tecidual. Os produtos derivados da ativação do complemento, particularmente Complemento 3a (C3a) e Complemento 5a (C5a), atuam como fatores quimiotáticos e causam a aderência dos leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos) na periferia dos vasos, e em seguida atravessam os vasos. A eliminação dos corpos estranhos também é ajudada pelos monócitos, como os macrófagos, os quais fagocitam corpos estranhos e substâncias necróticas. Com o tempo, os linfócitos pertencentes ao grupo B ou T e plasmócitos, acumulam no local da



lesão tecidual. Linfócitos e plasmócitos participam da reação antigênica específica (HUPP *et al.*, 2011).

Os neutrófilos, monócitos/ macrófagos, os linfócitos, plasmócitos e plaquetas estão ativos nos locais de inflamação e secretam citocinas e FC. Esses mediadores químicos participam no recrutamento fibroblástico, induzem a proliferação e estimulam a atividade biossintética, levando à secreção de proteases (matriz de metaloproteases, plasmina) como também na neossíntese das macromoléculas matriciais (EHRENFEST *et al.*, 2006c).

A fase inflamatória é algumas vezes referida como fase de intervalo, porque nesse período não ocorrem ganhos significativos na consistência da ferida (já que ocorre pouca deposição de colágeno). A principal substância que mantém a ferida nessa fase é a fibrina (HUPP *et al.*, 2011).

### **1.3.2 Fase Fibroblástica**

Os fios de fibrina derivados da coagulação sanguínea que se entrecruzam nas feridas formam uma rede sobre a qual os fibroblastos podem iniciar a precipitação de substância fundamental e tropocolágeno. Os fibroblastos induzem 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 ajuda 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 (HUPP *et al.*, 2011).

À medida que a fibroplastia continua com o crescimento interno de novas células, ocorre a fibrinólise, causada pela plasmina (SILVERTHORN, 2003). A plasmina é trazida pelos novos vasos capilares para remover os fios de fibrina que se tornam desnecessários. Os fibroblastos depositam tropocolágeno, o qual sofre entrelaçamento para produzir o colágeno. Inicialmente o colágeno é produzido de forma excessiva e se deposita de forma aleatória. Apesar da pouca organização do colágeno, a resistência da ferida vai aumentando rapidamente durante a fase fibroblástica, que normalmente dura de duas a três semanas (HUPP *et al.*, 2011).

### 1.3.3 Fase de Remodelação

A remodelação do colágeno inicia-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. Há um equilíbrio de produção e destruição das fibras de colágeno neste período, por ação da collagenase. O aumento da resistência deve-se à remodelagem das fibras de colágeno, com aumento das ligações transversas e melhor alinhamento do colágeno, ao longo das linhas de tensão (HUPP *et al.*, 2011).

O processo final, que começa próximo do final da fibroplastia e continua durante as fases precoces da remodelação, é a contração da ferida. Na maioria dos casos, a contração da ferida tem ação benéfica na sua reparação. Durante a contração da ferida, as suas bordas migram em direção umas das outras. A fase de remodelação dura toda a vida da ferida, embora o aumento da força tênsil se estabilize (HUPP *et al.*, 2011).

### 1.4 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 (ARAÚJO & LINDHE, 2005).

Os osteoblastos são derivados de três fontes: perióstio, endóstio 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 (WU *et al.*, 2012).

Os osteoblastos sintetizam os componentes orgânicos da matriz óssea e controlam a mineralização dessa matriz (WU *et al.*, 2012). Após serem nela aprisionados, os osteoblastos recebem o nome de osteócitos, continuando em contato com outras células ósseas por pequenos processos celulares. Os osteócitos estão organizados como uma célula multinucleada que providenciam uma grande área de

contato entre as células e a parte não celular do tecido ósseo (BIELECKI & EHRENFEST, 2012).

A diferenciação e o desenvolvimento dos osteoblastos a partir de células mesenquimais são dependentes da liberação de FC tal como proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), IGF, PDGF e FGF. Os FC são responsáveis por regular processos celulares importantes envolvidos na reparação dos tecidos através da ligação a receptores específicos na superfície celular (BIELECKI & EHRENFEST, 2012).

O tecido fibroso conjuntivo que inicialmente se forma no defeito ósseo necessita de um alto grau de vascularização (que acarrete sangue com quantidades normais de oxigênio) e estar totalmente imobilizado para ocorrer uma eventual ossificação. Quando há um comprometimento significativo desse suprimento ou uma mobilidade indesejada na região, ocorre a formação de cartilagem em vez de osso (HUPP *et al.*, 2011).

Já em grandes defeitos ósseos, o alto potencial de regeneração do tecido ósseo pode não estar presente. As células do tecido conjuntivo circunjacente invadem rapidamente o defeito. Essas células caracterizam-se pela produção, através de sua matriz extracelular, de substâncias inibidoras da proliferação das células osteoprogenitoras e por maior velocidade de proliferação quando em comparação com as células ósseas. Sendo assim o reparo de grandes defeitos nos ossos maxilares podem ser favorecidos através da utilização de técnicas cirúrgicas de enxertia específicas (MISCH, 2008).

### **1.5 Seio Maxilar e Reabsorção Alveolar Maxilar**

A reabsorção do processo alveolar é decorrente de vários fatores, tais como, doença periodontal, fratura radicular, traumatismo, parafunção, terapia ortodôntica, má adaptação protética, apicetomia, extrusão dentária e principalmente a exodontia. Após a perda do elemento dentário ocorre uma diminuição do processo alveolar tanto em altura como em espessura, e essa taxa de reabsorção óssea é elevada no primeiro ano. Nos anos seguintes, há uma diminuição dessa taxa de reabsorção, mas o processo de perda é contínuo no osso residual. Fatores sistêmicos como, idade, sexo, desequilíbrio hormonal, metabolismo e inflamação também podem influenciar no processo de reabsorção alveolar (MISCH, 2008).

Na região maxilar anterior, o osso alveolar é rapidamente reanatomizado após a perda dos dentes naturais, mesmo na presença de um alvéolo intacto após a exodontia (ARAÚJO & LINDHE, 2005). Há 25% de diminuição de volume durante o primeiro ano e 40% a 60% de redução dentro dos primeiros três anos após a perda do dente. Essa reabsorção ocorre principalmente na parede vestibular, uma vez que a lingual reabsorve apenas quando ocorre atrofia mais avançada. Como resultado, um rebordo anterior de 8 mm de largura pode remodelar para menos do que 3 mm dentro de cinco anos após a exodontia (MISCH, 2008).

Na região maxilar posterior, a taxa inicial de perda óssea é frequentemente maior do que nas regiões anteriores (MISCH, 2008). Tal condição anatômica é exacerbada pelo processo de expansão inferior do seio maxilar (SM) (CHEN *et al.*, 2007). A ausência dos dentes superiores posteriores leva à atividade osteoclástica na membrana sinusal, causando pneumatização do SM por reabsorção óssea em poucos meses, dificultando ou impedindo a instalação de implantes dentais (TATUN, 1986). A correção das deficiências de altura do tecido ósseo na região posterior da maxila pode ser realizada por meio da técnica de levantamento de seio maxilar (LSM) (TATUN, 1986; SUMMERS, 1994).

O SM é a mais ampla das cavidades paranasais e ocupa quase todo o corpo do maxilar sendo o único presente e identificado radiograficamente ao nascimento (DISS *et al.*, 2008). Suas funções são: ressonância da voz, participação na função olfatória, umedecimento e aquecimento do ar inspirado e redução no peso do crânio (WOO & LEE, 2004).

O crescimento vertical do SM está condicionado pela erupção dos dentes, enquanto que no sentido ântero-posterior é dependente do desenvolvimento da tuberosidade da maxila. Pode torna-se coincidente com a crista óssea residual após a perda dental. Geralmente por volta dos 18 anos de idade alcança forma e tamanho definitivos (VAN DEN BERGH *et al.*, 2000).

O SM tem formato piramidal quadrangular, cuja base coincide com a parede nasal lateral e o ápice direcionado para o processo zigomático da maxila. Das três faces laterais a superior relaciona-se com a órbita, a parede anterior relaciona-se com a fossa canina e a parede posterior está ligada a tuberosidade maxilar correspondente à região

pterigomaxilar, que separa o SM da fossa infratemporal (VAN DEN BERGH *et al.*, 2000).

O assoalho do SM é formado pelo processo alveolar da maxila e pelo palato duro, podendo exibir depressões e reentrâncias nas regiões de pré-molares e molares, que ocasionalmente podem sofrer deiscências e reabsorções causando projeções de raízes dentro do SM. As raízes em alguns casos apresentam-se cobertas por uma fina camada óssea, que pode até mesmo estar ausente fazendo com que as raízes fiquem cobertas por uma fina membrana (VAN DEN BERGH *et al.*, 2000).

Na maioria das vezes o SM se estende dos segundos molares aos primeiros pré-molares superiores, podendo prolongar-se até regiões de caninos e incisivos laterais em casos excepcionais. Em alguns casos eles podem ser subdivididos por septos ósseos em dois ou mais compartimentos, com ou sem intercomunicações (WOO & LEE, 2004).

O SM é revestido internamente por uma membrana de tecido conjuntivo fino, denominada membrana sinusal, por onde passam nervos, vasos sanguíneos, linfáticos e arteríolas. Esta membrana produz muco que é drenado em direção ao óstio pela ação ciliar do epitélio. A membrana sinusal pode ser considerada a principal estrutura anatômica para o procedimento de LSM, não ultrapassando normalmente 1 mm de espessura (VAN DEN BERGH *et al.*, 2000). O perióstio dessa membrana apresenta-se com uma quantidade reduzida de osteoblastos, responsável talvez pela ampliação do SM após perdas dentárias (CHEN *et al.*, 2007).

## **1.6 Técnicas Cirúrgicas Para Levantamento De Seio Maxilar**

O procedimento de LSM veio a ser desenvolvido devido à necessidade de reabilitação da maxila com implantes dentários. A técnica foi inicialmente descrita por Tatum em 1986 e posteriormente revista pelo mesmo grupo de pesquisadores em 1992 e 1993. Boyle e James em 1980 introduziram o uso de osso medular autógeno proveniente da crista ilíaca como material para enxerto. O procedimento foi aperfeiçoado por Summers em 1994 (WOO & LEE, 2004).

O que define a técnica de levantamento de seio maxilar são a quantidade e a qualidade de osso alveolar remanescente, dispondo-se de duas modalidades cirúrgicas distintas: Acesso Lateral (Cadwel-Lucc) ou levantamento atraumático com osteótomos de Summers (WOO & LEE, 2004).

O procedimento de acesso lateral (Cadwel-Luc) visa aumentar a altura do seio maxilar, colocando enxerto no assoalho sob a membrana do SM. Este procedimento é indicado em casos de osso remanescente com menos de 5 milímetros e mais de 2 milímetros de altura óssea subsinusal. A técnica consiste em realizar um retalho mucoperiosteal na crista alveolar para exposição da parede óssea lateral da maxila. Em seguida faz-se osteotomia circular com brocas diamantadas de corte e remove-se a janela óssea. A membrana sinusal é descolada cuidadosamente do assoalho sinusal e o material de enxertia é inserido no seio maxilar. Posteriormente o retalho é suturado. O uso desta técnica permite um ganho ósseo vertical entre 5 e 12 milímetros (TATUM, 1986).

O levantamento atraumático preconiza a utilização de osteótomos (instrumentos de formato cilíndrico com a extremidade côncava) que irão deslocar o osso alveolar para dentro da cavidade sinusal, elevando o assoalho, o perióstio e a membrana sinusal com o mínimo de trauma e sem que ocorra a perfuração da membrana, uma vez que não há contato direto entre esta e os osteótomos. Esta técnica tem sua indicação em locais onde o remanescente ósseo apresenta altura mínima entre 5 a 6 milímetros. O procedimento somente é possível devido à baixa densidade óssea desta região, fator que possibilita o ganho ósseo de até 4 milímetros de altura (SUMMERS, 1994).

Estes dois procedimentos podem ocorrer em 1 ou 2 estágios operatórios. Para que o implante possa ser instalado simultaneamente ao enxerto ósseo, é necessária uma altura mínima de osso alveolar remanescente de 5 a 10 milímetros sob o SM e uma largura mínima de 4 milímetros, para permitir a estabilização primária do implante. A colocação do implante em um segundo ato operatório, posteriormente ao procedimento de enxertia, é indicado quando a altura do rebordo residual for menor que 6 milímetros e, sua largura menor que 4 milímetros, necessitando aguardar um período de seis meses (WOO & LEE, 2004).

### **1.7 Materiais Para Enxerto Ósseo**

Além de uma boa execução do procedimento de LSM, a escolha do material de enxertia é de fundamental importância para o sucesso do tratamento (CHEN *et al.* 2007). Os materiais de enxertia são classificados em enxerto ósseo autógeno (em que o doador e o receptor são o mesmo indivíduo), homogêneo (em que o doador e o receptor são indivíduos distintos da mesma espécie) como o DFDBA ou FDBA, e xenógeno (em

que o doador e o receptor são indivíduos distintos de espécies diferentes) como a matriz inorgânica de osso bovino, ou ainda materiais aloplásticos como o Fosfato Tricálcico (TCP), as hidroxiapatitas e os vidros ou cerâmicas bioativas (MISCH, 2008).

Estes materiais também são classificados pelo modo de ação em: osteocondutores, osteoindutores e osteogênicos. Nos osteocondutores o enxerto comporta-se como arcabouço, facilitando a migração de capilares e células do leito receptor que se diferenciam dentro desta estrutura calcificada (MISCH, 2008).

Nos osteoindutores, à medida que o enxerto é vascularizado e remodelado pelas células oriundas do leito receptor, ocorre a liberação de fatores de crescimento, como as BMPs, da matriz do osso enxertado, portanto, osso autógeno (CHEN *et al.*, 2007). As BMPs secretam células indiferenciadas do tecido ósseo do hospedeiro diferenciando-se em osteoblastos, sendo estas as células precursoras do osso. Este período tem a duração de duas a seis semanas. Para que ocorra a osteoindução há necessidade de fornecer BMPs autógenas, por mistura ou por exposição da matriz orgânica (KIN *et al.*, 20012).

Nos osteogênicos, o crescimento ósseo é derivado de células viáveis, transferidas dentro do enxerto imediatamente. A característica osteogênica é somente encontrada no enxerto autógeno. O novo osso é regenerado pelos osteoblastos endósseos e pelas células orgânicas medulares sobreviventes e transferidas com o enxerto. Ocorrerá a formação de novo osso em oito semanas (MISCH, 2008).

O enxerto autógeno, considerado o padrão ouro dos materiais, é proveniente de sítios doadores intra ou extrabucais. O material contém células osteogênicas viáveis com potencial para formar ou estimular (osteoindução) a formação de novo osso, e é totalmente substituído por osso do sítio receptor e não induz reação imunológica. Apesar das excelentes propriedades do osso autógeno, a necessidade de outra área doadora e a dificuldade para se conseguir material em quantidade suficiente, aumentaram o interesse pela procura de substitutos ósseos seguros para uso clínico (VAN DEN BERGH *et al.*, 2000).

Os enxertos homogêneos apresentam somente propriedades osteocundotoras, são provenientes em bancos de tecidos e processados por liofilização (congelados e secos) e disponibilizados nas formas mineralizada (FDBA) ou desmineralizada (DFDBA). As características do osso homogêneo em longo prazo têm resultados semelhantes ao osso

autógeno, embora a enxertia com osso homogêneo tenha um índice de reabsorção maior (VAN DEN BERGH *et al.*, 2000).

A matriz mineral óssea bovina (enxerto xenógeno) é produzida a partir da remoção dos componentes orgânicos do osso, e possui macro e microestruturas similares ao osso humano. Este material tem uma alta capacidade osteocondutora e sua resistência biomecânica é similar ao do osso humano (GASSLING *et al.*, 2013). Seu principal representante é o osso bovino inorgânico mineralizado (BioOss, Geistlich, Suíça) que contém estruturas macro e microscópicas com sistema de poros que se interconectam agindo como arcabouço físico para a migração de células osteogênicas (ZHANG *et al.*, 2012).

O LSM aliado à enxertia óssea revelou-se um procedimento importante na reabilitação cirúrgica da maxila posterior atrofada devido à simplicidade da técnica e os bons resultados obtidos. Infelizmente, os resultados diferem de paciente para paciente, mesmo quando expostos às mesmas forças oclusais, às condições anatômicas locais e problemas de ordem sistêmica (WOO & LE, 2004). O melhor caminho para se evitar as complicações é estar atento a certos fatores que as provocam, lembrando que tal procedimento deve ser realizado sob condições estéreis e acomodado em sítios com adequado suprimento sanguíneo (TATUN, 1986).

Os materiais para enxerto ósseo devem cumprir critérios de biocompatibilidade, favorável resposta tecidual e biomecânica, como também capacidade de substituir as funções de síntese/remodelação óssea, essencial para um adequado volume e funcionalidade do tecido ósseo (CHEN *et al.*, 2007). Avanços da engenharia tecidual vêm sendo explorados nas reconstruções ósseas maxilares através da aplicação de fatores biológicos, como fatores de crescimento derivados de plaquetas, visando uma maior otimização destes princípios biológicos e previsibilidade da resposta tecidual (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008).

### **1.8 Histórico dos Concentrados de Plaquetas e Colas de fibrina**

A expressão “engenharia tecidual” surgiu, originalmente, relacionada com a construção laboratorial de dispositivos que continham células e mediadores químicos dispostos numa matriz biológica ou sintética, que podia ser utilizada em pacientes com o intuito de facilitar a regeneração de determinados tecidos. Geralmente, combina três elementos fundamentais: matriz (estruturas tridimensionais que servem de suporte ao



crescimento celular), moléculas de sinalização (como os FC e citocinas leucocitárias) e células (osteoblastos, fibroblastos, ou outras populações adequadas à regeneração tecidual) (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008).

Para abordarmos o histórico dos concentrados plaquetários, devemos compreender a evolução da utilização dos materiais autólogos derivados do sangue, desde as colas de fibrina até os concentrados de plaquetas. Embora o uso de colas de fibrina esteja bem documentado nos últimos trinta anos, a sua utilização mantém-se controversa (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008). Isto se deve à complexidade dos protocolos para a sua produção, no caso de adesivos autólogos, e ao risco de infecção cruzada nos adesivos comercializados de origem alogênica. Estes biomateriais foram alvo de críticas pelo fato de serem produtos derivados do sangue, apresentando riscos de biossegurança, na sua aplicação (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

As colas de fibrina foram descritas em 1970 e resultam da polimerização do fibrinogênio com adição de trombina e cálcio. Porém, devido à baixa concentração de fibrinogênio no plasma, a qualidade e estabilidade das colas de fibrina eram reduzidas. Estes adesivos apresentam um mecanismo biológico natural, que consiste na polimerização da fibrina durante a hemostasia, amplificado de forma artificial (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008). Devido ao risco de transmissão de hepatite, muita das colas de fibrina alogênicas, comercializadas até então, foram proibidas nos EUA, desde 1978. Mais recentemente, os adesivos de fibrina comerciais, tais como Tisseel® (Baxter Healthcare Corp.) foram colocados no mercado. Estes produtos são tratados termicamente, o que reduz muito, mas não completamente, o risco de transmissão de doenças infecciosas (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

Várias tentativas de desenvolvimento de adesivos de fibrina autólogos foram realizadas, porém sem muito sucesso, Tayapongsak e colaboradores em 1994, descreveram a sua cola de fibrina autóloga, com um protocolo extremamente complexo. O sangue era colhido uma a três semanas antes da intervenção e eram necessários, ainda, dois dias de manuseio do produto até se encontrar pronto para ser utilizado. Foram reconhecidos como excelentes agentes hemostáticos, mas seu uso foi limitado devido à complexidade e altos custos do protocolo de produção (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

A utilização dos materiais autólogos sanguíneos recebeu um novo impulso com o desenvolvimento de um novo conceito: o uso de concentrados de plaquetas, baseados no recurso de FC presentes nas células (EHRENFEST *et al.*, 2006a). Esses mediadores químicos obtidos das plaquetas, para além da sua ação nos tecidos, interagem com outros FC, resultando na ativação da expressão genética e na produção de proteínas que favorecem a atividade celular (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008).

Os concentrados plaquetários convencionais são derivados do sangue e são utilizados para prevenção e tratamento de hemorragias, originalmente usados na medicina, especificamente, em hematologia, devido à trombopenias de origem central (EHRENFEST *et al.*, 2006a; SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008).

O uso de concentrados de plaquetas para melhorar a cicatrização, em substituição destas colas de fibrina, foi primeiramente, descrito por Whitman e colaboradores. Neste contexto, diversos protocolos têm sido desenvolvidos, durante a última década. Os concentrados de plaquetas de uso cirúrgico são uma categoria bastante recente de biomateriais desenvolvidos na medicina regenerativa, podendo ser considerados como uma evolução das tecnologias de colas de fibrina utilizadas desde há muitos anos (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008).

O conceito original destas preparações autólogas foi concentrar as plaquetas e os FC numa solução de plasma, e torná-los num gel de fibrina a utilizar no local cirúrgico a fim de melhorar o processo cicatricial (BIELECKI & EHRENFEST, 2012). A maior parte destas suspensões de plaquetas é denominada de Plasma Rico em Plaquetas (PRP), o mesmo nome que o concentrado de plaquetas para transfusão original, o que não permite uma distinção entre os diferentes sistemas e protocolos (EHRENFEST *et al.*, 2012b).

O PRP é resultante da centrifugação do sangue do próprio paciente e contém os FC que influenciam na cicatrização, apresentando um papel importante nos mecanismos de reparo tecidual. Geralmente, o PRP é usado sob a forma de gel, que é conseguido pela mistura de PRP (resultante da centrifugação de sangue, integralmente, autólogo) com trombina e cloreto de cálcio (EHRENFEST *et al.*, 2012b).

Em geral, os protocolos de PRP disponíveis têm pontos em comum, como a necessidade de recolher uma amostra de sangue com anticoagulante imediatamente antes ou durante a cirurgia, e ser centrifugada em seguida. Os protocolos descritos

usam, geralmente, uma dupla centrifugação para aumentar a concentração de plaquetas recolhidas. A primeira centrifugação divide o sangue em três camadas distintas. A segunda centrifugação é mais longa e mais veloz, obtendo-se, novamente, três camadas distintas (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

Infelizmente, os primeiros resultados envolvendo o PRP indicam que os seus efeitos clínicos estão muito próximos aos observados com colas de fibrina convencionais. O potencial efeito dos FC plaquetários presentes no PRP, que são maciçamente liberados durante a ativação plaquetária e a coagulação da fibrina, parecem ser extremamente limitados no tempo. Apesar do gel de fibrina ser um suporte perfeito para a ação destes mediadores químicos, eles são liberados muito rapidamente, dificultando sua cuidadosa adesão no interior da matriz de fibrina durante a polimerização (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

Riscos fisiológicos foram associados ao uso do PRP. Dado que, a trombina utilizada (geralmente de origem bovina) poderia estar associada ao desenvolvimento de anticorpos tanto de anti-trombina como dos anti-fatores V e XI, resultando em risco de alterações na coagulação (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008). Existe ainda a possibilidade de uma reação imunitária de corpo estranho devido à presença do fator V, na trombina utilizada (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

Embora o uso de colas de fibrina e PRP seja bem documentado, eles têm as suas próprias limitações. Dessa forma, aumenta-se a busca por um material que efetivamente atue no processo cicatricial, otimizando os princípios biológicos e a previsibilidade da resposta tecidual (BIELECKI & EHRENFEST, 2012).

Ultrapassando as restrições relacionadas com a reimplantação de produtos derivados do sangue, uma nova família de concentrado de plaquetas, que não é nem uma cola de fibrina nem um concentrado de plaquetas clássico, foi desenvolvida na França. Este concentrado de plaquetas de segunda geração chamado Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF), tem sido amplamente utilizado para acelerar a cicatrização de tecidos moles e duros (ALI *et al.*, 2014).

A eficiência deste novo concentrado reside na liberação localizada e contínua de uma vasta gama de FC, proteínas e citocinas leucocitárias, simulando os processos fisiológicos de reparo tecidual (SIMONPIERI *et al.* 2011). As suas vantagens sobre o PRP incluem, simplicidade e baixo custo de obtenção; não requer tratamento

bioquímico do sangue; não utiliza trombina bovina para conversão do fibrinogênio em fibrina; não utiliza anticoagulante; efeito favorável sobre o sistema imunológico; lenta e continuada liberação de FC (ALI *et al.*, 2014).

## **1.9 Classificação dos Concentrados de Plaquetas**

No campo dos concentrados plaquetários para utilização cirúrgica, a maioria dos produtos são denominados PRP. Infelizmente, este termo é muito geral e incompleto, levando a muitas confusões no banco de dados científico. Dohan Ehrenfest *et al.* em 2012 propuseram um sistema preciso e simples para a terminologia dos concentrados de plaquetas (EHRENFEST *et al.*, 2012b).

A classificação dos diferentes concentrados de fibrina divide-se em quatro categorias, dependendo do seu conteúdo em leucócitos e fibrina: Plasma Rico em Plaquetas Puro (P-PRP), como separador celular PRP, Vivostat, PRGF de Anitua ou Nahita PRP, O P-PRP refere-se à forma inativa líquida deste produto, sendo a sua versão ativada, respectivamente chamado P-PRP gel; Plasma Rico em Plaquetas e Leucócitos (L-PRP), como o Friandent, Ace, Curasan, Regen, Plateltex, SmartPREP, PCCS, Magellan, Angel ou GPS PRP, sendo sua forma ativa denominada L-PRP gel; Fibrina Rica em Plaquetas Pura (P-PRF), como Fibrinet; e por fim Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF), como o PRF de Choukroun (EHRENFEST *et al.*, 2012b).

O objetivo desta busca de um consenso na terminologia é reclamar uma caracterização mais séria destes produtos. Os pesquisadores têm que estar cientes da natureza complexa desses biomateriais, a fim de evitar mal-entendidos e conclusões errôneas. Compreender os biomateriais ou acreditar no potencial dos FC a partir desta escolha depende o futuro do campo (EHRENFEST *et al.*, 2012c).

### **1.10 L-PRF**

#### **1.10.1 Conceito e Protocolo de obtenção**

O L-PRF é um biomaterial autólogo utilizado para a cicatrização, que incorpora em uma matriz de fibrina autóloga, leucócitos, plaquetas, citocinas leucocitárias e FC, colhidos a partir de uma simples amostra de sangue. Foi desenvolvido na França por Choukroun (SOUZA *et al.*, 2014). É considerado como um concentrado de plaquetas de segunda geração, porque é produzido de forma totalmente natural, sem a utilização de

anticoagulante durante a colheita do sangue, nem trombina bovina e cloreto de cálcio para ativação das plaquetas e polimerização da fibrina (CHOUKROUN *et al.*, 2006a).

O protocolo de obtenção é muito simples e de baixo custo. A preparação do L-PRF requer uma centrifugadora adequada (PC-02, Process Ltd. Nice France) e um kit de colheita que inclui: uma seringa borboleta de calibre 24, e tubos de ensaio de 10 ml para colheita do sangue (TOFFLER *et al.*, 2010). O sangue venoso é coletado nos respectivos tubos de ensaio ausentes de anticoagulantes e centrifugado a cerca de 3000 rpm (aproximadamente 400g) por 12min (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

Após a centrifugação, devido à ausência de anticoagulantes, ocorre a ativação da maioria das plaquetas da amostra de sangue em contato com as paredes do tubo, desencadeando a cascata da coagulação. Inicialmente o fibrinogênio é concentrado no topo do tubo, até que a trombina circulante a transforme numa rede de fibrina. O resultado é um coágulo de L-PRF obtido no meio do tubo entre os glóbulos vermelhos (na parte inferior) e o soro (no topo), resultante de uma polimerização natural e progressiva que ocorre durante a centrifugação (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

Prossegue-se então com a remoção do L-PRF do tubo de ensaio, e os glóbulos vermelhos são raspados e descartados. Pode ser usado diretamente como um coágulo ou como uma membrana após comprimido. Esta compressão é realizada na caixa estéril do material, sendo este colocado na grelha da caixa e coberto com a capa e uma compressa por 1 minuto para que libere lentamente o exsudato nele contido (TOFFLER *et al.*, 2010). No entanto, uma alternativa para a obtenção de uma membrana L-PRF é pressionar o coágulo entre duas gazes espremendo assim os fluidos do coágulo de fibrina (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

A caixa foi feita para produzir membranas de espessuras padronizadas, que permanecem hidratadas por muitas horas, e para recuperar o exsudato espremido da matriz de fibrina que é rico em proteínas e fibronectinas. O exsudato recolhido no fundo da caixa pode ser usado para hidratar materiais de enxertos, lavar o local cirúrgico e armazenar enxertos autólogos (EHRENFEST *et al.* 2006a).

O coágulo de L-PRF pode também ser colocado no interior do cilindro da caixa e lentamente ser comprimido com o pistão, que resulta em pequenos e grossos discos que medem 1 cm de diâmetro. Estes são úteis para a proteção de alvéolos pós-extração (TOFFLER *et al.*, 2010).

A maioria dos FC e citocinas leucocitárias não é encontrada nem no plasma acelular nem no exsudato, permanecendo presas na matriz de fibrina do L-PRF, mesmo após esta ser espremida, o que implica numa íntima incorporação destas moléculas na arquitetura dos polímeros de fibrina, e excluindo a possibilidade destas se perderem juntamente com o exsudato (CHOUKROUN *et al.*, 2006a).

O sucesso desta técnica depende da rapidez da colheita do sangue e transferência desta para a centrifugadora. Sem anticoagulante a amostra de sangue começa a coagular imediatamente após o contato com o vidro do tubo de ensaio, e são precisos poucos minutos de centrifugação para concentrar o fibrinogênio no meio e no topo do tubo. A rapidez do processo é o único meio de obter um L-PRF utilizável, dado que se demorar muito tempo, erros ocorrerão, e a fibrina irá polimerizar em direções difusas no tubo e somente um pequeno coágulo sem consistência será obtido (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

### **1.10.2 Fisiologia**

O L-PRF é um material de enxertia autólogo que acelera a cicatrização fisiológica, e quando associado a enxertos ósseos acelera o processo de regeneração óssea (WU *et al.*, 2012). É um concentrado capaz de regular a inflamação e estimular o processo imunológico de quimiotaxia (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008). Devido a sua consistência gelatinosa, favorece a estabilidade do coágulo e do material de enxertia (TOFFLER *et al.*, 2010).

As plaquetas, leucócitos, os fatores de crescimento e as citocinas leucocitárias desempenham um papel fundamental na biologia do concentrado. Angiogênese, resposta imune e cobertura epitelial são os principais fatores envolvidos no processo de cura e maturação tecidual, e o L-PRF é capaz de simultaneamente apoiar o desenvolvimento destes três fenômenos (CHOUKROUN *et al.*, 2006a).

A angiogênese consiste na formação de novos vasos sanguíneos no interior da ferida e requer uma matriz extracelular que permita a migração, divisão e mudança do fenótipo de células endoteliais. Foi demonstrado que a matriz de fibrina leva diretamente à angiogênese (EHRENFEST *et al.*, 2006b). A propriedade angiogênica da matriz de fibrina é estabelecida pela estrutura do gel de fibrina e pela ação simultânea de fatores de crescimento presos nas malhas. Além disso, os principais fatores solúveis

da angiogênese, tais como (FCFb), (VEGF) e (PDGF) são incluídos no gel de fibrina. (CHOUKROUN *et al.*, 2006a).

As membranas de L-PRF liberam de forma lenta e progressiva TGF $\beta$ -1, PDGFs e IGF, VEGF e Trombospondina-1 (TSP-1) por pelo menos, sete dias até que a rede de fibrina se desintegra (EHRENFEST *et al.*, 2006b).

A polimerização lenta e progressiva do L-PRF leva ao aumento da incorporação destes mediadores químicos nas malhas de fibrina. Esta configuração implica num aumento no tempo de vida destes mediadores, pois eles irão ser liberados e usados somente no momento da remodelação da matriz inicial cicatricial, causando um efeito em longo prazo (EHRENFEST *et al.*, 2009). Entretanto, não só a quantidade de FC é determinante para a qualidade desse gel, mas também a forma nas quais as mesmas estão incorporadas na matriz de fibrina, representando um fator determinante na sua estrutura (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

O concentrado autólogo foi capaz de aumentar a fixação dos osteoblastos, a proliferação e, simultaneamente, regular a produção de proteínas relacionadas com o colágeno, as quais promovem efetivamente a regeneração óssea (Wu *et al.*, 2012).

Destaca-se também na membrana de L-PRF um aumento das secreções das citocinas leucocitárias IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  e. Isto denota que o processo de ativação lenta de sangue do L-PRF pode induzir e aumentar a desgranulação leucocitária. Sendo assim, o L-PRF apresenta propriedades quimiotáticas, e sua eficácia em prevenir e combater infecções é bastante significativo (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

Embora as plaquetas e as citocinas leucocitárias tenham um papel importante na biologia deste biomaterial, a matriz de fibrina suportando-as constitui o elemento determinante responsável pelo verdadeiro poder terapêutico do L-PRF. FC são rapidamente usadas e destruídas num local em cicatrização. A sinergia entre as esses mediadores e a matriz de fibrina que o suporta tem mais importância do que qualquer outro parâmetro (CHOUKROUN *et al.*, 2006a).

### **1.11 Utilização do L-PRF em Cirurgia de Levantamento de Seio Maxilar**

A cirurgia de LSM é um excelente modelo de cicatrização óssea. Uma questão fundamental que persiste é definir o melhor material de preenchimento para a cavidade do seio depois de levantar a membrana sinusal. A abordagem consensual é a de

considerar que a maioria dos materiais é eficiente para esta cirurgia, considerando o alto potencial osteogênico da membrana sinusal e o seu bom comportamento a favor do periósteo (SIMONPIERI *et al.*, 2011).

No entanto, a escolha do material ou da associação de materiais irá influenciar o tempo de espera antes da cicatrização e remodelação adequada do material enxertado, a colocação do implante, e carga funcional (SIMONPIERI *et al.*, 2011).

A maioria das pesquisas sobre os biomateriais ósseos para LSM tentou, por conseguinte, melhorar a qualidade do volume ósseo regenerado e acelerar a sua cura para a colocação precoce do implante (CHOUKRON *et al.*, 2006b). Sendo assim, a utilização de L-PRF foi proposta para a cirurgia de LSM com os objetivos de acelerar o processo de neoformação óssea e reparo tecidual, como também resultar em formação de maior quantidade de osso vital (WU *et al.* 2012).

### **1.11.1 Levantamento Atraumático do Seio Maxilar com Osteótomos de Summers**

Diss *et al.* (2008) realizaram um estudo envolvendo 20 pacientes (14 mulheres e 6 homens/ média de idade de 54,8 anos), com objetivo de avaliar através de exames por imagem, as mudanças ósseas apicais após procedimentos de Levantamento Atraumático de SM com Osteótomos de Summers, utilizando L-PRF como material enxertia. Foram realizados 35 implantes (Astra Tech System). A integridade da membrana sinusal foi controlada com um medidor de profundidade de 2,0 mm e Manobra de Valsalva. Pelo menos três membranas de L-PRF foram colocadas por implante. O comprimento dos implantes instalados era de 8, 9, 11 e 13 mm. Todos os implantes conseguiram boa estabilidade primária e ficaram com cicatrizadores durante o período de cicatrização. Após seis a doze semanas foram colocados os pilares com torque de 25 Nm, e após duas a quatro, semanas as coroas metálo-cerâmicas cimentadas.

Na análise radiográfica, antes da instalação dos implantes, os rebordos ósseos residuais apresentavam uma média de 6,5 mm de altura. Após um ano, o ganho ósseo médio foi de 3,2 mm, envolvendo mesial e distal. O maior ganho foi de 5,8 mm. Pode-se concluir com o estudo que a L-PRF utilizado como material de enxertia nesse tipo de procedimento pode levar a um ganho ósseo significativo. Apesar de um limitado rebordo ósseo residual pré-operatório, em um período de cura de dois a três meses verificou-se ser suficiente para os implantes resistirem a um torque de 25 N. Em um



ano, a formação de uma nova estrutura óssea reconhecível que delimita o assoalho do seio foi identificada radiologicamente.

Toffer *et al.* (2010) obtiveram uma resposta bastante satisfatória em seu estudo, no qual avaliaram a eficácia do L-PRF no reparo ósseo quando utilizado como material de preenchimento em cirurgias de LSM com osteótomos de Summers. Foram realizadas 138 cirurgias envolvendo 110 pacientes (70 mulheres - 92 seios e 40 homens – 46 seios/ média de idade de 58,4 anos) Foram instalados 138 implantes de seis sistemas diferentes (Neoss, Straumann, Biomet 3i, Keystone, Astra Tech, Nobel Biocare). Uma análise após onze meses de carregamento pôde constatar que todos os implantes restaurados estavam clinicamente estáveis. Avaliando os implantes restaurados e não restaurados obteve-se uma taxa precoce de sobrevida de 97%.

Na avaliação dos resultados o L-PRF demonstrou eficácia no reparo da membrana sinusal e na diminuição do tempo de reparo ósseo, encurtando o tempo de tratamento. A matriz de fibrina também fornece proteção para a membrana sinusal durante a utilização dos osteótomos, e em caso de perfuração, o material autólogo pode auxiliar no reparo. Este tipo de LSM consiste numa abordagem minimamente invasiva para tratamento da atrofia maxilar posterior.

### **1.11.2 Levantamento de Seio Maxilar através do Acesso Lateral (Cadwel-Lucc)**

Choukron *et al.* (2006b) avaliaram o potencial do L-PRF em combinação com FDBA, na melhoria da regeneração óssea em cirurgias de LSM através do Acesso Lateral (Cadwel-Lucc). O estudo envolveu 9 pacientes, sendo realizadas 9 cirurgias de LSM. Em 6 SMs foram utilizados como material de enxertia partículas de FDBA associado ao L-PRF (Grupo Teste) e 3 SMs recebendo FDBA isolado (Grupo Controle). Após quatro meses foram realizados os implantes no grupo teste e após oito meses no grupo controle. Foram colhidas amostras de osso com uma trefina de 3 milímetros de diâmetro durante a instalação dos implantes. Os resultados histológicos revelaram a presença de partículas de osso residual rodeado por osso recém-formado e de tecido conjuntivo. Ao fim de quatro meses, a maturação histológica do grupo teste pareceu idêntica ao do grupo controle após um período de oito meses, com as quantidades de osso recém- formado equivalente entre os dois protocolos, revelando que a utilização de L-PRF em combinação com FDBA para procedimento de LSM acelerou o processo de regeneração óssea.

Marzor *et al.* (2009) avaliaram a capacidade do L-PRF em estimular a formação óssea quando utilizada como único material de preenchimento em cirurgias de LSM pelo acesso lateral. Neste estudo de série de casos, foram realizadas 25 cirurgias com preenchimento da cavidade sinusal somente com membranas de L-PRF e imediata colocação dos implantes. A cirurgia foi realizada em 20 pacientes que foram tratados com 41 implantes de três sistemas diferentes, com designs de parafuso diferentes (BIOMET3i NanoTite, MIS Sete, Intra-Lock Ossean). A cicatrização foi normal para todos os pacientes após a cirurgia, e passado seis meses de pós-operatório, todos os implantes estavam clinicamente estáveis durante o torque do pilar protético. Os implantes foram colocados em altura de osso residual entre 1,5 e 6 mm. Neste estudo, nenhum implante foi perdido, resultando numa taxa de sucesso de 100%, após seis meses. Concluiu-se que o L-PRF foi capaz de formar um elevado volume de osso natural na cavidade sinusal, otimizando o coágulo sanguíneo. A utilização deste material autólogo sobre a membrana sinusal é uma proteção mecânica e biológica muito simples que pode ser usada na prática diária. Poderia até ser um elemento chave para o sucesso quando perfurações imprevisíveis da membrana ocorressem, podendo ser facilmente corrigidas.

Simonpieri *et al.* (2011) estudaram a resposta do L-PRF usado como único material de enxertia em cirurgias de LSM (acesso lateral) simultâneo a colocação de implantes. Foram realizadas 23 cirurgias de em 20 pacientes (12 mulheres e 8 homens/ média de idade de 59,8 anos). Foram colocados 52 implantes (Astra Tech, Intra-Lock Ossean). Após o acesso ao SM, duas membranas de L-PRF foram utilizadas para cobrir a membrana sinusal, servindo de proteção para a colocação dos implantes. Após serem colocados os implantes a cavidade foi totalmente preenchida com o concentrado. Finalmente uma membrana de L-PRF foi utilizada para cobrir a janela de acesso lateral. Após o procedimento cirúrgico, a cicatrização foi normal para todos os pacientes e depois de seis meses de pós-operatório todos os implantes apresentavam-se clinicamente estáveis durante o torque do pilar.

Os pacientes foram acompanhados por um período máximo de seis anos. Foram realizados exames radiográficos para o controle. Nenhum implante foi perdido nesse período e o ganho ósseo foi substancial em todos os casos. Os implantes foram inseridos em um osso residual com 1 a 3 mm de altura. Os implantes inseridos foram de 8,5 a 12 mm de comprimento, e obtiveram um ganho ósseo de 10,4 +- 1,2 mm.

Mediante aos resultados o L-PRF se mostrou uma opção cirúrgica confiável para promover a regeneração óssea natural, quando usado como único material de preenchimento em cirurgia de LSM.

Kim *et al.* (2012) realizaram um estudo laboratorial em coelhos para avaliar histologicamente o potencial da utilização do L-PRF associado a TCP e proteína óssea morfogenética tipo 2 (BMP-2) também associado a TCP na melhoria da regeneração óssea em cirurgias de LSM (acesso lateral). Foram utilizados na pesquisa 36 coelhos adultos do sexo feminino. Defeitos de forma redonda bilateral (8,0 milímetros de diâmetro) foram formados nas paredes anteriores do seio maxilar dos coelhos. Os defeitos foram enxertados somente com TCP (grupo controle), com TCP associado a BMP-2 (grupo teste A) e com o TCP associado a L-PRF (grupo teste B). Cada grupo incluiu 12 coelhos. Os animais foram sacrificados em 3 dias, uma semana, duas semanas, quatro semanas, seis semanas, e 8 semanas. Os espécimes foram submetidos à descalcificação e foram corados para análise histológica.

Na análise das características inflamatórias, não houve diferenças significativas entre os três grupos na análise pós-operatória de três dias ou da primeira semana. Em uma análise histomorfométrica, a nova taxa de formação óssea mostrou diferenciação significativa entre os grupos testes A e B. O grupo controle demonstrou uma proporção de formação óssea relativamente baixa em relação aos grupos testes A e B. O grupo teste B demonstrou uma maior área de formação óssea tanto em comparação com o grupo teste A como grupo controle. Os grupos testes A e B demonstraram uma rápida formação, remodelação e calcificação óssea, já na primeira semana. Além disso, houve uma significativa diferença entre os grupos testes e o grupo controle na nova área de formação óssea na quarta, sexta e oitava semana de pós-operatório. O grupo teste B apresentou uma cicatrização óssea mais rápida do que o Grupo teste A e grupo controle.

Com os resultados da avaliação histológica pode se concluir com o estudo que tanto o L-PRF quanto o rhBMP-2 associados ao TCP representam um promissor avanço na aplicação clínica de cirurgias maxilo-faciais para LSM.

Tatullo *et al.* (2012) estudaram 60 pacientes com grandes atrofia de maxilas necessitando de cirurgias reconstrutivas pré-implantares de LSM. Foram realizados 72 cirurgias através do acesso lateral com posterior colocação de implantes (240 implantes foram colocados). O estudo foi realizado com dois grupos, teste e controle, e avaliação

foi a nível celular (microscópia). O intuito do estudo foi avaliar o potencial regenerativo da L-PRF. Ao grupo teste foi efetuado LSM com a utilização de enxerto ósseo bovino (Bio-Oss) e L-PRF, e ao grupo controle apenas com o uso do Bio-Oss. Durante a cirurgia, nenhuma perfuração da membrana sinusal foi notada. Em todos os casos tratados, a cirurgia de LSM e a posterior reabilitação por implantes foram bem sucedidas.

No entanto, a investigação histomorfométrica e análise histológica revelaram que a boa capacidade osteocondutora do L-PRF, levou à produção de um novo osso após 106 dias da cirurgia reconstrutiva. A análise histológica revelou também que a utilização do material autólogo produziu, já no protocolo inicial, uma notável neoangiogênese agindo como um bom suporte para o tecido ósseo recém-formado, reduzindo assim as áreas de osso não vital em relação ao grupo controle. Os casos relatados no presente estudo obtiveram uma taxa de sucesso clínico de 100%. Além disso, a utilização de L-PRF associado ao enxerto bovino reduziu o tempo de cicatrização, em comparação com os 120-150 dias descrito na literatura, favorecendo uma regeneração óssea mais rápida. Em 106 dias, já foi possível conseguir uma boa estabilidade primária na instalação dos implantes.

Zhang *et al.* (2012) avaliaram a influência do L-PRF combinado com xenoenxerto sobre a regeneração óssea em cirurgia LSM (Acesso lateral) após um período de seis meses. Foram tratados 10 pacientes (2 mulheres e 8 homens), sendo cada um diagnosticado com atrofia do osso maxilar, com uma altura de crista óssea residual inferior a 5 mm. Os SMs foram aleatoriamente designados para o grupo teste constituído por 6 SMs de 6 pacientes (idade média de 43,5 anos) e para o grupo controle, contendo 5 SMs de 5 pacientes (idade média de 46,2 anos). O grupo teste foi realizado o procedimento utilizando como material de enxertia osso bovino (Bio-Oss) associado ao L-PRF, e membranas do concentrado sobre a janela de acesso lateral. No grupo controle foi realizado o enxerto somente com o Bio-Oss. Todas as seções foram analisadas através de microscopia, avaliando estrutura, qualidade e composição do osso neoformado.

A quantidade de osso recém-formado e osso residual no grupo teste era cerca de 1,4 vezes a do grupo controle (18,35%± 5,2% vs 12,95%± 5,33%). A quantidade de substituto (Bio-Oss) no osso residual foi de 19,16%± 6,89% no grupo teste, enquanto no grupo controle foi de cerca de 1,5 vezes o do grupo teste (28,54%±12,01%). Mas

não houve diferença estatisticamente significativa. Esses resultados sugeriram que a L-PRF em combinação com enxerto óssea bovino em cirurgia de LSM não apresenta vantagem nem desvantagem, quando avaliado após um período de seis meses.

Gassling *et al.* (2013) estudaram o efeito biológico da membrana de L-PRF quando usado como uma barreira sobre o local da osteotomia lateral para LSM. Foram incluídos 6 pacientes no estudo com idade média de 61 anos. 12 seios maxilares foram operados, tratados com técnica cirúrgica de dois estágios. A Altura dos rebordos residuais eram menores que 5 mm. Os SM foram enxertados com osso autógeno misturado a osso xenógeno (Bio-Oss) na proporção de 1: 1 e foram cobertos inteiramente com membrana de L-PRF ou membrana de colágeno convencional (Bio-Gide). Sempre um seio com L-PRF e o contralateral com membrana de colágeno. Cinco meses depois do enxerto foram inseridos 38 implantes dentários e peças ósseas colhidas com broca trefina. As peças foram avaliadas histomorfometricamente. A restauração protética ocorreu cinco meses após a colocação dos implantes.

Dentro dos limites do presente estudo, a cobertura da janela lateral do seio maxilar com duas membranas absorvíveis diferentes demonstrou resultados semelhantes de formação de osso vital, demonstrando a eficácia do L-PRF quando usado como barreira biológica.

Costa *et al.* (2014) realizaram uma análise clínica e tomográfica retrospectiva do LSM (acesso lateral), em áreas com remanescente alveolar menor que 7 mm de altura, realizando preenchimento do SM apenas com L-PRF e instalação simultânea dos implantes. Foram realizados 24 levantamentos de seio maxilar em 20 pacientes. Para cada região, foi realizada tomografia volumétrica computadorizada pré-operatória, e com seis meses após a cirurgia, visando avaliar a altura do osso alveolar residual e o ganho ósseo final ao redor dos implantes. Um total de 32 implantes (22 Intra-Lock Ossean e 10 Neodent Neoporos) foi avaliado. Todos os implantes foram colocados em um osso residual entre 1,22 mm e 6,62 mm (média: 3,96 e desvio-padrão: 1,66).

O ganho ósseo final variou de 3,59 a 9,7mm (média de 6,67 mm  $\pm$  1,88 mm). Após avaliação radiográfica e clínica, nenhum implante foi considerado perdido e todos receberam função. A técnica promoveu um ganho ósseo significativo e excelente índice de sucesso dos implantes após o acompanhamento radiográfico e clínico mínimo de seis meses. Como vantagens de utilizar esta técnica, podemos citar a utilização de um

biomaterial autólogo, protocolo simples de ser utilizado, maior proteção à membrana sinusal e redução dos custos com biomateriais.

Ali *et al.* (2014) realizaram uma revisão sistemática da literatura com objetivo de avaliar a eficácia do L-PRF em cirurgias de LSM utilizando a abordagem lateral. Os estudos revelaram que o L-PRF quando utilizado como único material de preenchimento em cirurgia de LSM com colocação simultânea do implante demonstrou resultados promissores. O concentrado pareceu também acelerar a maturação do enxerto ósseo alógeno liofilizado (FDBA). Por outro lado, não teve nenhum efeito sobre a maturação de bovino desproteínizado (Bio-Oss). O L-PRF representa um método fácil e bem sucedido para cobrir a membrana sinusal ou janela da osteotomia lateral.

## 2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALI S, BAKRY SA, ABD-ELHAKAM H. Platelet rich fibrin in maxillary sinus augmentation: A systematic review. *J Oral Implantol* 2014.
2. ARAÚJO MG, LINDHE J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2005, 32: 212-8.
3. 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.
4. CHEN TW. et al. Implant placement immediately after the lateral approach of the trap door window procedure to create a maxillary sinus lift without bone grafting: a 2 – years retrospective evaluation of 47 implants in 33 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65(11): 2324-2328.
5. CHOUKROUN JMD. 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* 2006a, 101(3): 56-60.
6. CHOUKROUN JMD. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluation of PRF effect on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006b, 101(3): 299-303.
7. COSTA ALCC, NETO ASR, NEVES DM, SILVA FGO, SIMÃO GML. Levantamento de seio maxilar com instalação simultânea de implante utilizando fibrina rica em plaquetas e leucócitos como único biomaterial: avaliação tomográfica do ganho ósseo após seis meses. *Implant News* 2014, 11 (2): 213-22.
8. DISS A. et al. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008, 105(5): 572-579.
9. EHRENFEST DDM. et al. Plateletrich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts an evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006a, 101: 37-44.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. EHRENFEST DDM. et al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2012b, 12: 1137-1131.
14. GASSLING V. Comparison of two different absorbable membranes for the coverage of lateral osteotomy sites in maxillary sinus augmentation: a preliminary study. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2013, 41:76-82.
15. GUYTON AC, HALL JE. *Tratado de Fisiologia Médica. Física do sangue, fluxo sanguíneo e pressão*. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
16. HUPP JR, ELLIS E, TUCKER MR. *Reparação das feridas. Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea*. Rio de Janeiro: Elsevier. 2011.
17. KIM BJ. et al. A comparative study of the effectiveness of sinus bone grafting with recombinant human bone morphogenetic protein 2-coated tricalcium phosphate and platelet-rich fibrin-mixed tricalcium phosphate in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 2012, 113(5): 584-592.
18. MAZOR Z. et al. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol* 2009, 80(12): 2053-2064.
19. MISCH CE. *Implantes dentais contemporâneos. Considerações Fundamentais Sobre Enxerto Ósseo e Materiais para Enxerto Ósseo*. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.



20. SILVERTHORN DU. *Fisiologia Humana: uma abordagem integrada*. Sangue. 5. ed. São Paulo: Artmed, 2010.
21. SIMONPIERI A, CHOUKROUN JMD, DEL CORSO M, SAMMARTINO G, EHRENFEST DDM. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant dentistry* 2011, 20(1): 2-12.
22. SUNITHA RV, MUNIRATHNAM NE. Platelet-rich fibrin: Evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian Journal of Dental Research* 2008, 19 (1): 42-46.
23. SUMMERS, R.B. A new concept en maxillary implant sugery: the osteotome technique. *Compend Contin Educ Dent* 1994, 15(2): 152-60.
24. 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, 10: 872-880.
25. TATUN HJR. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am* 1986, 30: 207- 29.
26. 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.
27. VAN DEN BERGH JP, TEN BRUGGENKATE CM, KREKELER G, TUINZING DB. Anatomical aspects of sinus floor elevation. *Clin Oral Impl Res* 2000, 11: 256-265.
28. ZHANG Y et al. 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. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2012, 40: 321-328.
29. WOO I, LEE BT. Maxillary sinus floor elevation: review of anatomy and two techniques. *Implant Dent* 2004, 13(1): 28-32.
30. 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.

## **UTILIZAÇÃO DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS E LEUCÓCITOS (L-PRF) EM CIRURGIA DE LEVANTAMENTO DE SEIO MAXILAR.**

**Use of leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) in surgery of maxillary sinus lifting.**

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia – Curso de especialização em Implantodontia – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como parte dos requisitos para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Vinicius Gama Correia\*

Daniela Castilio\*\*

\* Aluno do programa de Pós-Graduação em Odontologia – Especialização em Implantodontia – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

\*\* Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Vinicius Gama Correia

E-mail: [viniciusgama\\_c@hotmail.com](mailto:viniciusgama_c@hotmail.com)

Endereço: Avenida Beira Mar, Número 2135, Casa 09, Bairro Praia de Itacimirim, Porto Seguro/BA.

**Utilização da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) em cirurgia de levantamento de seio maxilar.**

**Use of leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) in surgery of maxillary sinus lifting.**

## **RESUMO**

Este trabalho tem o objetivo de promover uma revisão da literatura do conceito, fisiologia e protocolo padrão da Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF), como também sua aplicação clínica em cirurgias de levantamento seio maxilar de pelas técnicas de acesso lateral (Cadwel-Lucc) e levantamento atraumático com osteótomos de Summers. O L-PRF é um biomaterial autólogo utilizado para a cicatrização, que incorpora em uma matriz de fibrina, leucócitos, plaquetas e fatores de crescimento, colhidos a partir de uma simples amostra de sangue. A eficiência do material autólogo reside na liberação localizada e contínua de uma vasta gama de fatores de crescimento, acelerando o processo de reparo tecidual. Os estudos demonstraram que a utilização deste material em cirurgias de levantamento de seio maxilar apresentou-se como um método fácil e bem sucedido de acelerar e guiar a regeneração óssea, além de funcionar como ótima barreira para proteção da membrana sinusal.

Palavras-chave: Implantes Dentários, Regeneração Óssea, Enxerto.

## 1. INTRODUÇÃO

A atrofia maxilar é uma condição clínica cada vez mais comum na prática odontológica e sua resolução requer procedimentos específicos para cada paciente. As causas que levam à atrofia focal ou generalizada do tecido ósseo apresentam vários fatores, sendo que o edentulismo desempenha um papel fundamental (TATULLO *et al.*, 2012).

Após a perda dentária, inicialmente, o osso alveolar é reabsorvido por atividade osteoclástica, apresentando diminuição da espessura do rebordo por meio de reabsorção da tábua óssea vestibular e posteriormente em altura, com diferentes padrões nas regiões de maxila e mandíbula (ARAÚJO & LINDHE, 2005). A taxa de reabsorção óssea é elevada no primeiro ano. Nos anos seguintes, há uma diminuição dessa taxa de reabsorção, mas o processo de perda é contínuo no osso residual. De forma geral, cerca de 40% a 60% do volume inicial é perdido nos três primeiros anos após a extração dentária, dificultando ou até mesmo impossibilitando a reabilitação da área por meio de implantes osseointegrados sem que se realizem procedimentos cirúrgicos visando ganho em volume de tecido (MISCH, 2008).

A maxila posterior edêndula, no entanto, apresenta-se como um grande desafio para a implantodontia. A dificuldade mais evidente encontra-se no estado anatômico que é caracterizado por uma qualidade óssea desfavorável e insuficiente volume ósseo resultantes da pneumatização do seio maxilar (SM) e da reabsorção da crista alveolar. (CHEN *et al.*, 2007). Para satisfazer os objetivos da implantodontia, frequentemente na região maxilar posterior há necessidade de realizarmos cirurgia de levantamento de seio maxilar (LSM), seja pela técnica de Acesso Lateral (Cadwel-Lucc) ou Levantamento Atraumático com Osteótomos de Summers (WOO & LEE, 2004).

Além de uma boa execução do procedimento de LSM, a escolha do material de enxertia é de fundamental importância para o sucesso do tratamento, devendo cumprir critérios de biocompatibilidade, favorável resposta tecidual e biomecânica, como também capacidade de substituir as funções de síntese/remodelação óssea, essencial para um adequado volume e funcionalidade do tecido ósseo (CHEN *et al.* 2007). Sendo assim a busca por um material de enxertia ideal, com maior previsibilidade de resposta tecidual, bem como volume ósseo regenerado, continua motivando avanços importantes na bioengenharia e biotecnologia (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008).

Avanços da engenharia tecidual vêm sendo explorados nas cirurgias pré-implantares através da aplicação de fatores biológicos, como fatores de crescimento derivados de plaquetas, visando uma maior otimização dos princípios biológicos e previsibilidade da resposta tecidual (SIMONPIERI *et al.*, 2011).

A partir da segunda metade do ano de 1990, a atenção da Cirurgia Oral foi atraída por uma série de artigos científicos que alegaram que fatores de crescimento derivado das plaquetas poderiam ser válidos não somente para a hemostasia, mas também para a melhoria da resposta tecidual a enxertos ósseos (EHRENFEST *et al.*, 2006a). A maioria destes produtos foi classificada como Plasma Rico em Plaquetas (PRP), o que não permite distinção entre os diferentes tipos de concentrados (EHRENFEST *et al.*, 2012b).

No ano de 2000, um concentrado de plaquetas chamado Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF) foi testado pela primeira vez na França, por Choukroun e colaboradores (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008). Tem sido referido como um concentrado plaquetário de segunda geração porque é produzido sem qualquer anticoagulante ou agente gelificante, diferente do tradicional PRP (CHOUKROUN *et al.*, 2006a).

O L-PRF é um material de enxertia autólogo que acelera a cicatrização fisiológica, e quando associado a enxertos ósseos acelera o processo de regeneração óssea (WU *et al.* 2012). É um concentrado capaz de regular a inflamação e estimular o processo imunológico de quimiotaxia (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008). Devido a sua consistência gelatinosa, favorece a estabilidade do coágulo e do material de enxertia (TOFFLER *et al.*, 2010).

Assim sendo, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura do conceito, fisiologia e protocolo padrão do L-PRF, como também sua aplicação clínica em cirurgias de LSM pelas técnicas de Acesso Lateral (Cadwel-Lucc) e Levantamento Atraumático com Osteótomos de Summers.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

A atrofia maxilar é uma condição clínica cada vez mais comum na prática odontológica e sua resolução requer procedimentos específicos para cada paciente (TATULLO *et al.*, 2012). A reabsorção do processo alveolar é decorrente de vários fatores, tais como, doença periodontal, fratura radicular, traumatismo, parafunção, terapia ortodôntica, má adaptação protética, apicetomia, extrusão dentária e principalmente a exodontia. Após a perda do elemento dentário ocorre uma diminuição do processo alveolar tanto em altura como em espessura, e essa taxa de reabsorção óssea é elevada no primeiro ano. Nos anos seguintes, há uma diminuição dessa taxa de reabsorção, mas o processo de perda é contínuo no osso residual (MISH, 2008).

Fatores sistêmicos como, idade, sexo, desequilíbrio hormonal, metabolismo e inflamação também podem influenciar no processo de reabsorção alveolar (MISCH, 2008). Na região maxilar anterior, o osso alveolar é rapidamente reanatomizado após a perda dos dentes naturais, mesmo na presença de um alvéolo intacto após a exodontia (ARAÚJO & LINDHE, 2005). Há 25% de diminuição de volume durante o primeiro ano e 40% a 60% de redução dentro dos primeiros três anos após a perda do dente (MISCH, 2008).

Na região maxilar posterior, a taxa inicial de perda óssea é frequentemente maior do que nas regiões anteriores (MISCH, 2008). Tal condição anatômica é exacerbada pelo processo de expansão inferior do SM (CHEN *et al.*, 2007). A ausência dos dentes superiores posteriores leva à atividade osteoclástica na membrana sinusal, causando pneumatização do SM por reabsorção óssea em poucos meses, dificultando ou impedindo a instalação de implantes dentais (TATUN, 1986). A correção das deficiências de altura do tecido ósseo na região posterior da maxila pode ser realizada por meio da técnica de LSM (TATUN, 1986; SUMMERS, 1994).

O SM é a mais ampla das cavidades panasais e ocupa todo o corpo do maxilar sendo o único presente e identificado radiograficamente ao nascimento (DISS *et al.*, 2008). O crescimento vertical do SM está condicionado pela erupção dos dentes, enquanto que no sentido ântero-posterior é dependente do desenvolvimento da tuberosidade da maxila. Pode torna-se coincidente com a crista óssea residual após a perda dental. Geralmente por volta dos 18 anos de idade alcança forma e tamanho definitivos (VAN DEN BERGH *et al.*, 2000).

O SM é revestido internamente por uma membrana de tecido conjuntivo fino, denominada membrana sinusal, por onde passam nervos, vasos sanguíneos, linfáticos e arteríolas. Esta membrana produz muco que é drenado em direção ao óstio pela ação ciliar do epitélio. A membrana sinusal pode ser considerada a principal estrutura anatômica para o procedimento de LSM, não ultrapassando normalmente 1 mm de espessura (VAN DEN BERGH *et al.*, 2000). O periósteo dessa membrana apresenta-se com uma quantidade reduzida de osteoblastos, responsável talvez pela ampliação do SM após perdas dentárias (CHEN *et al.*, 2007).

O procedimento de LSM veio a ser desenvolvido devido à necessidade de reabilitação da maxila com implantes dentários. A técnica foi inicialmente descrita por Tatum em 1986 e posteriormente revista pelo mesmo grupo de pesquisadores em 1992 e 1993. Boyle e James em 1980 introduziram o uso de osso medular autógeno proveniente da crista ilíaca como material para enxerto. O procedimento foi aperfeiçoado por Summers em 1994 (WOO & LEE, 2004).

O que define a técnica a ser utilizada são a quantidade e a qualidade de osso alveolar remanescente, dispondo-se de duas técnicas cirúrgicas distintas: Acesso Lateral (Cadwel-Lucc) ou Levantamento Atraumático com Osteótomos de Summers (WOO & LEE, 2004).

O procedimento de acesso lateral (Cadwel-Luc) visa aumentar a altura do seio maxilar, colocando enxerto no assoalho abaixo da membrana do SM. Este procedimento é indicado em casos de osso remanescente com menos de 5 milímetros e mais de 2 milímetros de altura óssea subsinusal. A técnica consiste em realizar um retalho mucoperiosteal na crista alveolar para exposição da parede óssea lateral da maxila. Em seguida faz-se osteotomia circular com brocas diamantadas de corte e remove-se a janela óssea. A membrana sinusal é descolada cuidadosamente do assoalho sinusal e o material de enxertia é inserido no seio maxilar. Posteriormente o retalho é suturado. O uso desta técnica permite um ganho ósseo vertical entre 5 e 12 milímetros (TATUM, 1986).

O levantamento atraumático preconiza a utilização de osteótomos (instrumentos de formato cilíndrico com a extremidade côncava) que irão deslocar o osso alveolar para dentro da cavidade sinusal, elevando o assoalho, o periósteo e a membrana sinusal com o mínimo de trauma e sem que ocorra a perfuração da membrana, uma vez que não

há contato direto entre esta e os osteótomos. Esta técnica tem sua indicação em locais onde o remanescente ósseo apresenta altura mínima entre 5 a 6 milímetros. O procedimento somente é possível devido à baixa densidade óssea desta região, fator que possibilita o ganho ósseo de até 4 milímetros de altura (SUMMERS, 1994).

Estes dois procedimentos podem ocorrer em 1 ou 2 estágios operatórios. Para que o implante possa ser instalado simultaneamente ao enxerto ósseo, é necessária uma altura mínima de osso alveolar remanescente de 5 a 10 milímetros sob o SM e uma largura mínima de 4 milímetros, para permitir a estabilização primária do implante. A colocação do implante em um segundo ato operatório, posteriormente ao procedimento de enxertia, é indicado quando a altura do rebordo residual for menor que 6 milímetros e, sua largura menor que 4 milímetros, necessitando aguardar um período de seis meses para a instalação do implante (WOO & LEE, 2004).

Além de uma boa execução do procedimento de LSM, a escolha do material de enxertia é de fundamental importância para o sucesso do tratamento (CHEN *et al.*, 2007). Segundo Van Den Bergh *et al.* (2000), o enxerto autógeno é considerado o padrão ouro dos materiais. O material contém células osteogênicas viáveis com potencial para formar ou estimular a formação de novo osso. Ele libera fatores de crescimento, como as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), funcionando com um excelente indutor para a regeneração óssea. O enxerto é totalmente substituído por osso do sítio receptor e não induz reação imunológica.

Apesar das excelentes propriedades do osso autógeno, a necessidade de outra área doadora e a dificuldade para se conseguir material em quantidade suficiente, aumentaram o interesse pela procura de substitutos ósseos seguros para uso clínico (VAN DEN BERGH *et al.*, 2000).

O LSM aliado à enxertia óssea revelou-se um procedimento importante na reabilitação cirúrgica da maxila posterior atrofica devido à simplicidade da técnica e os bons resultados obtidos. Infelizmente, os resultados diferem de paciente para paciente, mesmo quando expostos as mesmas forças oclusais, as condições anatômicas locais e problemas de ordem sistêmica (WOO & LE, 2004).

Entretanto, o material de enxertia deve cumprir critérios de biocompatibilidade, apresentar favorável resposta tecidual e biomecânica, como também capacidade de



substituir as funções de síntese/remodelação óssea, essencial para um adequado volume e funcionalidade do tecido ósseo (CHEN *et al.*, 2007).

Avanços da engenharia tecidual vêm sendo explorados nas reconstruções ósseas maxilares através da aplicação de fatores biológicos, como fatores de crescimento derivados de plaquetas, visando uma maior otimização destes princípios biológicos e previsibilidade da resposta tecidual (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008).

A expressão “engenharia tecidual” surgiu, originalmente, relacionada com a construção laboratorial de dispositivos que continham células e mediadores químicos dispostos numa matriz biológica ou sintética, que podia ser utilizada em pacientes com o intuito de facilitar a regeneração de determinados tecidos. Geralmente, combina três elementos fundamentais: matriz (estruturas tridimensionais que servem de suporte ao crescimento celular), moléculas de sinalização (como os fatores de crescimento) e células (osteoblastos, fibroblastos, ou outras populações adequadas à regeneração tecidual) (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008).

Para entendermos o surgimento dos concentrados plaquetários, devemos compreender a evolução da utilização dos materiais autólogos derivados do sangue, desde as colas de fibrina até os concentrados de plaquetas. As colas de fibrina foram descritas em 1970 e resultam da polimerização do fibrinogênio com adição de trombina e cálcio. Porém, devido à baixa concentração de fibrinogênio no plasma, a qualidade e estabilidade das colas de fibrina eram reduzidas. Estes adesivos apresentam um mecanismo biológico natural, que consiste na polimerização da fibrina durante a hemostasia, amplificado de forma artificial (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008).

Embora o uso de adesivos de fibrina esteja bem documentado nos últimos trinta anos, a sua utilização mantém-se controversa (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008). Isto se deve à complexidade dos protocolos para a sua produção, no caso de adesivos autólogos, e ao risco de infecção cruzada nos adesivos comercializados de origem alogênica. Estes biomateriais foram alvo de críticas pelo fato de serem produtos derivados do sangue, apresentando riscos de biossegurança, na sua aplicação (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

A utilização dos materiais autólogos sanguíneos recebeu um novo impulso com o desenvolvimento de um novo conceito: o uso de concentrados de plaquetas, baseados

no recurso de fatores de crescimento (FC) presentes nas células (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

FC são polipeptídios específicos presentes no plasma, que regulam a proliferação e diferenciação celular, gerando uma regeneração tecidual. As plaquetas liberam pelo menos sete FC que atuam na fase inicial da cicatrização. Os principais fatores de crescimento derivados das plaquetas são: Fator de Crescimento Transformador  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ), Fator de Crescimento Fibroblástico Básico (bFGF), Fator de Crescimento Derivado da Plaqueta (PDGF), Fator de Crescimento Epitelial (EGF) e Fator de Crescimento Semelhante a Insulina (IGF) (BIELECKI & EHRENFEST, 2012).

Os FC obtidos das plaquetas, para além da sua ação nos tecidos, interagem com outros mediadores químicos, resultando na ativação da expressão genética e na produção de proteínas que favorecem a atividade celular (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008).

Os concentrados plaquetários tradicionais são utilizados para prevenção e tratamento de hemorragias, originalmente usados na medicina, especificamente, em hematologia, na prevenção e no tratamento de hemorragias, devido à trombopenias de origem central (EHRENFEST *et al.*, 2006a; SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008).

A partir da segunda metade do ano de 1990, a atenção da cirurgia oral foi atraída por uma série de artigos científicos que alegaram que FC derivado das plaquetas poderiam ser válidos não somente para a hemostasia, mas também para a melhoria da resposta tecidual a enxertos ósseos (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

O conceito original destas preparações autólogas foi concentrar as plaquetas e os FC numa solução de plasma, e torná-los num gel de fibrina a utilizar no local cirúrgico a fim de melhorar o processo cicatricial (BIELECKI & EHRENFEST, 2012). O PRP é resultante da centrifugação do sangue do próprio paciente e contém os fatores de crescimento que influenciam na cicatrização, apresentando um papel importante nos mecanismos de reparo tecidual. Geralmente, o PRP é usado sob a forma de gel, que é conseguido pela mistura de PRP (resultante da centrifugação de sangue, integralmente, autólogo) com trombina e cloreto de cálcio (EHRENFEST *et al.*, 2012b).

Em geral, os protocolos de PRP disponíveis têm pontos em comum, como a necessidade de recolher uma amostra de sangue com anticoagulante imediatamente

antes ou durante a cirurgia, e ser centrifugada em seguida. Os protocolos descritos usam, geralmente, uma dupla centrifugação para aumentar a concentração de plaquetas recolhidas. A primeira centrifugação divide o sangue em três camadas distintas. A segunda centrifugação é mais longa e mais veloz, obtendo-se, novamente, três camadas distintas (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

Infelizmente, os primeiros resultados envolvendo o PRP indicam que os seus efeitos clínicos estão muito próximos aos observados com colas de fibrina convencionais. O potencial efeito dos FC plaquetários presentes no PRP, que são maciçamente liberados durante a ativação plaquetária e a coagulação da fibrina, parecem ser extremamente limitados no tempo. Apesar do gel de fibrina ser um suporte perfeito para a ação destes mediadores químicos, eles são liberados muito rapidamente, dificultando sua cuidadosa adesão no interior da matriz de fibrina durante a polimerização (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

Riscos fisiológicos foram associados ao uso do PRP. Dado que, a trombina utilizada (geralmente de origem bovina) poderia estar associada ao desenvolvimento de anticorpos tanto de anti-trombina como dos anti-fatores V e XI, resultando em risco de alterações na coagulação (SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008). Existe ainda a possibilidade de uma reação imunitária de corpo estranho devido à presença do fator V, na trombina utilizada (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

Embora o uso de colas de fibrina e PRP seja bem documentado, eles têm as suas próprias limitações. Dessa forma, aumenta-se a busca por um material que efetivamente atue no processo cicatricial, otimizando os princípios biológicos e a previsibilidade da resposta tecidual (BIELECKI & EHRENFEST, 2012).

Ultrapassando as restrições relacionadas com a reimplantação de produtos derivados do sangue, uma nova família de concentrado de plaquetas, que não é nem uma cola de fibrina nem um concentrado de plaquetas clássico, foi desenvolvida na França (ALI *et al.*, 2014). Segundo Souza *et al.* (2014), O L-PRF é um biomaterial autólogo utilizado para a cicatrização, que incorpora em uma matriz de fibrina, leucócitos, plaquetas e FC, colhidos a partir de um de uma simples amostra de sangue. Foi desenvolvido por Choukroun.

No campo dos concentrados plaquetários para utilização cirúrgica, a maioria dos produtos foram denominados PRP. Infelizmente, este termo é muito geral e incompleto,

levando a muitas confusões no banco de dados científico. Ehrenfest *et al.* (2012b) propuseram um sistema preciso e simples para a terminologia dos concentrados de plaquetas.

A classificação dos diferentes concentrados de fibrina divide-se em quatro categorias, dependendo do seu conteúdo em leucócitos e fibrina: Plasma Rico em Plaquetas Puro (P-PRP), como separador celular PRP, Vivostat, PRGF de Anitua ou Nahita PRP, O P-PRP refere-se à forma inativa líquida deste produto, sendo a sua versão ativada, respectivamente chamado P-PRP gel; Plasma Rico em Plaquetas e Leucócitos (L-PRP), como o Friandent, Ace, Curasan, Regen, Plateltex, SmartPREP, PCCS, Magellan, Angel ou GPS PRP, sendo sua forma ativa denominada L-PRP gel; Fibrina Rica em Plaquetas Pura (P-PRF), como Fibrinet; e por fim Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF), como o PRF de Choukroun (EHRENFEST *et al.*, 2012b).

A eficiência do L-PRF reside na liberação localizada e contínua de uma vasta gama de FC, proteínas e citocinas leucocitárias, simulando os processos fisiológicos de reparo tecidual (SIMONPIERI *et al.*, 2011). As suas vantagens sobre o PRP incluem, simplicidade e baixo custo de obtenção; não requer tratamento bioquímico do sangue; não utiliza trombina bovina para conversão do fibrinogênio em fibrina; não utiliza anticoagulante; efeito favorável sobre o sistema imunológico; lenta e continuada liberação de fatores de crescimento (ALI *et al.*, 2014).

O protocolo de obtenção é muito simples e de baixo custo. A preparação do L-PRF requer uma centrífugadora adequada (PC-02, Process Ltd., Nice France) e um kit de colheita que inclui: uma seringa borboleta de calibre 24, e tubos de ensaio de 10 ml para colheita do sangue (TOFFLER *et al.*, 2010). O sangue venoso é coletado nos respectivos tubos de ensaio ausentes de anticoagulantes e centrifugado a cerca de 3000 rpm (aproximadamente 400g) por 12 minutos (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

Prossegue-se então com a remoção do L-PRF do tubo de ensaio, e os glóbulos vermelhos são raspados e descartados. Pode ser usado diretamente como um coágulo ou como uma membrana após comprimido. Esta compressão é realizada na caixa estéril do L-PRF, sendo este colocado na grelha da caixa e coberto com a capa e uma compressa por 1 minuto para que libere lentamente o exsudato nele contido (TOFFLER *et al.*, 2010). No entanto, uma alternativa para a obtenção de uma membrana L-PRF é

pressionar o coágulo entre duas gazes espremendo assim os fluidos do coágulo de fibrina (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

A caixa do material foi feita para produzir membranas de espessuras padronizadas, que permanecem hidratadas por muitas horas, e para recuperar o exsudato espremido da matriz de fibrina que é rico em proteínas e fibronectinas. O exsudato recolhido no fundo da caixa pode ser usado para hidratar materiais de enxertos, lavar o local cirúrgico e armazenar enxertos autólogos (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

O coágulo de L-PRF pode também ser colocado no interior do cilindro da caixa e lentamente ser comprimido com o pistão, que resulta em pequenos e grossos discos que medem 1 cm de diâmetro. Estes são úteis para a proteção de alvéolos pós-extração (TOFFLER *et al.*, 2010).

O sucesso desta técnica depende da rapidez da colheita do sangue e transferência desta para a centrifugadora. Sem anticoagulante a amostra de sangue começa a coagular imediatamente após o contato com o vidro do tubo de ensaio, e são precisos poucos minutos de centrifugação para concentrar o fibrinogênio no meio e no topo do tubo. A rapidez do processo é o único meio de obter um L-PRF utilizável, dado que se demorar muito tempo, erros ocorrerão, e a fibrina irá polimerizar em direções difusas no tubo e somente um pequeno coágulo sem consistência será obtido (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

A fisiologia do L-PRF está no fato de que plaquetas, leucócitos, FC e citocinas leucocitárias desempenham um papel fundamental na biologia do concentrado. Angiogênese, resposta imune e cobertura epitelial são os principais fatores envolvidos no processo de cura e maturação tecidual, e o L-PRF é capaz de simultaneamente apoiar o desenvolvimento destes três fenômenos (CHOUKROUN *et al.*, 2006a).

A angiogênese consiste na formação de novos vasos sanguíneos no interior da ferida e requer uma matriz extracelular que permita a migração, divisão e mudança do fenótipo de células endoteliais. Foi demonstrado que a matriz de fibrina leva diretamente à angiogênese (EHRENFEST *et al.*, 2006b). A propriedade angiogênica da matriz de fibrina é estabelecida pela estrutura do gel de fibrina e pela ação simultânea de FC presos nas malhas. Além disso, os principais fatores solúveis da angiogênese, tais como Fator de Crescimento Derivado da Plaqueta (PDGF), Fator de Crescimento

Semelhante à Insulina (IGF) e Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) são incluídos no gel de fibrina. (CHOUKROUN *et al.*, 2006a).

Um estudo realizado por Bielecki; Hehrenfest em (2012) pode concluir que as membranas de L-PRF libertam lentamente TGF- $\beta$ , PDGFs, IGF, VEGF e trombospondina-1 (TSP-1) por pelo menos, sete dias. A incorporação intrínseca desses mediadores dentro das malhas de fibrina permite a sua libertação progressiva ao longo do tempo (7-11 dias), tal como a rede de fibrina se desintegra.

A polimerização lenta e progressiva do L-PRF leva ao aumento da incorporação destes mediadores químicos nas malhas de fibrina. Esta configuração implica num aumento no tempo de vida destes mediadores, pois eles irão ser liberados e usados somente no momento da remodelação da matriz inicial cicatricial, causando um efeito em longo prazo (BIELECKI & EHRENFEST, 2012). Entretanto, não só a quantidade de FC é determinante para a qualidade desse gel, mas também a forma nas quais as mesmas estão incorporadas na matriz de fibrina, representando um fator determinante na sua estrutura (EHRENFEST *et al.*, 2012a).

Wu *et al.* (2012) conduziram um estudo para determinar os efeitos do L-PRF na adesão celular, proliferação, proteína quinase B (PKB), proteína de choque térmico 47 e expressão lisiloxidase em osteoblastos humanos. Concluindo que o concentrado autólogo foi capaz de aumentar a fixação dos osteoblastos, a proliferação e, simultaneamente, regular a produção de proteínas relacionadas com o colagénio, as quais promovem efetivamente a regeneração óssea.

Destaca-se também na membrana de L-PRF um aumento das secreções das citocinas leucocitárias IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-4, TNF- $\alpha$ , IL-4 e VEGF. Isto denota que o processo de ativação lenta de sangue do concentrado pode induzir e aumentar a desgranulação leucocitária. Sendo assim, o L-PRF apresenta propriedades quimiotáticas, e sua eficácia em prevenir e combater infecções é bastante significativo. (EHRENFEST *et al.*, 2006a).

Embora as plaquetas e leucócitos tenham um papel importante na biologia deste biomaterial, a matriz de fibrina suportando-as constitui o elemento determinante responsável pelo verdadeiro poder terapêutico do L-PRF. Citocinas leucocitárias e FC são rapidamente usadas e destruídas num local em cicatrização. A sinergia entre esses

mediadores químicos e a matriz de fibrina que a suporta tem mais importância do que qualquer outro parâmetro (CHOUKROUN *et al.*, 2006c).

Choukron *et al.* (2006b), avaliaram o potencial do L-PRF em combinação com enxerto ósseo alógeno liofilizado (FDBA) na melhoria da regeneração óssea em cirurgias de LSM através do Acesso Lateral (Cadwel-Lucc). O estudo envolveu 9 pacientes, sendo realizadas 9 cirurgias de LSM. Em 6 SMs foram utilizados como material de enxertia partículas de FDBA associado ao L-PRF (Grupo Teste) e 3 SMs recebendo FDBA isolado (Grupo Controle). Ao fim de quatro meses, a maturação histológica do grupo teste pareceu idêntica ao do grupo controle após um período de oito meses, com as quantidades de osso recém- formando equivalentes entre os dois protocolos, revelando que a utilização de L-PRF em combinação com FDBA para procedimento de LSM acelerou o processo de regeneração óssea.

Diss *et al.* (2008) afirmaram através de estudo que a membrana de L-PRF quando utilizado como material de enxertia em cirurgia de Levantamento Atraumático de SM com Osteótomos de Summers levou a um ganho ósseo significativo. A pesquisa envolveu 20 pacientes e foram instalados 35 implantes (comprimentos de 8, 9, 11 e 13 mm) simultaneamente à execução da técnica. Pelo menos três membranas de L-PRF foram colocadas por implante. Apesar de um limitado rebordo ósseo residual pré-operatório (média de 6,5 mm de altura), em um período de cura de 2-3 meses verificou-se ser suficiente para os implantes resistirem a um torque de 25 N. Em 1 ano, a formação de uma nova estrutura óssea reconhecível que delimita o assoalho do seio foi identificada radiologicamente.

Marzor *et al.* (2009) estudaram a capacidade do L-PRF em estimular a formação óssea quando utilizado como único material de preenchimento em cirurgias de LSM pelo acesso lateral. Eles realizaram uma série de casos com 20 pacientes. Foram feitas 25 cirurgias com preenchimento da cavidade sinusal somente com membranas de L-PRF e imediata colocação dos implantes. Colocaram 41 implantes de três sistemas diferentes, com designs de parafuso diferentes (BIOMET3i NanoTite, MIS Sete, Intra-Lock Ossean). Nenhum implante foi perdido, resultando numa taxa de sucesso de 100%, após 6 meses. Concluiu-se que o L-PRF foi capaz de formar um elevado volume de osso natural na cavidade sinusal, otimizando o coágulo sanguíneo. A utilização de uma membrana de L-PRF sobre a membrana sinusal é uma proteção mecânica e biológica muito simples que pode ser usada na prática diária. Poderia até ser um

elemento chave para o sucesso quando perfurações imprevisíveis da membrana ocorressem, podendo ser facilmente corrigidas.

Toffer *et al.* (2010) obtiveram uma resposta bastante satisfatória em seu estudo, demonstrando resultados favoráveis do L-PRF no reparo ósseo quando utilizado como material de preenchimento em cirurgias de LSM com osteótomos de Summers. Eles realizaram 138 cirurgias envolvendo 110 pacientes sendo instalados simultaneamente 138 implantes de 6 sistemas diferentes (Neoss, Straumann, Biomet 3i, Keystone, Astra Tech, Nobel Biocare). O concentrado plaquetário levou à diminuição do tempo de reparo ósseo, encurtando o tempo de tratamento. Salientaram também que oferece proteção para a membrana sinusal durante a utilização dos osteótomos, e em caso de perfuração, a matriz de fibrina pode auxiliar no reparo.

Simonpieri *et al.* (2011) demonstraram em seu estudo que o L-PRF parece ser uma opção cirúrgica confiável para promover a regeneração óssea natural, quando utilizado como único material de enxertia em cirurgia de LSM pelo acesso lateral. Realizaram 23 cirurgias em 20 pacientes com colocação imediata de 52 implantes (Astra Tech, Intra-Lock Ossean). Após o acesso ao SM, duas membranas de L-PRF foram utilizadas para cobrir a membrana sinusal e após serem colocados os implantes a cavidade foi totalmente preenchida com o concentrado. Finalmente uma membrana de L-PRF foi utilizada para cobrir a janela de acesso lateral. Após o procedimento cirúrgico, a cicatrização foi normal para todos os pacientes e depois de seis meses de pós-operatório todos os implantes apresentavam-se clinicamente estáveis durante o torque do pilar. Os pacientes foram acompanhados por um período máximo de seis anos. Foram realizados exames radiográficos para o controle. Nenhum implante foi perdido nesse período e o ganho ósseo foi substancial em todos os casos.

Kim *et al.* (2012) realizaram um estudo laboratorial em coelhos para avaliar histologicamente o potencial da utilização do L-PRF e proteína óssea morfogenética tipo 2 (BMP-2) associado a fosfato tricálcio (TCP) na melhoria da regeneração óssea em cirurgias de LSM (acesso lateral). Na avaliação histológica tanto o L-PRF quanto o BMP-2 associados ao TCP demonstraram uma rápida formação, remodelação e calcificação óssea, já na primeira semana, sem diferenças estatísticas entre os dois. Demonstrando que estas matérias representam um promissor avanço na aplicação clínica em cirurgias maxilo-faciais de LSM.



Segundo Tatullo *et al.* (2012) a utilização de L-PRF associado ao enxerto bovino (Bio-Oss) em cirurgia de LSM (acesso lateral) reduziu o tempo de reparo ósseo, em comparação com os 120-150 dias descrito na literatura, favorecendo uma regeneração óssea mais rápida. Em 106 dias, já foi possível conseguir uma boa estabilidade primária na instalação dos implantes. Estudaram 60 pacientes, realizando 72 cirurgias de LSM com posterior colocação de implantes (240 implantes foram instalados). A avaliação foi a nível celular (microscopia). Em todos os casos tratados, a cirurgia e a posterior reabilitação por implantes foram bem sucedidas.

Zhang *et al.* (2012) também avaliaram a influência do L-PRF combinado com enxerto bovino (Bio-Oss) sobre a regeneração óssea em cirurgia de LSM (Acesso lateral) após um período de 6 meses. Foram tratados 10 pacientes. Os SMs foram aleatoriamente designados para o grupo teste constituído por 6 SMs de 6 pacientes para o grupo controle, contendo 5 SMs de 5 pacientes. O grupo teste foi realizado o levantamento do seio utilizando como material de enxertia enxerto ósseo bovino associado ao L-PRF, e membranas de L-PRF sobre a janela de acesso lateral. No grupo controle foi realizado o enxerto somente com o Bio-Oss. Todas as seções foram analisadas através de microscopia, avaliando estrutura, qualidade e composição do osso neoformado. Na avaliação dos resultados verificou-se que o L-PRF em combinação com enxerto óssea bovino não apresenta vantagem nem desvantagem, quando avaliado após um período de seis meses.

Gassling *et al.*, (2013) pesquisaram o efeito biológico da membrana de L-PRF quando usada como uma barreira sobre o local da osteotomia lateral para LSM. Foram incluídos 6 pacientes no estudo e 12 SMs foram operados, tratados com técnica cirúrgica de dois estágios. Os SM foram enxertados com osso autógeno misturado a osso bovino (Bio-Oss) na proporção de 1: 1 e foram cobertos inteiramente com membrana de L-PRF ou membrana de colágeno comercial (Bio-Gide). Sempre um seio com L-PRF e o contralateral com membrana de colágeno. Após cinco meses foram inseridos 38 implantes e peças ósseas colhidas com broca trefina. A avaliação histomorfométrica demonstrou resultados semelhantes de formação de osso vital, demonstrando a eficácia do L-PRF quando usado como barreira biológica.

Costa *et al.* (2014) realizaram uma análise clínica e tomográfica retrospectiva do LSM (acesso lateral), em áreas com remanescente alveolar menor que 7 mm de altura, realizando preenchimento do SM apenas com L-PRF e instalação simultânea dos

implantes. Foram realizados 24 LSM em 20 pacientes. Um total de 32 implantes (22 Intra-Lock Ossean e 10 Neodent Neoporos) foi avaliado. Todos os implantes foram colocados em um osso residual entre 1,22 mm e 6,62 mm (média: 3,96 e desvio-padrão: 1,66). A técnica promoveu um ganho ósseo significativo e excelente índice de sucesso dos implantes após o acompanhamento radiográfico e clínico mínimo de seis meses. Como vantagens de utilizar esta técnica, podemos citar a utilização de um biomaterial autólogo, protocolo simples de ser utilizado, maior proteção à membrana sinusal e redução dos custos com biomateriais.

Ali *et al.* (2014) realizaram uma revisão sistemática da literatura com objetivo de avaliar a eficácia da L-PRF em cirurgias de LSM utilizando a abordagem lateral. Os estudos revelaram que o L-PRF quando utilizado como único material de preenchimento em cirurgia de LSM com colocação simultânea do implante demonstrou resultados promissores. O L-PRF pareceu também acelerar a maturação do FDBA. Por outro lado, não teve nenhum efeito sobre a maturação do enxerto bovino desproteínizado (Bio-Oss). Puderam concluir que este concentrado de plaquetas representa um método fácil e bem sucedido para cobrir a membrana sinusal ou janela da osteotomia lateral.

### 3. DISCUSSÃO

Conforme Misch (2008); Tatulo *et al.* (2012), a atrofia maxilar é uma condição clínica cada vez mais comum na prática odontológica e sua resolução requer procedimentos específicos para cada paciente. Para Tatun (1986); Araújo; Lindhe (2008), Misch (2008); Tatulo *et al.* (2012), a perda dentária tem um papel fundamental na reabsorção óssea. Segundo Misch (2008) a taxa de reabsorção óssea é elevada nos primeiro ano após a perda dentária, e cerca de 40% a 60 % do volume ósseo inicial é perdida ao final dos três primeiros anos.

Na região maxilar posterior, a taxa inicial de perda óssea é frequentemente maior do que nas regiões anteriores (MISCH, 2008). Woo; Lee (2004); Chen *et al.* (2007), corroboram que a maxila posterior edêndula apresenta-se como um grande desafio para a implantodontia, devido principalmente a seu estado anatômico que é caracterizado por uma qualidade óssea desfavorável e insuficiente volume ósseo, resultantes da reabsorção da crista alveolar e pneumatização do SM. Para satisfazer os objetivos da implantodontia, a correção das deficiências de altura do tecido ósseo na região posterior de maxila pode ser corrigida por meio de LSM (TATUN, 1986; SUMMERS, 1994; WOO&LEE, 2004; CHEN *et al.*, 2008).

O LSM dispõe-se de duas técnicas cirúrgicas distintas: Acesso Lateral (Cadwell-Lucc) ou Levantamento Atraumático com Osteótomos de Summers. O que define a técnica a ser utilizada são a quantidade e a qualidade de osso alveolar remanescente (WOO e LEE, 2004). Para Woo; Lee (2004); Tatullo *et al.* (2012); Souza *et al.* (2014) estas duas técnicas podem ocorrer em 1 ou 2 estágios operatórios. Para que o implante possa ser instalado simultaneamente ao enxerto ósseo, é necessária uma altura mínima de osso alveolar remanescente de 5 a 10 milímetros sob o SM e uma largura mínima de 4 milímetros, para permitir a estabilização primária do implante.

Nos estudos realizados por Tatun (1986); Summers (1994); Woo; Le (2004); Cen *et al.* (2007); Ali *et al.* (2014); Souza *et al.* (2014) demonstrou que o LSM aliado à enxertia óssea revelou-se um procedimento importante na reabilitação cirúrgica da maxila posterior atrofica devido à simplicidade da técnica e os bons resultados obtidos. De acordo com Chen *et al.* (2007) além de uma boa execução da técnica cirúrgica de LSM, a escolha do material de enxertia é de fundamental importância para o sucesso do tratamento. O material de enxertia deve cumprir critérios de biocompatibilidade,

apresentar favorável resposta tecidual e biomecânica, como também capacidade de substituir as funções de síntese/remodelação óssea, essencial para um adequado volume e funcionalidade do tecido ósseo.

Na avaliação de Choukroun *et al.* (2006a); Ehrenfest *et al.* (2006a); Sunitha; Munitha (2008), avanços da engenharia tecidual vêm sendo explorados nas reconstruções ósseas maxilares através da aplicação de fatores biológicos, como fatores de crescimento derivados de plaquetas, visando uma maior otimização destes princípios biológicos e previsibilidade da resposta tecidual.

De acordo com Ehresfest *et al.* (2006a); Sunitha; Muniratham (2008) os concentrados plaquetários tradicionais são utilizados para prevenção e tratamento de hemorragias, originalmente usados na medicina, especificamente, em hematologia, devido à trombopenias de origem central.

Choukroun *et al.* (2006a); Ehrenfest *et al.* (2006a), afirmaram que a partir da segunda metade do ano de 1990, a atenção da cirurgia oral foi atraída por uma série de artigos científicos que alegaram que FC derivado das plaquetas poderiam ser válidos não somente para a hemostasia, mas também para a melhoria da resposta tecidual a enxertos ósseos.

Infelizmente, os primeiros resultados envolvendo o PRP não foram muito satisfatórios. O potencial efeito dos FC plaquetários presentes no PRP, que são maciçamente liberados durante a ativação plaquetária e a coagulação da fibrina, parecem ser extremamente limitados no tempo (EHRENFEST *et al.*, 2006a; SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008). Para Choukroun *et al.* (2006a); Ehrenfest *et al.* (2006a); Sunitha; Munirathan (2008), riscos fisiológicos foram associados ao uso do PRP. Dado que, a trombina utilizada (geralmente de origem bovina) poderia estar associada ao desenvolvimento de anticorpos tanto de anti-trombina como dos anti-fatores V e XI, resultando em risco de alterações na coagulação. Existe ainda a possibilidade de uma reação imunitária de corpo estranho devido à presença do fator V, na trombina utilizada.

No ano de 2000, um concentrado de plaquetas chamado L-PRF foi testado pela primeira vez na França, por Choukroun e colaboradores (EHRENFEST *et al.*, 2006; SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008; EHRENFEST *et al.*, 2012a; TOFFLER *et al.*, 2010; BIELECKI & EHRENFEST, 2012). Segundo Choukroun *et al.* (2006a); Ehrenfest *et al.* (2006a) tem sido referido como um concentrado plaquetário de segunda

geração porque é produzido sem qualquer anticoagulante ou agente gelificante, diferente do tradicional PRP.

De acordo com Ehrenfest *et al.* (2006a); Tofler *et al.* (2010), o L-PRF é obtido sem qualquer anticoagulante e a ativação da coagulação das plaquetas no sangue é iniciada no momento em que ocorre o contato da amostra de sangue com as paredes do tubo de ensaio. O sucesso desta técnica consiste basicamente da colheita da amostra sanguínea e da velocidade de centrifugação.

Choukroun *et al.* (2006a); Bielecki; Ehrenfest (2012) afirmam que embora as plaquetas e leucócitos tenham um papel importante na biologia deste biomaterial, a matriz de fibrina suportando-as constitui o elemento determinante responsável pelo verdadeiro poder terapêutico do L-PRF. Os principais fatores solúveis da angiogênese, tais PDGF, IGF e VEGF são liberados pelas plaquetas incluídas no gel de fibrina (CHOUKROUN *et al.*, 2006a; EHRENFEST *et al.*, 2006b; SUNITHA & MUNIRATHNAM, 2008; BIELECKI & EHRENFEST, 2012).

Segundo Bielecki; Ehrenfest (2012); Ehrenfest *et al.* (2012a) as membranas de L-PRF libertam lentamente TGF- $\beta$ , PDGFs, IGF, VEGF e trombospondina-1 (TSP-1) por pelo menos, sete dias. Para Wu *et al.* (2012), o concentrado autólogo foi capaz de aumentar a fixação dos osteoblastos, a proliferação e, simultaneamente, regular a produção de proteínas relacionadas com o colágeno, as quais promovem efetivamente a regeneração óssea. Para Ehrenfest *et al.* (2006c) o L-PRF apresenta propriedades quimiotáticas devido a grande presença de citocinas leucocitárias em sua malha de fibrina, se mostrando bastante eficiente na prevenção de infecções.

Diss *et al.* (2008); Toffer *et al.* (2010), afirmaram que a membrana de L-PRF quando utilizada como material de enxertia em cirurgia de Levantamento Atraumático de SM com Osteótomos de Summers levou a um ganho ósseo significativo e diminuição do tempo de reparo. Salientaram também que o L-PRF oferece proteção para a membrana sinusal durante a utilização dos osteótomos, e em caso de perfuração, a matriz de fibrina pode auxiliar no reparo.

Para Marzor *et al.* (2009); Simonpieri *et al.* (2011); Ali *et al.* (2014); Costa *et al.* (2014) o L-PRF parece ser uma opção cirúrgica confiável para promover a regeneração óssea natural, quando utilizado como único material de enxertia em cirurgia de LSM pelo acesso lateral. Apresentando como vantagens, ser um biomaterial autólogo,

protocolo simples de ser utilizado, maior proteção à membrana sinusal e redução dos custos com biomateriais.

No estudo clínico realizado por Tatullo *et al.* (2012) a utilização de L-PRF associado ao enxerto bovino (Bio-Oss) em cirurgia de LSM (acesso lateral) reduziu o tempo de reparo ósseo, em comparação com os 120-150 dias descrito na literatura, favorecendo uma regeneração óssea mais rápida. Em 106 dias, já foi possível conseguir uma boa estabilidade primária na instalação dos implantes. Mas já Zhang *et al.* (2012); Ali *et al.* (2014) afirmaram que o L-PRF em combinação com enxerto óssea bovino não apresentou vantagem nem desvantagem, quando avaliado após um período de seis meses. De acordo com Gassling *et al.* (2013), o L-PRF quando utilizado como barreira biológica no mesmo tipo de procedimento demonstrou resultados bastante satisfatórios.

Para Choukron *et al.* (2006b); Ali *et al.* (2014), a utilização do L-PRF em combinação FDBA em cirurgias de LSM através do acesso lateral acelerou o processo de regeneração óssea. E segundo Kim *et al.* (2012), através de estudos laboratoriais em coelhos afirmaram que o L-PRF quando associado ao TCP demonstrou um promissor avanço na aplicação clínica em cirurgias maxilo-faciais de LSM.

#### 4. CONCLUSÃO

- A correção das deficiências de altura do tecido ósseo na região posterior da maxila pode ser realizada por meio da técnica de LSM, apresentando excelentes resultados clínicos com favoráveis ganhos ósseos.
- O L-PRF é um biomaterial autólogo utilizado para a cicatrização, que incorpora em uma matriz de fibrina autóloga, leucócitos, plaquetas, citocinas leucocitárias e FC. É considerado como um concentrado de plaquetas de segunda geração, porque é produzido de forma totalmente natural, sem a utilização de anticoagulante, trombina bovina e cloreto de cálcio.
- Embora as plaquetas e leucócitos tenham um papel importante na biologia deste biomaterial, a matriz de fibrina suportando-as constitui o elemento determinante responsável pelo verdadeiro poder terapêutico do L-PRF.
- A eficiência deste material autólogo reside na liberação localizada e contínua de uma vasta gama de FC, proteínas e citocinas leucocitárias, acelerando o processo de reparo tecidual.
- A utilização do L-PRF em cirurgias de LSM apresentou-se com um método fácil e bem sucedido de acelerar e guiar a regeneração óssea, além de funcionar como ótima barreira para proteção da membrana sinusal.
- Finalmente, são necessários mais estudos controlados para a comprovação da sua previsibilidade e difusão da sua aplicação clínica.

## 5. ABSTRACT

This work aims to promote a review of the concept of literature, physiology and standard protocol leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF), as well as its clinical application in maxillary sinus lifting surgery of the side access techniques (Cadwel - Lucc) and atraumatic removal with Summers osteotomes. L-PRF is a biomaterial used for autologous healing by incorporating into a fibrin matrix, leukocytes, platelets and growth factors harvested from a simple blood sample. It was developed by Choukroun. The efficiency of autologous material lies in localized and continuous release of a wide range of growth factors, accelerating the tissue repair process. Studies have shown that the use of this material in maxillary sinus lift surgery was presented as an easy method and successful to accelerate and guide bone regeneration, and function as great barrier to the sinus membrane protection.

Keywords: Dental Implants, Bone Regeneration, Graft.



## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALI S, BAKRY SA, ABD-ELHAKAM H. Platelet rich fibrin in maxillary sinus augmentation: A systematic review. *J Oral Implantol* 2014.
2. ARAÚJO MG, LINDHE J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2005, 32: 212-8.
3. 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.
4. CHEN TW. et al. Implant placement immediately after the lateral approach of the trap door window procedure to create a maxillary sinus lift without bone grafting: a 2 – years retrospective evaluation of 47 implants in 33 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65(11): 2324-2328.
5. CHOUKROUN JMD. 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* 2006a, 101(3): 56-60.
6. CHOUKROUN JMD. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluation of PRF effect on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006b, 101(3): 299-303.
7. COSTA ALCC, NETO ASR, NEVES DM, SILVA FGO, SIMÃO GML. Levantamento de seio maxilar com instalação simultânea de implante utilizando fibrina rica em plaquetas e leucócitos como único biomaterial: avaliação tomográfica do ganho ósseo após seis meses. *Implant News* 2014, 11 (2): 213-22.
8. DISS A. et al. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008, 105(5): 572-579.
9. EHRENFEST DDM. et al. Plateletrich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts an evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006a, 101: 37-44.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. EHRENFEST DDM. Et al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2012b, 12: 1137-1131.
14. GASSLING V. Comparison of two different absorbable membranes for the coverage of lateral osteotomy sites in maxillary sinus augmentation: a preliminary study. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2013, 41:76-82.
15. KIM BJ. et al. A comparative study of the effectiveness of sinus bone grafting with recombinant human bone morphogenetic protein 2-coated tricalcium phosphate and platelet-rich fibrin-mixed tricalcium phosphate in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 2012, 113(5): 584-592.
16. MAZOR Z. et al. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol* 2009, 80(12): 2053-2064.
17. MISCH CE. *Implantes dentais contemporâneos. Considerações Fundamentais Sobre Enxerto Ósseo e Materiais para Enxerto Ósseo*. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
18. SIMONPIERI A, CHOUKROUN JMD, DEL CORSO M, SAMMARTINO G, EHRENFEST DDM. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant dentistry* 2011, 20(1): 2-12.

19. SUNITHA RV, MUNIRATHNAM NE. Platelet-rich fibrin: Evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian Journal of Dental Research* 2008, 19 (1): 42-46.
20. SUMMERS, R.B. A new concept en maxillary implant sugery: the osteotome technique. *Compend Contin Educ Dent* 1994, 15(2): 152-60.
21. 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, 10: 872-880.
22. TATUN HJR. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am* 1986, 30: 207- 29.
23. 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.
24. VAN DEN BERGH JP, TEN BRUGGENKATE CM, KREKELER G, TUINZING DB. Anatomical aspects of sinus floor elevation. *Clin Oral Impl Res* 2000, 11: 256-265.
25. ZHANG Y et al. 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. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2012, 40: 321-328.
26. WOO I, LE BT. Maxillary sinus floor elevation: review of anatomy and two techniques. *Implant Dent* 2004, 13(1): 28-32.
27. 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.