



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
ODONTOLOGIA**

LARA RIBEIRO LUCENA

**EFEITOS CLÍNICOS DO USO DO L-PRF SOBRE A CICATRIZAÇÃO APÓS
EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES: REVISÃO SISTEMÁTICA**

FORTALEZA

2020

LARA RIBEIRO LUCENA

EFEITOS CLÍNICOS DO USO DO L-PRF SOBRE A CICATRIZAÇÃO APÓS
EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES: REVISÃO SISTEMÁTICA

Artigo TCC apresentado ao curso de Odontologia do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Odontologia, sob a orientação da Prof.^a Dra. Clarice Maia Soares de Alcântara Pinto.

FORTALEZA

2020

LARA RIBEIRO LUCENA

EFEITOS CLÍNICOS DO USO DO L-PRF SOBRE A CICATRIZAÇÃO APÓS
EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES: REVISÃO SISTEMÁTICA

Artigo TCC apresentado no dia 9 de dezembro de 2020 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Odontologia do Centro Universitário Fametro - UNIFAMETRO – tendo sido avaliado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Clarice Maia Soares de Alcântara Pinto
Orientadora – Centro Universitário Fametro - UNIFAMETRO

Prof. Me. Diego Felipe Silveira Esses
Membro - Centro Universitário Fametro - UNIFAMETRO

Prof. Me. Jandenilson Alves Brígido
Membro - Centro Universitário Fametro - UNIFAMETRO

Com gratidão, dedico este trabalho a Deus.
Devo a Ele tudo o que sou.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, primeiramente, por me sustentar diariamente, em meus sonhos e vitórias. Sem Ele, nada conseguiria. Aos meus pais, que me deram amor e o apoio fundamental para que eu conseguisse chegar até aqui, sem eles, nada seria possível. Ao meu irmão Artur que me ajudou durante minha pesquisa com muita paciência. À minha gatinha, que há dezenove anos tem me ensinado o verdadeiro significado do amor.

Agradeço a minha grande professora e orientadora Clarice Maia Soares de Alcântara Pinto, que com dedicação e carinho, inspirou, ensinou e guiou-me durante esses anos. Ao professor Jandenilson Alves Brígido, que sempre foi um grande exemplo de professor para mim e que ensina e educa com tanto amor e carinho. Ao professor Diego Felipe Silveira Esses, o qual sempre admirei por ser um excelente cirurgião e professor. Agradeço a todos os professores que ao longo desses anos, contribuíram para minha formação.

Aos meus amigos Mateus Nóbrega, George Nascimento e Mariane Porfírio, que sempre estão ao meu lado nos momentos mais difíceis. Agradeço meus amigos de faculdade, em especial Naiara Ferreira, Suelen Martins e Fabíola Andrade que estiveram sempre comigo durante a graduação. Ao meu amigo Sérgio Ramos que me ajudou a realizar as pesquisas do presente trabalho, sua ajuda foi fundamental para este estudo.

Agradeço minha grande amiga e dupla de faculdade Mariane Gomes, que durante esses anos me auxiliou e me proporcionou ensinamentos com dedicação e amor.

“No que diz respeito ao empenho, ao compromisso, ao esforço, à dedicação, não existe meio termo. Ou você faz bem feito ou não faz.”

-Ayrton Senna.

EFEITOS CLÍNICOS DO USO DO L-PRF SOBRE A CICATRIZAÇÃO APÓS EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES: REVISÃO SISTEMÁTICA

CLINICAL EFFECTS OF L-PRF USE ON HEALING AFTER THIRD MOLARS EXODONTICS: SYSTEMATIC REVIEW.

Lara Ribeiro Lucena¹

Clarice Maia Soares de Alcântara Pinto²

RESUMO

O presente trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura que buscou analisar os efeitos clínicos do uso do L-PRF sobre a cicatrização tecidual após a remoção de terceiros molares. A pesquisa foi realizada através do portal eletrônico Pubmed. Foram incluídos artigos na língua inglesa, publicados até outubro de 2020 que avaliassem o uso do L-PRF em estudos clínicos randomizados. A partir da busca, conforme critérios de inclusão estabelecidos, vinte e cinco artigos foram identificados. Após aplicação dos critérios de exclusão, a amostra final consistiu de nove artigos, os quais foram incluídos no presente estudo. A partir da revisão, constatou-se um total de 284 pacientes participantes das nove pesquisas, totalizando 568 terceiros molares removidos, sendo 284 pertencentes ao grupo controle e 284 ao grupo estudo. Os resultados indicaram que houve resposta positiva quanto ao benefício do L-PRF na diminuição da dor no período pós-operatório. Houve resultado satisfatório para amenização do edema facial e melhora na cicatrização de tecidos moles. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à redução do trismo. Apenas um artigo relatou a presença de deiscência de ferida cirúrgica. Por fim, concluiu-se que o L-PRF apresentou efeito significativo durante os primeiros dias da primeira semana do período pós-operatório, atuando, principalmente sobre dor e edema.

Palavras-chave: L-PRF; Terceiros molares; Cicatrização.

ABSTRACT

The present work consists of a systematic review of the literature that sought to analyze the clinical effects of the use of L-PRF on tissue healing after the removal of third molars. The research was carried out through the electronic portal Pubmed. English-language articles published until October 2020 that evaluated the use of L-PRF in randomized clinical trials were included. From the search, according to established inclusion criteria, twenty-five articles were identified. After applying the exclusion criteria, the final sample consisted of nine articles, which were included in the present study. From the review, it was found a total of 284 patients participating in the nine studies, totaling 568 third molars removed, 284 belonging to the control group and 284 to the study group. The results indicated that there was a positive response regarding the benefit of L-PRF in reducing pain in the postoperative period. There was a satisfactory result for the easing of facial edema and improvement in soft tissue healing. There was no statistically significant difference regarding the reduction of trismus. Only one article reported the presence of surgical wound dehiscence. Finally, it was concluded that the L-PRF had a significant effect during the first days of the first week of the postoperative period, acting mainly on pain and edema.

Key words: L-PRF; Third molars; Wound healing.

¹ Graduanda do curso de Odontologia pelo Centro Universitário Fametro-UNIFAMETRO.

² Prof^a Orientadora do curso de Odontologia do Centro Universitário Fametro-UNIFAMETRO.

1 INTRODUÇÃO

A remoção de terceiros molares é um dos procedimentos cirúrgicos mais frequentemente realizados na Odontologia. O pós-operatório acarreta frequentemente sintomas e possíveis complicações, como por exemplo: dor, edema, sangramento, trismo e osteíte alveolar. Devido aos sintomas citados, pode-se buscar amenizar as complicações pós-operatórias, apesar do trauma associado ao procedimento cirúrgico, uma vez que em uma cirurgia isso é inevitável (MEHRA *et al.*, 2013).

O processo de cicatrização pós-operatória consiste em uma sequência de processos organizados com o objetivo de restaurar a integridade dos tecidos presentes. Neste processo, estão presentes as fases de coagulação, inflamação, reepitelização, formação de tecido de granulação e remodelação da matriz e do tecido. Esse processo é iniciado e regulado por fatores de crescimento e citocinas derivados da degranulação plaquetária e leucócitos (HUPP *et al.*, 2015).

Devido ao poder de regeneração e cicatrização, o uso de fatores de crescimento tem sido de grande interesse na Odontologia, uma vez que aceleram o processo de cura. Concentrados plaquetários, também conhecidos como bioativos autólogos derivados de sangue, são utilizados para esse fim. Esses biomateriais possuem em sua estrutura todos os constituintes do sangue favoráveis para promover a hemostasia, regular a inflamação e acelerar o processo de cicatrização. (DOHAN *et al.*, 2006a).

O L-PRF faz parte da segunda geração de concentrados plaquetários. É uma matriz de fibrina melhorada, rica em plaquetas e leucócitos. Seu protocolo de obtenção é considerado simples, de baixo custo e sem riscos de complicações (DOHAN *et al.*, 2006).

As membranas de fibrinas externas, de origem homogênea e xenógena, durante certo tempo, receberam críticas devido ao fato de serem compostas de produtos derivados do sangue. Isto ocorreu devido ao risco, ainda que baixo, de contaminação viral, pois eram produzidas por insumos farmacêuticos. Após pesquisas realizadas, desenvolveram-se membranas de fibrina autógenas. Finalmente, o L-PRF foi desenvolvido pela primeira vez por Choukroun, para uso

exclusivo em cirurgia oral e maxilofacial (CHOUKROUN *et al.*, 2006; DOHAN *et al.*, 2009).

A técnica de obtenção do L-PRF não requer o uso de anticoagulantes, apenas o sangue autógeno centrifugado, tornando o produto o mais puro possível, sem risco de contaminação ao paciente (CHOUKROUN *et al.*, 2006; DOHAN *et al.*, 2009).

O uso do L-PRF na prática clínica odontológica tem sido aplicado em diferentes áreas que visam a excelência nos processos de cicatrização de tecidos moles e duros (BRACCINI *et al.*, 2007; CHANG *et al.*, 2011; ESHGHPOUR *et al.*, 2014; CANELAS *et al.*, 2017; SOMANI; RAI, 2017). Desta forma, o L-PRF tem se mostrado uma das alternativas mais promissoras de fonte autóloga de citocinas e fatores de crescimento capazes de favorecerem a regeneração tecidual. Constata-se que os estudos em Engenharia Tecidual têm apresentado ótimos resultados no uso de materiais enriquecidos com plaquetas. (CHOUKROUN *et al.*, 2006; DOHAN *et al.*, 2009; HE *et al.*, 2009; KANG *et al.*, 2011; SIMONPIERI *et al.*, 2012; GHANAATI *et al.*, 2014; ZHAO *et al.*; 2015).

Quanto ao seu efeito clínico na cicatrização tecidual, ao ser utilizado como uma membrana reabsorvível, o L-PRF permite a migração de células angiogênicas, previne a migração de células indesejadas para dentro do defeito ósseo e funciona como um arcabouço biodegradável que favorece o desenvolvimento de uma microvascularização, a qual tem a capacidade de guiar a migração de células epiteliais para a sua superfície (CASTRO *et al.*, 2017).

Desta forma, uma vez que o coágulo ou membrana de L-PRF atuam como arcabouço e permitem a angiogênese local, podem ajudar no suporte e prevenção da deiscência, que é uma das possíveis complicações pós-operatórias. Esta trata-se da abertura espontânea de suturas, que pode vir concomitantemente a eventos como a exposição óssea. Sabe-se que esta complicação pode ser tratada por métodos específicos ou pela simples remoção do material necrótico presente e pela abundante irrigação com solução fisiológica, permitindo assim condições para a cicatrização tecidual (FERREIRA *et al.*, 2010).

A deiscência da ferida é um problema que afeta a cicatrização. Ela ocorre se um retalho de tecido mole é suturado sem um suporte ósseo adequado. O tecido

mole, sem apoio, cede e separa-se ao longo da linha de incisão. A segunda causa é a tensão no fio de sutura, que pode ocasionar isquemia na margem do retalho, posterior necrose tecidual e conseqüentemente soltura das suturas e deiscência da ferida. Logo, recomenda-se que as suturas nunca sejam feitas com tensão (FERREIRA *et al.*, 2010).

Logo, o uso do L-PRF pode ser uma peça chave para prevenção de deiscência de suturas no período pós-operatório e no controle e amenização de demais complicações, como por exemplo: dor, edema e trismo. (CASTRO *et al.*, 2017; FERREIRA *et al.*, 2010).

Associados à deiscência da ferida cirúrgica, podem-se citar sintomas do processo inflamatório, no pós-operatório. Estes podem ser ocasionados por fatores como: tempo de cirurgia, técnica cirúrgica aplicada, grau de impação do dente e defeitos ósseos decorrentes da ostectomia durante a fase operatória (HUPP *et al.*, 2015).

Dentre as sintomatologias mais frequentes após procedimentos cirúrgicos, destaca-se a dor, a qual geralmente se inicia após o término do efeito do anestésico local e alcança o pico de 24 a 48 horas no pós-operatório (POGREL, 2016). O L-PRF atua na moderação da sintomatologia dolorosa, uma vez que sua presença diminui os efeitos do processo inflamatório (AMARAL *et al.*, 2018; SHUBHASHINI *et al.*, 2012).

Aliado à dor, um sinal clínico frequente, e até esperado, é o edema facial. Este aparece, geralmente, entre 12 e 24 horas após o procedimento cirúrgico, começa a diminuir a partir do 4º dia e tende a apresentar resolução a partir da primeira semana do pós-cirúrgico (POGREL, 2016). Citocinas presentes na membrana ou coágulo de L-PRF são liberadas por pelo menos 7 dias de forma lenta e gradual, diminuindo sintomas da resposta inflamatória e reduzindo significativamente a complicação do edema facial (CORREIA, 2015).

Acrescido a isto, pode ocorrer a presença de trismo, o qual pode-se apresentar após procedimentos cirúrgicos na região maxilomandibular e bloqueio anestésico mandibular, ou ambos. Remoção de terceiros molares geralmente resultam em algum grau de trismo, devido à resposta inflamatória. Esta resposta

inflamatória, por sua vez, é generalizada de maneira a envolver músculos da mastigação. A utilização do coágulo ou membrana de L-PRF, assim como ocorre para o edema, tem resposta positiva em relação à diminuição da resposta inflamatória devido à liberação constante de citocinas durante a primeira semana, diminuindo o desconforto gerado pela ocorrência da complicação (CORREIA *et al.*, 2015; HUPP *et al.*, 2015).

Além das complicações e sintomatologias citadas, é possível a ocorrência de uma outra complicação pós-cirúrgica, chamada osteíte alveolar. Esta é definida como a ausência do coágulo no alvéolo após a exodontia. A utilização do L-PRF neste caso seria de forma preventiva, uma vez que o coágulo ou membrana de fibrina servem como arcabouço e apoio para tecidos moles, evitando a deiscência da ferida cirúrgica, exposição óssea e uma possível perda do coágulo do sítio cirúrgico (HUPP *et al.*, 2015).

O L-PRF, desta forma, mostra ter um efeito positivo quanto à diminuição de processos inflamatórios durante o período de recuperação pós-operatória. Além disso, suas propriedades têm como objetivo promover o potencial regenerativo dos tecidos moles, sendo conhecido como um biomaterial com potencial de cicatrização. Desta forma, o objetivo da presente revisão sistemática foi de avaliar os efeitos clínicos da cicatrização com o uso do L-PRF após a remoção de terceiros molares.

2 METODOLOGIA

O estudo foi realizado com base nas diretrizes do *guideline* para revisões sistemáticas da plataforma PRISMA, a qual possui itens, chamados “*checklist*” para a montagem de uma revisão sistemática e meta-análise. Os itens presentes foram seguidos efetivamente no trabalho afim de apresentar dados e evidências precisas e confiáveis. O risco de viés foi verificado através da utilização do software da Cochrane: Review Manager (RevMan) na versão 5.4.1, que busca o nível de viés em pesquisas de ensaios clínicos randomizados.

Para o início da pesquisa, foi eleita uma pergunta que representaria o problema a ser solucionado no presente estudo: “Existe diferença nos efeitos

clínicos da cicatrização com o uso do L-PRF após a exodontia de terceiros molares?”. Após a pergunta ser estabelecida, foi determinada a estratégia PICOS, que tem como base o problema central que motiva o estudo: (P) Pacientes ou população: Pacientes que procuraram atendimento para necessidade de remoção de terceiros molares de ambas as hemi-arcadas; (I) Intervenção: Inserção do coágulo ou membrana de fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) em um dos lados em que houve a exodontia; (C): Comparação: Comparado com o outro lado em que não houve a inserção do coágulo ou membrana do L-PRF após a exodontia; (O) Achados: Avaliação do efeito da cicatrização, associado aos sintomas e aspectos que acompanham o processo cicatricial, no pós-operatório; (S) Estudos: Foram incluídos estudos em humanos e apenas ensaios clínicos randomizados.

Ainda no critério de elegibilidade, a última busca foi realizada no dia 31 de outubro de 2020, utilizando-se os artigos publicados até esta data. Através das ferramentas do portal de pesquisas Pubmed, filtraram-se apenas artigos de ensaios clínicos randomizados e na língua inglesa.

Palavras-chave foram escolhidas e foram verificadas no Decs (Descritores em saúde) se eram termos viáveis a serem utilizados na pesquisa. Em seguida, os termos foram colocados no Mesh, onde foram gerados os subtermos. Na base de dados Pubmed, foi realizada a pesquisa avançada fazendo a mesclagem dos termos principais e seus respectivos subtermos: Fibrin, Platelet-Rich [MeSH Terms] OR Platelet Rich Fibrin [MeSH Terms] OR L-PRF [MeSH Terms] OR Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin [MeSH Terms] OR Leukocyte and Platelet Rich Fibrin [MeSH Terms] AND Molars, Third [MeSH Terms] OR Third Molar [MeSH Terms] OR Third Molars [MeSH Terms] OR Tooth, Wisdom [MeSH Terms] OR Wisdom Tooth [MeSH Terms] OR Teeth, Wisdom [MeSH Terms] OR Wisdom Teeth [MeSH Terms] AND Healing [MeSH Terms] OR Healing, Wound [MeSH Terms] OR Healings, Wound [MeSH Terms] OR Wound Healings [MeSH Terms] AND Tooth extraction [MeSH Terms] OR Extraction tooth [MeSH Terms] OR Extractions, tooth [MeSH Terms] OR Tooth extractions [MeSH Terms]. Após obter o resultado dos artigos, os títulos e resumos foram lidos e filtraram-se apenas os artigos que abordaram ensaios clínicos randomizados.

O processo de triagem dos artigos foi realizado por dois dos autores da revisão de forma independente. As discordâncias entre os achados dos dois autores

durante a revisão foram resolvidas por um terceiro revisor. O primeiro item que foi analisado foi a cicatrização dos tecidos moles com o uso do L-PRF em um dos lados em que foi realizada a remoção dentária comparado ao outro lado que não recebeu o material. O segundo item analisado foi se houve presença de complicações pós-operatórias como trismo, edema, dor e deiscência de suturas no lado em que foi utilizado o coágulo ou membrana de L-PRF, comparando ao lado oposto, que foi classificado como Controle. Todos os estudos incluídos possuíam o desenho em “boca-dividida” (*split-mouth*).

O risco de viés da pesquisa foi analisado através do software *Review Manager*, da Cochrane, onde há verificação de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos e relato de desfecho seletivo. Por fim, ao determinar o nível de viés presente nos estudos, duas tabelas foram geradas no software da Cochrane, que mostram o nível de viés e confiabilidade dos artigos presentes no estudo.

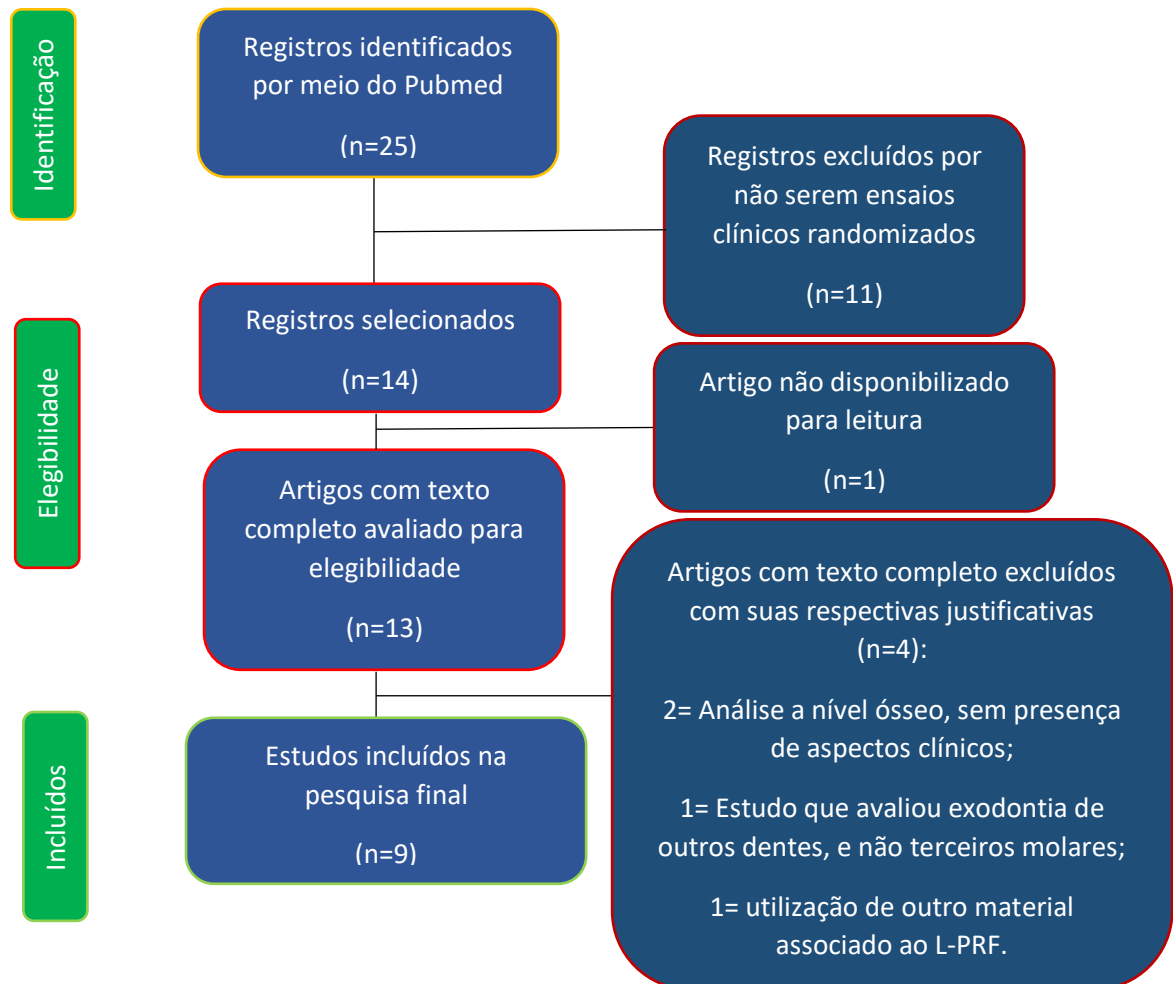
Após a leitura e análise dos artigos, os dados foram extraídos e tabelados de acordo com a presença de cicatrização, dor, trismo, edema e deiscência de sutura relatados em cada artigo. Desta forma, pôde-se não apenas categorizar os artigos, como também mostrar estatisticamente a presença de cada fator analisado no presente estudo.

3 RESULTADOS

O processo de seleção dos artigos é mostrado na Figura 1. A busca eletrônica resultou em 25 artigos que abordavam o tema da utilização do L-PRF após a exodontia de terceiros molares, na base de dados Pubmed. Os critérios de elegibilidade foram aplicados, e os artigos que não foram classificados como ensaios clínicos randomizados foram excluídos (n=11). Desta forma, 14 estudos foram considerados viáveis para participar da seleção, uma vez que abordaram ensaios clínicos randomizados com o uso L-PRF após a remoção de terceiros molares, em boca dividida. Um artigo foi excluído por não possuir texto completo para leitura, restando 13 artigos. Após a íntegra leitura dos artigos, nove artigos foram considerados aptos a serem incluídos na revisão, pois se classificaram como:

ensaios clínicos randomizados, remoção de terceiros molares em boca dividida e uso exclusivo do coágulo ou membrana de L-PRF.

Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos segundo *guideline* PRISMA.



A Figura 2 mostra o resumo do risco de viés com base nos julgamentos dos autores da revisão, enquanto a Figura 3 mostra o quadro geral através de um gráfico que possui a porcentagem representativa do risco de viés de cada item, em todos os estudos envolvidos. Nenhum estudo apresentou alto risco de viés em todos

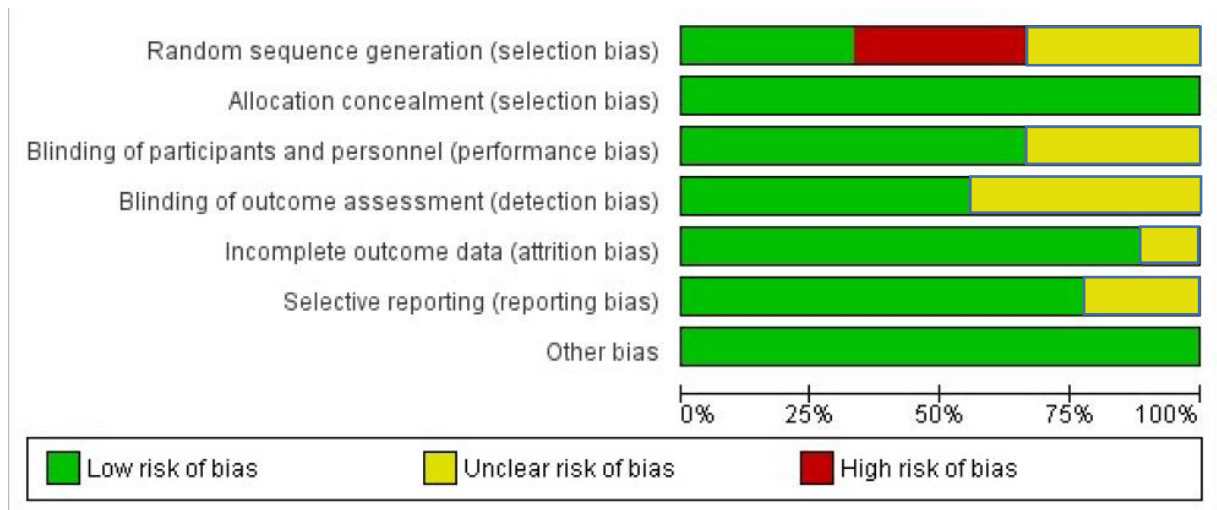
os domínios avaliados com a ferramenta Cochrane. Houve um único domínio, intitulado “*others bias*”, avaliado com baixo risco de viés em todos os estudos.

Figura 2. Sumário do risco de viés pela ferramenta RevMan da Cochrane.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Asutay, et al., 2016	?	+	+	?	+	+	+
Daugela, et al., 2018	+	+	?	+	+	+	+
Kapse, et al., 2018	+	+	?	?	?	+	+
Kumar, et al., 2014	+	+	+	?	+	+	+
Ozgul, et al., 2015	⊖	+	+	+	+	+	+
Ritto, et al., 2019	?	+	+	+	+	+	+
Unsal, H; Erbasar, G.H., 2018	⊖	+	?	?	+	+	+
Varghese, et al., 2017	?	+	+	+	+	?	+
Zahid, T.M; Nadershah,M., 2019	⊖	+	+	+	+	?	+

Fonte: Software Review Manager da Cochrane.

Figura 3. Gráfico do risco de viés pela ferramenta RevMan da Cochrane



Fonte: Software Review Manager da Cochrane.

No presente estudo, constatou-se um total de 284 pacientes participantes das nove pesquisas, totalizando 568 terceiros molares removidos, sendo 284 pertencentes ao grupo estudo e 284 ao grupo controle. Quatro estudos utilizaram o protocolo de Chockrounk (centrifugação por 10 minutos a 3000rpm) para a preparação do L-PRF (KUMAR et al., 2015; OZGUL et al., 2015; UNSAL et al., 2018; VARGHESE et al., 2017), sem o uso de qualquer anticoagulante ou agente gelificante para a formação do coágulo de fibrina. Os demais estudos utilizaram os protocolos: de 12 minutos a 2700 rpm (ASUTAY et al., 2016; KAPSE et al., 2019., RITTO et al., 2019.); 12 minutos a 2800 rpm (DAUGELA et al., 2018); e 13 minutos a 1300rpm (ZAHID et al., 2019).

Nos artigos analisados, os pacientes foram acompanhados durante a avaliação clínica por períodos diferentes. Além disso, estudos utilizaram medicações pré e pós-operatórias em seus protocolos. A Tabela 1 evidencia o período de tempo durante o qual os pacientes foram analisados, a faixa etária, posição dentária e grau de impacção, e quais medicações foram prescritas aos pacientes.

Tabela 1. Tempo de acompanhamento clínico dos pacientes participantes dos estudos e protocolo de medicação adotado em cada estudo.

Autor	Pacientes (n)	Faixa etária	Posição dentária	Protocolo de medicações adotado	Acompanhamento clínico
Kumar et al., 2019	31	19-35	Posições mesioangular e horizontal, completamente impactados bilateralmente.	<ul style="list-style-type: none"> • Pós-operatório: Amoxicilina 500mg a cada 8 horas durante 7 dias; Metronidazol 400mg a cada 8 horas durante 7 dias; Combinação de Aceclofenaco+Paracetamol a cada 12 horas durante 7 dias; Bochecho com Clorexidina 0,12% três vezes ao dia durante 7 dias. 	1º dia, 1º e 3º meses de pós-operatório.
Ozgul et al., 2015	56	18-28	Posições horizontal, mesioangular e vertical. Totalmente impactados bilateralmente.	<ul style="list-style-type: none"> • Pós-operatório: Amoxicilina 1gr (Alfoxil 1gr; Fako Istanbul, Turkey) a cada 12 horas durante 7 dias; Paracetamol 500mg (Vermidon 500mg; Sandoz, Istanbul, Turkey) a cada 8 horas durante 7 dias; Bochecho com Clorexidina 0,12% três vezes ao dia durante 7 dias. 	1º dia, 3º dia e 7º dia pós-operatório.

Continuação da Tabela 1. Tempo de acompanhamento clínico dos pacientes participantes dos estudos e protocolo de medicação adotado em cada estudo.

Varghese et al., 2017	30	18-35	Posições horizontal, mesioangular e vertical, completamente impactados bilateralmente.	-	7º dia, 4ª e 16ª semana de pós-operatório.
Asutay et al., 2018	30	18	Mesioangulares bilateralmente impactados.	<ul style="list-style-type: none"> • Pós-operatório: Amoxicilina+Ácido Clavulânico 1000mg a cada 12 horas durante 7 dias; Paracetamol 500mg a cada 12 horas durante 7 dias e Bochecho com Clorexidina 0,12% três vezes ao dia durante 7 dias. 	6 e 12 horas após cirurgia, e diariamente durante os primeiros sete dias de pós-operatório.
Daugela et al., 2018	34	18-60	Dentes impactados completamente formados.	<ul style="list-style-type: none"> • Pré-operatório: Profilaxia antibiótica com Clindamicina 600mg 1 hora antes; • Pós-operatório: Clindamicina 600mg a cada 6 horas; Lornoxicam 8mg para controle da dor quando for necessário; Bochecho com Clorexidina 0,12% três vezes ao dia durante duas semanas. 	1º dia, 3º, 7º e 14º dias pós-operatórios.
Unsal et al., 2018	50	15-43	Parcialmente erupcionados bilateralmente.	<ul style="list-style-type: none"> • Pós-operatório: Paracetamol 500mg a cada 8 horas durante 7 dias; Bochecho com Clorexidina 0,12% três 	1º, 2º, 3º e 7º dias de pós-operatório.

Continuação da Tabela 1. Tempo de acompanhamento clínico dos pacientes participantes dos estudos e protocolo de medicação adotado em cada estudo.

				vezes ao dia durante 7 dias.	
Kapse et al., 2018	30	18-40	Impactados bilateralmente.	-	1º, 3º, 7º e 14º dias de pós-operatório.
Ritto et al., 2019	17	16-29	Dentes impactados bilateralmente simétricos.	<ul style="list-style-type: none"> • Pré-operatório: Dexametasona 8mg 1 hora antes do procedimento; • Pós-operatório: Ibuprofeno 400mg a cada 6 horas durante cinco dias; Acetaminofeno 750mg a cada 6 horas durante cinco dias. 	1º, 3º e 7º dias de pós-operatório.
Zahid et al., 2019	10	Maiores ou igual a 18 anos	Posição vertical ou mesioangular, bilateralmente impactados.	<ul style="list-style-type: none"> • Pós-operatório: Amoxicilina 500mg a cada 8 horas durante 3 dias; Ibuprofeno 600mg a cada 8 horas durante dois dias; Bochecho com Clorexidina 0,12% três vezes ao dia durante 7 dias. 	7º, 15º, 90º dias de pós-operatório.

Dentre os resultados analisados: 1. Sete estudos analisaram dor, utilizando escalas visuais analógicas; 2. Dois estudos avaliaram reparo ósseo, utilizando métodos de cintilografia óssea, com o uso de difosfonato de metileno. Radiografias panorâmicas também foram utilizadas nos dois estudos para acompanhamento da evolução da densidade óssea. Os critérios usados para avaliar a consolidação e reparo ósseo incluíram avaliação da densidade óssea, lâmina dura e padrões trabeculares com a utilização de tomografias, e pontuações de valor médio de cinza do osso presente nas radiografias periapicais e panorâmicas; 3. Cinco artigos objetivaram avaliar a cicatrização de tecidos moles, através de presença e aspecto de tecidos de granulação, presença ou diminuição de bolsa periodontal, ausência de deiscência de sutura e exposição óssea. Os demais artigos pouco abordaram o aspecto clínico de forma específica; 4. Seis estudos avaliaram edema. Os resultados puderam ser obtidos através de medição das hemi-faces dos pacientes com réguas flexíveis e através de *softwares* que executavam a medição das proporções faciais dos pacientes participantes; 5. Quanto à presença de osteíte alveolar, dois artigos tiveram como finalidade o estudo da sua ocorrência.

Na Tabela 2, pode-se verificar os artigos e o que foi analisado em cada um deles, respectivamente. Desta forma, a tabela evidencia os achados dos nove artigos que participaram do presente trabalho, juntamente dos valores de 'p' para mostrar a significância estatística do item que foi analisado em cada um dos estudos, a saber: cicatrização, dor, trismo e edema. Nos diferentes estudos, os autores adotaram, tradicionalmente, que o valor de corte para rejeitar a hipótese nula foi de 0,05. Isto significa que quando não há nenhuma diferença, um valor tão extremo para a estatística de teste é esperado em menos de 5% dos casos. Porém, há autores que utilizaram como referência o valor de 0,001 para mostrar um resultado extremamente significativo. Isto significa que um valor para a estatística de teste é esperado igual ou menor a 1% dos casos (FERREIRA; PATINO, 2015). Na Tabela 2 também consta e foi especificado o protocolo de utilização do L-PRF, evidenciando se foi utilizado em forma de coágulo ou membrana. Apenas um artigo relatou a presença da deiscência de ferida cirúrgica e os casos foram quantificados na tabela, mostrando quantos pacientes (n) do grupo estudo apresentaram deiscência da sutura.

Tabela 2. Características e principais resultados dos estudos, conforme protocolo de utilização do L-PRF descrito pelos autores.

Autor	Protocolo	Pacientes (n)	Cicatrização	Trismo	Dor	Edema	Deiscência (n)	Comentários
Kumar, et al., 2014.	Membrana	31	<0.001	0.040	P 0.017	P 0.022	-	Foram verificados resultados estatisticamente significantes para trismo, cicatrização, dor e edema, com melhores resultados para o grupo que fez uso do L-PRF.
Ozgul, et al., 2015.	Coágulo	56	-	-	0.296	<0.05	-	Verificada diferença estatisticamente significativa, com diminuição do edema no grupo do L-PRF. Não houve valor estatístico significativo para dor.
Varghese et al., 2017.	Coágulo	30	<0.05	-	-	-	-	Verificada diferença estatística quanto à avaliação da cicatrização do tecido mole.

Continuação da Tabela 2. Características e principais resultados dos estudos, conforme protocolo de utilização do L-PRF descrito pelos autores.

Asutay et al., 2016		30	-	0.58	0.46	0.27	-	O Trismo foi menor no 2º dia de pós-operatório, porém possuiu valor não significante, mostrando que não houve diferença entre grupo estudo e controle ($p>0.05$). A dor e o edema foram menores ao 7º dia ($p<0.05$).
Daugela et al., 2018	Dois Coágulos	34	0.001	-	0.001	0.023	-	Na cicatrização, houve diferença estatística durante os sete dias de pós-operatório. Houve diferença estatística também quanto à dor. O edema possuiu menor valor no 3º dia, mostrando um resultado significante para uso do L-PRF.
Unsal et al., 2018		50	-	-	<00.5	-	-	Apenas 8% (n=4) dos pacientes apresentaram osteíte alveolar no lado que apresentava o coágulo, enquanto 18% (n=9) dos pacientes apresentaram osteíte alveolar no lado controle. Observou-se que os pacientes que apresentaram a complicação eram fumantes.

Continuação da Tabela 2. Características e principais resultados dos estudos, conforme protocolo de utilização do L-PRF descrito pelos autores.

Kapse et al., 2018	Coágulo	30	-	-	<0.001	0.001	1	O valor de 'p' foi mais significativo do terceiro ao sétimo dias, porém o valor manteve-se significativo até o 14º dia para dor. O valor estatístico para edema manteve-se significativo e contínuo do 1º ao 14º dia. Em relação ao reparo ósseo, não houve diferença estatística entre os participantes. Quatro sítios cirúrgicos apresentaram deiscência da ferida cirúrgica, sendo 1 no grupo estudo e 3 no grupo controle.
Ritto et al., 2019	Coágulo	17	>0.05	-	0.007	-	-	Quanto à cicatrização tecidual, o L-PRF não se mostrou estatisticamente significativamente. Também não houve resultado significativo na diminuição da dor. O reparo ósseo mostrou melhora significativa com o uso do L-PRF, uma vez que $p < 0.05$, mostrando um resultado significativo.
Zahid et al., 2019	Coágulo	10	0.58	-	0.01	0.04	-	O L-PRF não mostrou diferença significativa entre os participantes, quanto à cicatrização. Porém, houve diferença estatística quanto à dor e ao edema.

Conforme verificado na Tabela 2, houve significativa eficácia no uso do L-PRF em relação à diminuição de dor no pós-operatório. Desta forma, diante das informações visualizadas na tabela e nos artigos, pode-se verificar as seguintes informações: 1. Três (KUMAR et al., 2014; VARGHESE et al., 2017; DAUGELA et al., 2018) dos cinco artigos que objetivaram avaliar a cicatrização de tecidos moles evidenciaram que se considera um significativo efeito do L-PRF na cicatrização de tecidos moles. Os estudos de Ritto et al. (2019) e Varghese et al. (2017) avaliaram a cicatrização dos tecidos moles com base na Escala de Landry Turnbull & Howley (1994). A escala avalia coloração do tecido, presença de tecido de granulação, epitelização das margens da ferida e presença de sangramentos. Em outro estudo, a cicatrização foi avaliada através de scores: 0 (curado), 1 (inflamado), 2 (colapso) e 3 (recessão) (ZAHID, T.M; NADERSHAH, M., 2018). Outro estudo (DAUGELA et al., 2018) avaliou quatro parâmetros em uma escala própria: presença de sangramento, presença de supuração, cor tecidual e consistência do tecido. Neste estudo cada parâmetro poderia possuir scores de 4 (ótima cicatrização) a 12 (péssima cicatrização); 2. Dois artigos (KUMAR et al., 2015; ASUTAY et al., 2016) revelaram resultados satisfatórios para o uso do L-PRF na diminuição de trismo, evidenciando efeito significativo durante o período pós-operatório; 3. Todos os cinco artigos que analisaram edema facial possuíram resultados significativos para o uso do L-PRF; 4. Apenas 1 artigo (KAPSE et al., 2018) abordou a deiscência da ferida cirúrgica e este relatou que de 60 sítios cirúrgicos, 4 apresentaram a complicação, dentre os quais 1 pertencia ao grupo de estudo e 3 pertenciam ao grupo controle.

4 DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou avaliar os efeitos do uso do L-PRF no pós-operatório de remoção de terceiros molares. O L-PRF mostra-se como uma opção viável para uso em pacientes tanto em consultório odontológico, quanto em ambiente hospitalar. Oferece também aos cirurgiões dentistas seus benefícios clínicos, proporcionando bom prognóstico e segurança na resolutividade de casos clínicos.

Os resultados mostraram a avaliação de redução de dor, edema, trismo, diminuição da ocorrência de osteíte e deiscência de ferida cirúrgica, além da

melhora de cicatrização de tecidos moles, durante e após os primeiros sete dias de pós-operatório.

O pico de dor normalmente costuma ocorrer durante os primeiros dias após a cirurgia, uma vez que cessado o efeito anestésico o paciente passa a apresentar efeitos da sintomatologia inflamatória. Com a utilização do coágulo ou membrana de fibrina, o resultado de amenização dolorosa foi mais significativo nos primeiros dias da primeira semana, já que a liberação das citocinas presentes diminui o potencial inflamatório. Desta forma, há ação anti-inflamatória devido à ação de liberação constante e gradual de citocinas dentro do período do pico da dor.

Outra complicação constatada trata-se do edema facial. O edema foi a complicação pós-operatória mais recorrente, estando presente na maioria dos artigos incluídos no estudo. Segundo o estudo de Brandão (2007), uma reação inflamatória ocorre após o estímulo traumático aos tecidos, variando em grau de intensidade. Da mesma forma, nas cirurgias de remoção de terceiros molares há resposta de sintomatologia inflamatória, advinda de traumas causados durante o processo trans-cirúrgico.

Devido à presença de mediadores envolvidos no processo inflamatório, que são resultado da ação de citocinas, a resposta inflamatória e imunitária é regulada. Citocinas, Fator de transformação de crescimento Beta 1 ($TGF\beta-1$), Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFs), Fator de crescimento de insulina (IGF), Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e Trombospondina-1 (TSP-1), presentes na membrana ou coágulo de L-PRF, são liberados por pelo menos 7 dias de forma lenta e progressiva, resultando na diminuição dos sintomas da resposta inflamatória e reduzindo significativamente a complicação do edema facial (CORREIA, 2015). Diante dos resultados analisados, verificaram-se resultados estatisticamente significantes na redução do edema facial, mostrando que houve resultado satisfatório quanto à utilização do L-PRF para amenização da complicação.

Acrescido às complicações presentes nos artigos analisados, destaca-se a osteíte alveolar. Esta é considerada uma condição de natureza infecciosa e é associada à malformação, alteração ou perda do coágulo sanguíneo recém-formado a partir do sítio cirúrgico (POGREL, 2016). O presente estudo não objetivou a avaliação da utilização do L-PRF para o tratamento de osteíte, porém a ocorrência

da mesma foi considerada relevante, uma vez que esta pode estar associada às demais complicações pós-operatórias, depois de efetuada a remoção de terceiros molares. Apesar de não haver citação das possíveis causas da ocorrência de osteíte alveolar nos sítios que fizeram a utilização do L-PRF (n=4), pode-se cogitar a possibilidade de deiscência de ferida cirúrgica nos casos mostrados, já que estes não eram fumantes. O hábito de fumar pode ser um fator causal da osteíte alveolar, já que os produtos gerados na combustão dos materiais do cigarro e nicotina impedem uma boa cicatrização. Os pacientes que apresentaram osteíte alveolar no grupo controle foram o maior número de ocorrência da complicação e possuíam o hábito de fumar.

Além disso, cirurgias de remoção de terceiros molares, principalmente impactados, podem resultar em trismo, pois a resposta inflamatória ao procedimento cirúrgico é localizada de maneira a envolver os músculos da mastigação (HUPP, 2015). Na análise dos artigos incluídos na presente revisão, dois analisaram o tratamento do trismo com a utilização de L-PRF, mas apenas 1 artigo mostrou resultado estatisticamente significativo quanto à melhora da abertura bucal dos pacientes do grupo estudo. O trismo também pode ser resultado de múltiplas injeções de anestésias locais, que acabam por perfurar os músculos. Deve-se destacar, porém, que o músculo pterigoideo medial é o mais lesionado (HUPP, 2015). Através disso, pode-se levantar hipóteses de que o L-PRF age mais ativamente na região alveolar e tecidos moles de contato, uma vez que o coágulo ou membrana de fibrina fica dentro ou sobre o alvéolo e não em contato com os músculos da mastigação, exercendo desta forma pouco ou nenhum efeito diretamente sobre estes músculos.

No estudo de Dohan (2003), verificou-se que a forma tridimensional do L-PRF permite a formação de cadeias de membranas densas que se adaptam facilmente ao defeito tecidual. Além disso, como dito anteriormente, a presença de citocinas e fatores de crescimento favorecem o processo de angiogênese e moderam o processo inflamatório local. No presente estudo, cinco artigos analisaram a eficácia do L-PRF sobre a cicatrização de tecidos moles, porém apenas três obtiveram resultados com diferença significativa com o uso do coágulo ou membrana de fibrina ($p < 0.005$). No estudo de Mourão (2020), a cicatrização foi mais rápida e significativa no grupo teste durante a primeira semana, porém a partir da segunda semana a

cicatrização não mostrou resultados tão significativos. Isto pode indicar a maior liberação de citocinas pelos fatores de crescimento durante os primeiros sete dias.

Durante análise de artigos incluídos no presente estudo verificou-se que existiu um protocolo de medicação no período pré e pós-operatórios. A medicação variou de acordo com os protocolos definidos pela equipe pesquisadora de cada estudo e pode ter efeito sobre os resultados obtidos, uma vez que os anti-inflamatórios e corticosteróides atuam na cadeia inflamatória e podem não revelar o real efeito do L-PRF.

Não foi verificada diferença significativa nos resultados clínicos quanto à forma em que o L-PRF foi utilizado, sendo coágulo ou membrana. Desta forma, os estudos apresentaram segmentos de desfechos estatisticamente significantes na maioria dos estudos analisados. O mesmo pode ser verificado na análise da faixa etária dos pacientes participantes, a qual não influenciou no reparo cicatricial e nas ocorrências das complicações pós-operatórias.

Inicialmente, o presente estudo objetivou avaliar o uso do L-PRF na prevenção de deiscência de feridas cirúrgicas após a remoção de terceiros molares. Porém, não houve estudos específicos acerca do tema que fossem encontrados, gerando dificuldades na procura sobre o tema proposto. Após a mudança da proposta de pesquisa e início das análises dos artigos, foi constatado apenas 1 artigo que citou a presença de deiscência cirúrgica em seus resultados, o qual revelou que apenas 1 paciente que fez uso do L-PRF apresentou a complicação pós-cirúrgica. Possivelmente, outros estudos também podem ter apresentado pacientes com esta complicação, porém esses casos não foram expostos. A não exposição dos possíveis casos de deiscência cirúrgica nos demais artigos pode ter acontecido devido ao fato de os autores não analisarem a presença de deiscência durante o período de cicatrização. Pode-se cogitar tal possibilidade uma vez que a deiscência pode estar relacionada com outras complicações, como por exemplo, a osteíte alveolar.

Acrescido a isto, a deiscência pode estar relacionada a outros fatores, estes que podem ser fatores causais, como por exemplo, o grau de impacção do dente a ser removido. Um sítio referente a um dente parcialmente erupcionado teoricamente teria menor probabilidade de sofrer deiscência em comparação a um sítio referente a um dente completamente erupcionado. De forma semelhante, um sítio referente a

um dente completamente impactado teria menor probabilidade de sofrer deiscência da ferida, uma vez que teria uma área de mucosa favorável para posterior fechamento completo da ferida, favorecendo uma cicatrização por primeira intenção. O grau de inflamação local pode também afetar o processo cicatricial, agravando o desenvolvimento de deiscência cirúrgica, uma vez que haja possibilidade da ocorrência da mesma. O acúmulo de alimentos ou placa nos fios de sutura ou sítio cirúrgico pode levar ao desenvolvimento de um quadro inflamatório local, agravando, também, a sintomatologia dolorosa.

Diante da limitação na literatura de artigos que investiguem a associação do L-PRF com a deiscência de feridas cirúrgicas, conclui-se que há a necessidade de investigação sobre o assunto, pois estudos mostram que o coágulo ou membrana de L-PRF proporcionam benefícios na cicatrização de tecidos moles, além de propiciarem um conforto maior ao paciente com a diminuição dos sintomas do processo inflamatório (dor, edema e trismo). Além de melhora na cicatrização, o L-PRF poderia servir de arcabouço e suporte para os tecidos moles, que poderiam vir a apresentar deiscência da ferida cirúrgica por não possuírem apoio devido ao defeito ósseo causado após a remoção de terceiros molares.

5 CONCLUSÃO

Através do estudo apresentado, pode-se concluir que diante da exposição das ocorrências de sintomas e complicações após a remoção de terceiros molares, pode-se perceber a aplicabilidade do L-PRF na moderação destas ocorrências. Assim, ele acelera e melhora o processo de cicatrização, além de amenizar sintomas e aspectos inflamatórios, oferecendo conforto ao paciente durante o período pós-operatório.

O L-PRF apresentou efeito significativo durante os primeiros dias da primeira semana, atuando, principalmente sobre dor e edema.

6 REFERÊNCIAS

AMARAL, R.G; DIETRICH. L; GONTIJO, G. R; GONTIJO, J.MP; COSTA, M.D.M.A. Benefícios da utilização da fibrina rica em plaquetas na implantodontia. **Revista de Odontologia Contemporânea**. v.2, n.1, pp.37-50, 2010.

ASUTAY, F; YOLCU, Ü; GEÇÖR, O; ACAR, AH; ÖZTURK, S.A; MALKOÇ, S. Na evaluation of effects of platelet-rich-fibrin on postoperative morbities after lower third molar surgery. **Nigerian Journal of Clinical Practice.** v.20, n.12, pp.1531-1536, 2017.

BRACCINI, F.; DOHAN, D.M. The relevance of Choukroun's platelets-rich fibrin (PRF) during facial aesthetic lipostructure (Colesman's Technique): preliminary results. **Rev. Laryngol Oto. Rhinol.** v. 128, n. 4, pp. 255-260, 2007.

BRANDÃO, R.J.A. Avaliação do edema em exodontia com aplicação de laser infravermelho em baixa intensidade. São Paulo, 2007.

CANELLAS JVDS, RITTO FG, MEDEIROS PJD. Efficacy of Platelet-Rich Fibrin After Mandibular third Molar Extraction: A systematic review and Meta-Analysis. **J Oral Maxillofac Surg.** v. 75, n. 8, pp. 1576-1577, 2017.

CASTRO, A.B; MESCHI, N; TEMMERMAN, A; PINTO, N; LAMBRECHTS, P; TEUGHEL, W; QUIRYNEM, M. Regenerative potential of leucocyte-and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. **Journal Clinical Periodontol.** v. 44, n.1, pp.67-82, 2017.

CHANG, Y.C; WU, K.C; ZHAO, J.H. Clinical application of platelet-rich fibrin as the sole grafting material in periodontal intrabony defects. **Journal Dental Science.** v.3, n. 3, pp. 181-188, 2011.

CHOUKROUN, J; DISS, A; SIMONPIERI, A; GIRARD, M-O; SCHOEFFLER, C; DOHAN, S.L; DOHAN, A.J.J; MOUHYI, J; DOHAN, D.M. 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.** v. 101, n. 3, pp. 56-60, 2006.

CHOUKROUN J; DISS, A; SIMONPIERI, A; GIRARD, M-O; SCHOEFFLER, C; DOHAN, S.L; DOHAN, A.J.J; MOUHYI, J; DOHAN, D.M. 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.** v. 101, n.3, pp.299-303, 2006.

CORREIA, V.G. Utilização da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) em cirurgia de levantamento do seio maxilar. Salvador,2015.

DAUGELA, P; GRIMUTA, V; SAKAVICIUS, D; JONAITIS, J; JUODZBALYS, G. Influence of leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) on the outcomes of impacted mandibular third molar removal surgery: A split-mouth randomized clinical trial. **Quintessence International Oral Surgery.** v.49, n.5, pp.377-388, 2018.

DOHAN, D; DONNSIMONI, J-M; NAVARRO, G; GAULTIER, F. [Platelet concentrates. Part 1: Technologies.] **Rev. Implantodontie.**v.12, pp. 5-16, 2003.

DOHAN, D.M; CHOKROUN, J; DISS, A; DOHAN, S.L; DOHAN, A.J.J; MOUHYI, J; GOGLY, B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics.** v. 101, n.3, pp. 37–44, 2006a.

DOHAN, D.M; CHOKROUN, J; DISS, A; DOHAN, S.L; DOHAN, A.J.J; MOUHYI, J; GOGLY, B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics.** v. 101, n.3, pp. 45–50, 2006b.

DOHAN, E.D.M.; RASMUSSEN, L.; ALBREKTSSON, T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). **Trends in Biotechnology.** v. 27, n. 3, pp. 158-167, 2009.

ESHGHPOUR, M; DASTMALCHI, P; NEKOOEI, A.H; NEJAT, A.H. Effect of platelet-rich fibrin on frequency of alveolar osteitis following mandibular third molar surgery: a double-blinded randomized clinical trial. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**. n. 72, n.8, pp.1463-1467, 2014.

FERREIRA, C.J; PATINO, C.M. O que realmente significa o valor de -p?. **Jornal brasileiro de pneumologia**. v.41, n.5, p. 485, 2015.

FERREIRA, C. N; SOUSA, M.O; DUSSE, L.M.S;CARVALHO, M.GRAÇAS. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**. v.32, n.5, pp.416-421, 2010.

GHANAATI, S; BOOMS, P; ORLOWSKA, A; KUBESCH, A; LORENZ, J; RUTKOWSKI, J; LANDES, C; SADER, R; KIRKPATRICK, C.J; CHOKROUN, J. Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell- Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. **Journal of Oral Implantology**. v. 40, n. 6, pp. 679-689, 2014.

HE, L; LIN, Y; HU, X; ZHANG, Y; WU, H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of a rat osteoblasts in vitro. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**. v.108, n.5, pp.707-713, 2009.

HUPP, J.R; ELLIS III, E; TUCKER, M.R. Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea. Ed. 6, pp.168-174. Rio de Janeiro, 2015.

KANG,Y-H; JEON, S.H; PARK, J-Y; CHUNG, J-H; CHOUNG, Y-H; CHOUNG, H-W; KIM, E-S; CHOUNG,P-H. Platelet-rich fibrin is a bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. **Tissue Engineering Part A**. v.17, nn.3-4, pp.349-359, 2011.

KAPSE, S; SURANA, S; SATISH, M; HUSSAIN, S.E; VYAS, S; THAKUR, D. Autologous platelet rich fibrin: Can it secure a better healing? **Oral surgery**. v.127, n.2, pp. 8-18, 2019.

KUMAR, N; PRASAD, K; RAMANUJAM, L; RANGANATH, K; DEXITH, J; CHAUHAN, A. Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet rich fibrin: a randomized controlled clinical study. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**. v.73, n.6, pp.1042-1049, 2015.

MEHRA, P.; REEBYE, U.; NADERSHAH, M.; COTTRELL, D. Efficacy of antiinflammatory drugs in third molar surgery: a randomized clinical trial. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. v. 42, n.7, pp. 835–842, 2013.

MOURÃO, C.F.A.B; MACHADO, R.C.M; J, K; M, V. The use of leukocyte-and platelet-rich fibrin in the management of soft tissue healing and pain the post-extraction sockets: A randomized clinical trial. **Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery**. v. 48, pp. 452-457, 2020.

OZGUL, O; SENSES, F; ER, N; TEKIN, U; HIFZI, H; ALKAN, A; KOCYIGIT, I.D; ATIL, F. Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: Randomized multicenter split-mouth clinical trial. **Journal Head & Face Medicine**. v.11, n.37, pp.1-5, 2015.

POGREL, M.A; KAHNBERG, K-E; ANDERSSON, L. Cirurgia bucomaxilofacial. Ed.1, pp.53-61. Rio de Janeiro, 2016.

RITTO, F.G; PIMENTEL, T; CANELLAS, J.V.S; JUNGER, B; CRUZ, M; MEDEIROS, P.J. Randomized double-blind clinical trial evaluation of bone healing after third molar surgery with the use of leukocyte-and platelet-rich fibrin. **Journal Oral Maxillofacial**. v.48, n.8, pp.1088-1093, 2019.

SIMONPIERI, A; CORSO, M. D; VERVELLE, A; JIMBO, R; INCHINGOLO, F; SAMMARTINO, G; EHRENFEST, D.M.D. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery. part 2: bone graft, implant and reconstructive surgery. **Curr Pharmacy Biotechnology**. v.13, n.7, pp.1231-1256, 2012.

SHUBHASHINI, N.; KUMAR, R.V. Palet rich fibrin: a new paradigm in periodontal regeneration. **Cell Tissue Bank**. v. 14, n. 3, pp. 453-463, 2012.

SOMANI, A; RAI, R. Comparison of efficacy of autologus platelet-rich fibrin versus saline dressing in chronic venous leg ulcers: A randomized controlled trial. **Journal Cutan Aesthet Surgery**. v.10, n. 1, p.8-12, 2017.

UNSAI, H; ERBASAR, G.H. Evaluation of the effect of platelet-rich fibrin on the alveolar osteitis incidence and periodontal probing depth after extracting partially erupted mandibular third molars extraction. **Nigerian Journal of Clinical Practice**. v.21, n.2, 2018.

VARGHESE, M.P; SUVY, M; KUMAR, L.K.S. Potential for osseous regeneration of platelet rich fibrin: A comparative study in mandibular third molar impaction sockets. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**. v.75, n.5, pp.1322-1329, 2017.

ZAHID, T.M; NADERSHAH, M. Effect of advanced platelet-rich fibrin on wound healing after third molar extraction: A split-mouth randomized double-blind study. **The journal of contemporary Dental Practice**. v.20, n.10, 2019.

ZHAO, J-H; TSAI, C-H; CHANG, Y-C. Clinical application of platelet-rich fibrin as the sole grafting material in maxillary sinus augmentation. **Journal Formos Medical Association**. v.114, n.8, pp.779-780, 2015.