

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 06/03/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

ÍTZA AMARISIS RIBEIRO PINTO

**UTILIZAÇÃO DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS (i-PRF) COMO
SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS**

ÍTZA AMARISIS RIBEIRO PINTO

**UTILIZAÇÃO DA FIBRINA RICA EM PLAQUETAS INJETÁVEL (i-PRF) COMO
SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRA, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL. Área: Periodontia. Linha de pesquisa: Agentes antimicrobianos e métodos de controle para infecções de interesse médico-odontológico.

Orientadora: Profa. Tit. Maria Aparecida Neves Jardim

São José dos Campos

2025

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2025]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Pinto, Itza Amaris Ribeyro

Utilização da Fibrina Rica em Plaquetas (i-PRF) como sistema de liberação de antimicrobianos. / Itza Amaris Ribeyro Pinto. - São José dos Campos : [s.n.], 2025.

33 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2025.

Orientadora: Maria Aparecida Neves Jardini.

1. Teste in vitro. 2. Fibrina Rica em Plaquetas. 3. Sistema de liberação de drogas. 4. Antibacterianos. I. Jardini, Maria Aparecida Neves, orient. II. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - UNESP. IV. Universidade Estadual Paulista (UNESP). V. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

A utilização do i-PRF como sistema de liberação de antimicrobianos tem um impacto significativo, especialmente no tratamento de infecções periodontais. Por ser uma matriz biológica autógena, o i-PRF permite a liberação localizada e sustentada de antimicrobianos, aumentando a eficácia terapêutica e reduzindo efeitos colaterais sistêmicos. Essa abordagem combina os benefícios regenerativos do i-PRF com o controle de infecções bacterianas, oferecendo uma alternativa segura e inovadora. Os resultados podem abrir caminhos para novas aplicações clínicas, impulsionando tratamentos personalizados e avanços na medicina regenerativa.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The use of i-PRF as a drug delivery system for antimicrobials holds significant potential, particularly in the treatment of periodontal infections. As an autogenous biological matrix, iPRF enables localized and sustained release of antimicrobials, enhancing therapeutic efficacy while reducing systemic side effects. This approach combines the regenerative benefits of iPRF with effective infection control, offering a safe and innovative alternative. The findings of this research may pave the way for new clinical applications, promoting personalized treatments and advancements in regenerative medicine.

BANCA EXAMINADORA

Profª Tit. Maria Aparecida Neves Jardim (Orientador)
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Ciência e Tecnologia
Campus São José dos Campos

Profª Tit. Cristiane Yumi Koga Ito
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Ciência e Tecnologia
Campus São José dos Campos

Profª Dra. Camila Lopes Ferreira
Universidade de Taubaté
Campus Taubaté

São José dos Campos, 06 de março de 2025.

DEDICATÓRIA

À Deus. Sem ele nada seria possível.

À minha mãe, Maria Lucy Ribeiro Pinto, minha maior apoiadora e incentivadora desde o início. Meu exemplo de força e resiliência. Ensinou a me reerguer diante das adversidades da vida. Se cheguei até aqui, foi tudo graças a ela. Muita gratidão e amor.

À meu pai, Norival Carlos Pinto (in memoriam), que sonhou esse sonho comigo, me apoiou e me cuidou. Tenho certeza de que olha por mim de onde estiver. Sua lembrança me inspira e me faz persistir. Saudades eternas.

Aos meus irmãos pela cumplicidade, amor e compreensão. Em especial minha irmã Ísis, que me acompanhou e me deu suporte todos os dias na realização deste sonho.

À minha orientadora, pela paciência, dedicação e pelas inúmeras lições que me guiaram não apenas neste projeto, mas na vida acadêmica como um todo.

Aos meus amigos e ao meu namorado, pelos momentos inesquecíveis, alegrias e pelo suporte, principalmente em momentos de adversidades.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho só foi possível graças ao apoio, incentivo e colaboração de muitas pessoas, às quais dedico minha mais profunda gratidão.

Primeiramente, agradeço a Deus, por me dar força, saúde e coragem para enfrentar os desafios ao longo desta jornada.

À minha família e meu namorado, pelo amor incondicional, paciência e suporte emocional em todos os momentos. Vocês são minha base e minha maior motivação.

À minha orientadora, Maria Aparecida Neves Jardim, pela dedicação, sabedoria e orientação, que foram fundamentais para o desenvolvimento deste projeto. Suas palavras de incentivo e seus ensinamentos foram essenciais para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

Aos colegas e amigos, por compartilharem momentos de aprendizado, apoio mútuo e por tornarem esta caminhada mais leve e significativa.

À equipe do laboratório Genoma, coordenado pela Profa Tit. Cristiane Koga Ito, pelo acolhimento e ensinamentos.

À instituição ICT Unesp e ao programa de pós-graduação CASB, por me proporcionarem um ambiente rico em conhecimento e por viabilizarem o desenvolvimento deste estudo.

Por fim, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, meu mais sincero obrigado. Este é um passo importante na minha jornada e sou profundamente grata a cada um de vocês.

"No fundo, todos temos necessidade de dizer quem somos e o que é que estamos a fazer e a necessidade de deixar algo feito, porque esta vida não é eterna e deixar coisas feitas pode ser uma forma de eternidade." José Saramago

RESUMO

Pinto IAR. Utilização da Fibrina Rica em Plaquetas Injetável (i-PRF) como sistema de liberação de antimicrobianos [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2025.

O estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da Fibrina Rica em Plaquetas Injetável (i-PRF) como sistema de liberação de antimicrobianos, testando sua incorporação e atividade antimicrobiana contra *Porphyromonas gingivalis*. A preparação do i-PRF foi realizada a partir do sangue de um doador voluntário, seguido da incorporação de amoxicilina e metronidazol. Os grupos testados foram: i-PRF; i-PRF + Amoxicilina; i-PRF + Metronidazol. A incorporação dos fármacos foi monitorada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência de Fase Reversa (RP-HPLC) e a atividade antimicrobiana foi avaliada por meio de testes de difusão em ágar. Os resultados demonstraram que a amoxicilina e o metronidazol apresentaram rápida e eficaz incorporação ao i-PRF. Além disso, a Amoxicilina foi eficaz na inibição do crescimento bacteriano quando incorporada ao i-PRF, apresentando halos de inibição significativos. Em contrapartida, o metronidazol não mostrou efeito antimicrobiano sob as condições experimentais testadas. Portanto, i-PRF pode ser uma alternativa viável para a liberação localizada de amoxicilina, promovendo efeitos terapêuticos e regenerativos simultaneamente. No entanto, ajustes na formulação e novos testes são necessários para validar a aplicação do metronidazol no mesmo sistema.

Palavras-chave: Testes in vitro; Fibrina Rica em Plaquetas; Sistema de liberação de drogas; Antibacterianos.

ABSTRACT

Pinto IAR. Use of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) as an antimicrobial delivery system [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2025.

*The study aimed to evaluate the efficacy of Injectable Platelet-Rich Fibrin (i-PRF) as a drug delivery system for antimicrobials, testing its incorporation and antimicrobial activity against *Porphyromonas gingivalis*. The i-PRF was prepared from the blood of a voluntary donor, followed by the incorporation of amoxicillin and metronidazole. The tested groups were: i-PRF; i-PRF + Amoxicillin; i-PRF + Metronidazole. Drug incorporation was monitored using Reverse-Phase High-Performance Liquid Chromatography (RP-HPLC), and antimicrobial activity was assessed through agar diffusion tests. The results demonstrated that both amoxicillin and metronidazole were rapidly and effectively incorporated into the i-PRF. Moreover, amoxicillin was effective in inhibiting bacterial growth when incorporated into i-PRF, showing significant inhibition zones. In contrast, metronidazole did not exhibit antimicrobial effects under the tested experimental conditions. Therefore, i-PRF may represent a viable alternative for the localized delivery of amoxicillin, promoting both therapeutic and regenerative effects simultaneously. However, formulation adjustments and further testing are necessary to validate the application of metronidazole in the same system.*

Keywords: In vitro Techniques; Platelet Rich Fibrin; Drug delivery system; Antibacterials.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	12
3 PROPOSIÇÃO	15
3.1 Objetivos gerais.....	15
3.2 Objetivos específicos.....	15
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	16
4.1 Aspectos éticos	16
4.2 Determinação da Concentração Mínima Inibitória (MIC) dos Fármacos Amoxicilina e Metronidazol	16
4.3 Preparo da Fibrina Rica em Plaquetas Injetável (i-PRF) e Incorporação dos Antibióticos ao (i-PRF).....	17
4.4 Monitoramento de Incorporação por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência de Fase Reversa (RP-HPLC)	18
4.5 Análise do Efeito Antimicrobiano	19
5 RESULTADO	20
5.1 Determinação da MIC para o Fármaco Amoxicilina	20
5.2 Determinação da MIC para o Fármaco Metronidazol	21
5.3 Monitoramento de incorporação por RP-HPLC	22
5.4 Efeito Antimicrobiano	24
6 DISCUSSÃO	25
7 CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS.....	28
ANEXO.....	31

1 INTRODUÇÃO

O tratamento clínico convencional para a periodontite tem como objetivo excluir as fontes infecciosas e diminuir a inflamação para interromper a progressão da doença (Ryder et al., 2018). As abordagens convencionais de tratamento periodontal começam com remoção mecânica e alisamento radicular e, em casos apropriados, procedimentos cirúrgicos podem se fazer necessários. No entanto, essa abordagem pode não ser completamente eficaz em garantir o sucesso do tratamento, com isso, a utilização adicional de antibióticos em conjunto com a terapia periodontal pode proporcionar benefícios clínicos adicionais em determinados grupos de pacientes. (Szulc et al., 2018; Arweiler et al., 2014; Cosgarea et al., 2021). Os antibióticos usados adjuvantes ao tratamento periodontal podem ser administrados tanto sistemicamente quanto localmente (Jepsen et al., 2016). Agentes antimicrobianos administrados localmente podem ser uma das estratégias utilizadas como complemento para o tratamento da doença periodontal (Hanes, Purvis, 2003). Eles apresentam algumas vantagens, como proporcionar alta concentração do medicamento na região alvo, não apresentar efeitos colaterais sistêmicos e resistência bacteriana. (Joshi et al., 2016) Os medicamentos administrados localmente parecem ser uma boa solução para o tratamento causal da periodontite, inclusive uma revisão de literatura demonstra que o metronidazol administrado localmente traz resultados significativos no tratamento da periodontite (Szulc et al., 2018).

A Fibrina Rica em Plaquetas Injetável (i-PRF) tem emergido como um inovador biomaterial na odontologia e medicina regenerativa, destacando-se por suas propriedades de liberação controlada de fatores de crescimento e antimicrobianos (Dohan, Ehrenfest et al., 2010). Outro aspecto relevante é biocompatibilidade do iPRF, que, sendo derivada do próprio sangue do paciente, reduz o risco de rejeição e reações adversas. Essa característica torna a i-PRF uma opção atraente para uso em diversas aplicações clínicas, desde o tratamento de infecções peri-implantares até a regeneração de tecidos moles e duros (Choukroun et al., 2006). Uma revisão feita por Miron, Zhang, 2018 proporcionou uma introdução ao uso da Fibrina Rica em Plaquetas Injetável (i-PRF) como potencial sistema para a liberação de várias biomoléculas. Com isso sua associação com agentes antimicrobianos pode ser uma

abordagem válida para o tratamento da periodontite.

O i-PRF é um material biológico eficiente que auxilia positivamente para a angiogênese, cicatrização de feridas, inflamação e processos de regeneração (Aydinyurt et al., 2021). Para exceder a rápida degradação do PRF, o PRF injetável (iPRF) foi desenvolvido por meio da diminuição da velocidade e do tempo de centrifugação, gerando uma concentração maior de fator de crescimento, em uma forma mais fluida que assegura uma liberação mais prolongada desses fatores (Varela et al., 2019). O i-PRF fica líquido por cerca de 15 minutos, podendo ser utilizado durante esse período (Lei et al., 2019). Depois de aplicado, o fibrinogênio líquido humano que está presente no i-PRF é transformado em um coágulo de PRF, que lentamente vai liberando fatores de crescimento em até 10 dias (Kyyak et al., 2020; Varela et al., 2019; Ucak et al., 2020).

Polak et al., 2019 publicaram um estudo onde destacaram a importância de se obter uma associação entre PRF e antibióticos. Os autores obtiveram um resultado promissor, confirmando a atividade antimicrobiana dessa associação por pelo menos 4 dias, sugerindo seu uso como agente antimicrobiano de liberação lenta.

Diante desses achados, o objetivo da presente pesquisa é avaliar os efeitos do i-PRF associado a antibióticos, buscando ampliar o entendimento sobre sua eficácia aplicação.

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos demonstraram que a incorporação da amoxicilina e do metronidazol ao i-PRF ocorreu de forma rápida e efetiva. Além disso, a amoxicilina incorporada ao i-PRF apresentou liberação consistente do fármaco e atividade antimicrobiana comprovada contra *Porphyromonas gingivalis*. No entanto, para o metronidazol, os resultados indicam a necessidade de estudos adicionais para melhor compreender sua eficácia quando incorporado ao i-PRF e seu potencial antimicrobiano em condições experimentais específicas.

REFERÊNCIAS

Arweiler NB, Pietruska M, Pietruski J, Skurska A, Dolińska E, Heumann C, et al. Six-month results following treatment of aggressive periodontitis with antimicrobial photodynamic therapy or amoxicillin and metronidazole. *Clin Oral Investig.* 2014;18(9):2129–35. doi: 10.1007/s00784-014-1193-6.

Aydinyurt HS, Sancak T, Taskin C, Basbugan Y, Akinci L. Effects of injectable platelet-rich fibrin in experimental periodontitis in rats. *Odontology.* 2021;109(2):422–32. doi: 10.1007/s10266-020-00557-1.

Chellathurai BNK, Ganesh B, Rajaram V. Advanced Platelet-Rich Fibrin in Periosteal Inversion Technique for Root Coverage: A Case Report. *Clin Adv Periodontics.* dezembro de 2020;10(4):181–5.

Cieslik-Bielecka A, Gazdzik TS, Bielecki TM, Cieslik T. Why the platelet-rich gel has antimicrobial activity? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology.* 2007;103(3):303–5. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.08.034.

Cosgarea R, Eick S, Batori-Andronescu I, Jepsen S, Arweiler NB, Rößler R, et al. Clinical and microbiological evaluation of local doxycycline and antimicrobial photodynamic therapy during supportive periodontal therapy: A randomized clinical trial. *Antibiotics.* 2021;10(3):1–12. doi: 10.3390/antibiotics10030277.

Dos Santos Corso da Costa AL, Thiemann A, Oliveira VMM, Fontana AL, Werneck V, Nóbrega A. Aplicação Clínica da Fibrina Rica em Plaquetas Injetável (I-PRF) na Odontologia. *Aesthetic Orofacial Science.* 2022;3(1):68–76. doi: 10.51670/aos.v3i1.85.

Ercan E, Suner SS, Silan C, Yilmaz S, Siddikoglu D, Sahiner N, et al. Titanium platelet-rich fibrin (T-PRF) as high-capacity doxycycline delivery system. *Clin Oral Investig.* 2022;26(8):5429–38. doi: 10.1007/s00784-022-04510-0.

Ghanaati S, Herrera-Vizcaino C, Al-Maawi S, Lorenz J, Miron RJ, Nelson K, et al. Fifteen years of platelet rich fibrin in dentistry and oromaxillofacial surgery: How high is the level of scientific evidence? *Journal of Oral Implantology.* 2018;44:471–92. doi: 10.1563/aaid-joi-D-17-00179.

Hanes PJ, Purvis JP. Local Anti-Infective Therapy: Pharmacological Agents. A Systematic Review. vol. 8. 2003.

Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. 2016.

Joshi D, Garg T, Goyal AK, Rath G. Advanced drug delivery approaches against periodontitis. *Drug Deliv.* 2016;23(2):363–77. doi: 10.3109/10717544.2014.935531.

Kour P, Pudakalkatti PS, Vas AM, Das S, Padmanabhan S. Comparative evaluation of antimicrobial efficacy of platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and injectable platelet-rich fibrin on the standard strains of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(6):S325–30. doi: 10.4103/ccd.ccd_367_18.

Kyyak S, Blatt S, Pabst A, Thiem D, Al-Nawas B, Kämmerer PW. Combination of an allogenic and a xenogenic bone substitute material with injectable platelet-rich fibrin – A comparative in vitro study. *J Biomater Appl*. 2020;35(1):83–96. doi: 10.1177/0885328220914407.

Lei L, Yu Y, Ke T, Sun W, Chen L. The application of three-dimensional printing model and platelet-rich fibrin technology in guided tissue regeneration surgery for evere bone defects. *Journal of Oral Implantology*. 2019;45(1):35–43. doi: 10.1563/aaid-joi-D-17-00231.

Miron RJ, Zhang Y. Autologous liquid platelet rich fibrin: A novel drug delivery system. *Acta Biomater*. 2018;75:35–51. doi: 10.1016/j.actbio.2018.05.021.

Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Invest*. novembro de 2017;21(8):2619–27. Polak D, Clemer-Shamai N, Shapira L. Incorporating antibiotics into platelet-rich fibrin: A novel antibiotics slow-release biological device. *J Clin Periodontol*. 2019;46(2):241–7. doi: 10.1111/jcpe.13063.

Rafiee A, Memarpour M, Taghvamanesh S, Karami F, Karami S, Morowvat MH. Drug Delivery Assessment of a Novel Triple Antibiotic-Eluting Injectable Platelet-Rich Fibrin Scaffold: An In Vitro Study. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;22(3):380–8. doi: 10.2174/1389201021666200605110250.

Ryder MI, Couch ET, Chaffee BW. Personalized periodontal treatment for the tobacco- and alcohol-using patient. *Periodontol 2000*. 2018;78(1):30–46. doi: 10.1111/prd.12229.

Straub A, Vollmer A, Lâm TT, Brands RC, Stapf M, Scherf-Clavel O, et al. Evaluation of advanced platelet-rich fibrin (PRF) as a bio-carrier for ampicillin/sulbactam. *Clin Oral Investig*. 2022;26(12):7033–44. doi: 10.1007/s00784-022-04663-y.

Szulc M, Zakrzewska A, Zborowski J. Local drug delivery in periodontitis treatment: A review of contemporary literature. *Dent Med Probl*. 2018;55(3):333–42. doi: 10.17219/DMP/94890.

Takamori ER, Teixeira MVT, Menezes K, Carias RBV, Borojevic R. Fibrina rica em plaquetas: preparo, definição da qualidade, uso clínico. *Vigilância Sanitária Em Debate*. 2018;6(1):118. doi: 10.22239/2317-269x.01044.

Tunali M, Özdemir H, Küçükodaci Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, et al. A novel platelet concentrate: Titanium-prepared platelet-rich fibrin. *Biomed Res Int*. 2014;2014. doi: 10.1155/2014/209548.

Varela HA, Souza JCM, Nascimento RM, Araújo RF, Vasconcelos RC, Cavalcante RS, et al. Injectable platelet rich fibrin: cell content, morphological, and protein characterization. *Clin Oral Investig*. 2019;23(3):1309–18. doi: 10.1007/s00784-018-2555-2.

Xing R, Witso IL, Jugowiec D, Tiainen H, Shabestari M, Lyngstadaas SP, et al. Antibacterial effect of doxycycline-coated dental abutment surfaces. *Biomedical Materials (Bristol)*. 2015;10(5). doi: 10.1088/1748-6041/10/5/055003.

Zhang M, Seleem MN, Cheng JX. Rapid Antimicrobial Susceptibility Testing by Stimulated Raman Scattering Imaging of Deuterium Incorporation in a Single Bacterium. *Journal of Visualized Experiments*. 2022;2022(180). doi: 10.3791/62398.