



**CAROLINNE MACHADO MARINHO**

**Efeito do Plasma Rico em Plaquetas na regeneração periodontal.**

**Revisão de literatura**

**ARAÇATUBA - SP**

**2011**

**CAROLINNE MACHADO MARINHO**

**Efeito do Plasma Rico em Plaquetas na regeneração periodontal.**

**Revisão de literatura**

**Trabalho de Conclusão de Curso  
como parte dos requisitos para a  
obtenção do título de Graduação  
em Odontologia da Faculdade de  
Odontologia de Araçatuba,  
Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”.**

**Orientadora: Profª Adjunto Maria  
José Hitomi Nagata**

**ARAÇATUBA - SP**

**2011**

MARINHO, CM. **Efeito do Plasma Rico em Plaquetas na regeneração periodontal. Revisão de literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso – Araçatuba: UNESP – Univ. Estadual Paulista; 2011.

### **Resumo**

A regeneração periodontal envolve a formação de osso alveolar, cemento e um novo ligamento periodontal funcional. Para que a regeneração periodontal ocorra, eventos biológicos como a migração, adesão, multiplicação e diferenciação celular precisam ocorrer em uma sequência bem orquestrada. Uma das técnicas propostas para a regeneração dos tecidos periodontais é a utilização do Plasma Rico em Plaquetas (PRP). O uso do PRP é baseado na premissa de que plaquetas constituem um reservatório natural de fatores de crescimento que, uma vez liberados, podem regular positivamente o processo de regeneração tecidual. Assim, a racionalidade para o uso local do PRP na regeneração tecidual está, sobretudo, no aumento do nível de fatores de crescimento no sítio da ferida após a degranulação das plaquetas. Em relação aos reais benefícios do PRP na regeneração periodontal, a literatura científica tem mostrado resultados contraditórios tanto em estudos *in vitro* como em estudos *in vivo*. O objetivo deste estudo foi revisar as evidências científicas atuais que sustentam o uso do PRP para a potencialização da regeneração periodontal.

**Palavras-chave:** Plasma Rico em Plaquetas; Regeneração, ratos.

MARINHO, CM. **Effects of Platelet-Rich Plasma on periodontal regeneration. A literature review.** Dental School of Araçatuba: UNESP – Univ. Estadual Paulista; 2011.

### **Abstract**

Periodontal regeneration involves the formation of alveolar bone, cementum, and a new functional periodontal ligament. In order to obtain periodontal regeneration, a number of biologic events, including cell migration, adherence, multiplication, and differentiation, need to occur in a well-orchestrated sequence. Platelet-Rich Plasma (PRP) has been one of the techniques proposed for periodontal regeneration. The use of PRP is based on the fact that platelets are a natural reservoir of growth factors (GFs) that may improve the tissue regeneration when they are released. Therefore, the rationale behind the use of PRP is the assumption that it may improve wound healing by increasing the levels of GFs in the wound site after degranulation of the platelets. *In vitro* and *in vivo* studies have shown contradictory results with regard to the real benefits of PRP on periodontal regeneration. The purpose of this study was to review the scientific evidence that supports the use of PRP to enhance periodontal regeneration.

**Keywords:** Platelet-Rich Plasma; Regeneration.

## **Sumário**

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 1- Introdução            | 06 |
| 2- Revisão de literatura | 08 |
| 3- Conclusão             | 29 |
| 4- Referências           | 30 |

## Introdução

A regeneração periodontal envolve a formação de osso alveolar, cemento e um novo ligamento periodontal funcional. Para que a regeneração periodontal ocorra, eventos biológicos como a migração, adesão, multiplicação e diferenciação celular precisam ocorrer em uma sequência bem orquestrada (CAMARGO et al., 2009). Novos métodos de terapia periodontal têm sido investigados nos últimos anos, tais como os fatores de crescimento. Uma das técnicas propostas para a regeneração dos tecidos periodontais é a utilização do Plasma Rico em Plaquetas (PRP). Plaquetas são uma fonte rica de importantes fatores de crescimento, como o Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF), o Fator de Crescimento Transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), os quais estão envolvidos na cascata angiogênica e participam na reparação de tecidos duros e moles (MARX, 2004; BERTRAND-DUCHESNE et al., 2010). Portanto, a racionalidade para o uso local do PRP na regeneração tecidual está, sobretudo, no aumento do nível de fatores de crescimento no sítio da ferida após a degranulação das plaquetas (MARX, 2004).

Alguns estudos *in vitro* demonstraram a influência positiva do PRP em células do ligamento periodontal e fibroblastos gengivais (OKUDA et al., 2003; ANNUNZIATA et al., 2005; CREEPER et al., 2009). Annunziata et al. (2005) demonstraram que o PRP promoveu forte estimulação da proliferação de células do ligamento periodontal, menor aumento da taxa de crescimento de fibroblastos gengivais e diminuição da proliferação de queratinócitos. Além disso, foi observado um aumento da produção de colágeno e de fosfatase alcalina nas células do ligamento periodontal humano.

Em um estudo *in vivo*, o PRP estimulou a diferenciação de células do ligamento periodontal em cementoblastos, induzindo a cementogênese (SUAID et al., 2008).

Plachokova et al. (2008), em uma revisão sistemática, demonstraram evidências dos efeitos benéficos do PRP no tratamento de defeitos periodontais.

Estudos clínicos que avaliaram a influência do PRP no tratamento de defeitos periodontais apresentaram resultados controversos (OKUDA et al., 2005; KECALI et al., 2008; CAMARGO et al., 2009; MARKOU et al., 2009). Independente dos resultados observados, é importante considerar que, nesses modelos investigativos, não foi possível determinar qual o tipo de cicatrização periodontal (regeneração ou reparo) ocorrido, pois nenhuma avaliação histológica foi realizada. Além disso, não foi possível constatar qual a participação individual do PRP na obtenção dos resultados, pois as terapias utilizadas incluíram outros biomateriais, os quais podem ter obscurecido o efeito biológico genuíno do PRP (PRYOR et al., 2005).

O objetivo deste estudo foi revisar as evidências científicas atuais que sustentam o uso do PRP para a potencialização da regeneração periodontal.

## Revisão de Literatura

Diante de uma injúria traumática ou cirúrgica onde ocorre dano vascular, manifesta-se um dos mais complexos mecanismos a favor da vida: a hemostasia. Três grupos de fenômenos fisiológicos compõem este evento: histovasculoplaquetários, plasmáticos e trombodinâmicos (VANDER et al., 1981; BERNE; LEVY, 2000; GUYTON; HALL, 2002; SANTOS; SANTOS, 2004).

A destruição da rede vascular é seguida de vasoconstrição reflexa. Assim, há diminuição da velocidade do fluxo do sangue e conseqüente aumento de sua viscosidade, que permitirá a concentração de leucócitos, hemácias e, principalmente, plaquetas no ambiente da lesão. Com a exposição do subendotélio e dos tecidos adjacentes, as plaquetas exercem sua primeira função: adesividade. Elas aderem a qualquer superfície diferente do endotélio vascular íntegro. A seguir, exercem sua segunda função: agregabilidade, ou seja, a capacidade de aderir a outras plaquetas e, assim, formar o trombo plaquetário ou trombo branco (BERNE; LEVY, 2000).

Entretanto, o trombo plaquetário é suficiente para promover a hemostasia apenas de pequenos vasos. Caso o volume hemorrágico seja maior, o organismo utilizará outros fenômenos, chamados plasmáticos, ou simplesmente, coagulação. É a fase da hemostasia em que o organismo transforma o tecido sangüíneo líquido em gel e, a seguir, em sólido (coágulo). As globulinas presentes no plasma e fabricadas pelo fígado, medula óssea e outras células são ativadas pela ação de enzimas plasmáticas e proteínas não-enzimáticas ou, simplesmente, pelo contato com uma superfície diferente do endotélio vascular íntegro (SANTOS; SANTOS, 2004).

Inicia-se, então, um conjunto de eventos biológicos de maneira sequencial, perfeitamente ordenados. No local da injúria tecidual, forma-se a tromboplastina, com a

participação de fatores unicamente plasmáticos (via intrínseca) ou a partir de material tromboplástico tecidual (via extrínseca). A tromboplastina, por sua vez, atua sobre a protrombina, que se transforma em trombina (a mais potente substância coagulante conhecida). A ação da trombina sobre o fibrinogênio o converte em fibrina, finalizando a coagulação do sangue (GUYTON; HALL, 2002; SANTOS; SANTOS, 2004).

Em seguida, as plaquetas, contidas dispersamente no coágulo formado, sofrem uma transformação metabólica denominada metamorfose viscosa. São emitidos pseudópodes que, em sua extensão máxima, encontram outros com os quais se aderem, formando uma rede celular plaquetária. Nesse momento, há produção de uma proteína (tromboastenina) que, liberando energia, promove a retração dos pseudópodes e do coágulo. Essa retração expulsa o plasma que permeia o trombo, tornando-o mais firme, mais obliterante, mais tamponante e eficaz (VANDER et al., 1981).

Começam, então, neste ambiente delimitado pelo coágulo sangüíneo, todos os processos biológicos de regeneração ou reparação tecidual através da liberação de fatores de crescimento contidos nas plaquetas (GUYTON; HALL, 2002). O mecanismo denominado de “reparo” consiste em uma restauração tecidual sem que esta apresente as características biológicas das estruturas anteriormente existentes no local. Caso ocorra uma reconstrução similar aos tecidos anteriormente existentes e manutenção das características fisiológicas originais, acontecerá um processo de “regeneração” (THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 2001).

O objetivo da terapia periodontal regenerativa é restaurar a estrutura e função do periodonto. Isto significa que a estrutura e função da gengiva, osso alveolar, cemento radicular e ligamento periodontal devem ser restaurados. Em contraste, o reparo periodontal implica na cicatrização sem restaurar o aparato de inserção do dente e é frequentemente

associado à formação do epitélio juncional longo (BOSSHARDT & SCULEAN, 2009). Um passo crítico para alcançar a regeneração periodontal é a formação de novo cemento. Tem sido demonstrado que o cemento apresenta capacidade de auto-regeneração muito limitada, mesmo na ausência de exposição prévia ao biofilme dental (BENATTI et al., 2006).

Basicamente, para que o processo de regeneração tecidual ocorra, é necessária a consolidação de uma tríade composta por três pilares: um arcabouço, moléculas sinalizadoras e células especializadas (UEDA, 2001). O coágulo sanguíneo parece estar estruturado sobre estes três pilares, sendo, na verdade, o palco perfeito para que o espetáculo regenerativo possa ocorrer e ponto de partida para o estudo e compreensão dos mecanismos envolvidos na reconstrução dos tecidos. Fibrina, plaquetas e fatores de crescimento, constituintes naturais do coágulo, são alvo de quase um século de pesquisas e tentativas de imitar os caminhos naturais da regeneração tecidual.

Como já mencionado, um dos principais objetivos da hemostasia é formar fibrina. A formação de fibrina e sua estabilização representam o primeiro dos três componentes citados anteriormente, fundamental para que a regeneração tecidual seja alcançada: um arcabouço. A rede de fibrina do coágulo sanguíneo é uma matriz fértil na qual populações celulares poderão aderir-se e iniciar diversos eventos, tais como síntese de Ácido Desoxirribonucléico (DNA), quimiotaxia, citodiferenciação e síntese de matriz extracelular (LYNCH et al., 1999).

As propriedades da fibrina têm sido extensivamente estudadas desde 1909 (BHANOT; ALEX, 2002). Selantes de fibrina foram primeiramente usados para estabelecer a hemostasia no início do século. Em 1940, Young e Medawar misturaram trombina bovina com fibrinogênio do plasma para produzirem o primeiro adesivo biológico. Porém, o método de isolamento usado nesta época não permitiu uma concentração de fibrinogênio suficientemente alta. Somente com o progresso nas técnicas de fracionamento do plasma foi

possível produzir altas concentrações de fibrinogênio. Os selantes de fibrina tornaram-se comercialmente disponíveis na Europa apenas a partir de 1970 (SOFFER et al., 2004). Esses produtos, também chamados “colas de fibrina” ou “adesivos teciduais de fibrina”, são derivados do plasma humano e mimetizam os estágios finais da coagulação do sangue (YAMADA et al., 2003). A cola de fibrina pode ser obtida a partir do sangue de vários doadores ou do sangue de um único doador. No caso de um único doador, ela pode ser autógena ou alógena. A purificação dos compostos para inativação de possíveis vírus envolve tratamentos que utilizam um solvente químico ou calor seco (SIERRA, 1993). A possibilidade de transmissão de vírus é ainda um assunto de muito debate, tornando as formulações autógenas mais atrativas. Nos Estados Unidos, a “Food and Drug Administration” (FDA) não aprovou qualquer preparado comercial obtido de vários doadores de sangue. Produtos derivados de um único doador (previamente submetido a vários testes para averiguar possíveis contaminações virais) ou fontes autógenas de fibrinogênio são mais comumente empregados (SIERRA, 1993).

O fibrinogênio é isolado do sangue a partir de um processo de centrifugação combinado com crioprecipitação ou precipitação por etanol, sulfato de amônia e polietilenoglicol. As soluções concentradas de fibrinogênio são, então, misturadas com trombina, transformando-se em um adesivo de fibrina (SILVER et al., 1995). Estes produtos, biodegradáveis e biocompatíveis, são usados topicamente para se alcançar a hemostasia e selamento dos tecidos. Eles também são usados para acelerar o reparo de tecidos enxertados ou injuriados, bem como para melhorar o fechamento da ferida juntamente com suturas. São rotineiramente usados em cirurgia cardiovascular e torácica, neurocirurgia, cirurgia oftálmica, cirurgia reconstrutiva e cirurgia buco-maxilo-facial (SILVER et al., 1995; SOFFER et al., 2004; YUCEL et al., 2003).

Os adesivos de fibrina reproduzem o último passo da cascata da coagulação, independente dos mecanismos hemostáticos do indivíduo. Entretanto, não existe neste tipo de “coágulo de fibrina” a participação de nenhum componente celular para sua formação e estabilização. A ausência de plaquetas neste tipo de “coágulo”, que são um dos principais constituintes do coágulo sangüíneo natural, parece explicar o motivo do fracasso de vários estudos experimentais que tentaram mostrar uma maior neoformação óssea quando adesivos de fibrina foram testados isoladamente em defeitos ósseos (SOFFER et al., 2003). Além de um arcabouço para que a regeneração dos tecidos ocorra, é necessária também a presença de moléculas sinalizadoras. Sabe-se que as plaquetas são um reservatório natural destas moléculas, os chamados fatores de crescimento.

Em uma visão ultra-estrutural, as plaquetas podem ser divididas em três zonas: 1) zona sol-gel, constituindo o sistema citoesquelético; 2) zona das organelas, composta pelos elementos de depósitos e os metabólitos e 3) o sistema canalicular, responsável pela comunicação com o plasma e pela rota de liberação das organelas de depósito (corpos densos e grânulos plaquetários). Merecem especial atenção os grânulos  $\alpha$  plaquetários, que são os verdadeiros responsáveis pela liberação dos fatores de crescimento quando ocorre a granulação (quebra) plaquetária (MARX; GARG, 1999).

Fatores de crescimento são proteínas que servem como agentes sinalizadores para as células. Três tipos de ação são possíveis: (1) a autócrina, na qual o fator de crescimento influencia a célula de origem ou outras células de fenótipo idêntico (por exemplo, um fator de crescimento produzido por um osteoblasto influencia a atividade de um outro osteoblasto); (2) a parácrina, na qual o fator de crescimento influencia uma célula vizinha que tenha fenótipo diferente da célula de origem (por exemplo, um fator de crescimento produzido por um osteoblasto estimula a diferenciação de uma célula indiferenciada); e (3) a endócrina, na qual

o fator de crescimento influencia uma célula com fenótipo diferente da célula de origem e que se encontra em um local anatômico remoto (por exemplo, um fator de crescimento produzido no tecido neural estimula a atividade de um osteoblasto). Assim, um fator de crescimento pode ter efeitos em múltiplos tipos de células, induzindo uma infinidade de funções celulares em vários tecidos (LIEBERMAN et al., 2002).

Alguns fatores de crescimento foram identificados durante diferentes fases da regeneração. Avaliando-se esses fatores de crescimento, pôde-se inferir que eles são potenciais agentes terapêuticos para acelerar o reparo de defeitos periodontais. Entre estes polipeptídeos, pode-se citar a família do Fator de Crescimento Transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), as Proteínas Ósseas Morfogenéticas (BMPs), o Fator de Crescimento de Fibroblasto (FGF), o Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas e suas isoformas (PDGF-AA, PDGF-BB e PDGF-AB) e o Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF). Dentre estes fatores, o PDGF e o TGF- $\beta$  são liberados, principalmente, pelos grânulos  $\alpha$  plaquetários (LIEBERMAN et al., 2002).

Estudos em culturas de células mostraram um importante papel do PDGF no processo de regeneração tecidual. Dentre suas habilidades, são contundentes a capacidade de estimular a quimiotaxia, promover a ativação celular e aumentar a proliferação de fibroblastos e osteoblastos (LYNCH et al., 1987; MATSUDA et al., 1992). A administração de PDGF exógeno permitiu o reparo ósseo de fraturas em tíbia (NASH et al., 1994) e defeitos de tamanho crítico (DTC) em calvária de coelhos (VIKJAER et al., 1997). Algumas evidências sugerem, também, que o PDGF pode aumentar o reparo e a regeneração periodontal (PARK et al., 1995). Em estudos clínicos, o PDGF exibiu efeitos favoráveis na regeneração periodontal, medidas pelo ganho de inserção clínica e preenchimento radiográfico do defeito em humanos (HOWELL et al., 1997; NEVINS et al., 2005).

O papel de TGF- $\beta$  no reparo ósseo foi estudado nos modelos experimentais que envolvem injeções subperiosteais em fêmur (JOYCE et al., 1990) e calvária (NODA; CAMILLIERE, 1989) de ratos, DTC em tíbias de coelhos (LIND et al., 1993) e dispositivos protéticos para crescimento ósseo em cães (SUMNER et al., 1995). A mais importante função do TGF- $\beta$  parece ser a promoção da quimiotaxia de precursores de osteoblastos e o controle da diferenciação de osteoblastos *in vivo* (DUCY et al., 2000). TGF- $\beta$  também aumenta a proliferação de células mesenquimais indiferenciadas *in vitro* e induz a formação óssea a partir destas células *in vivo* (CASSIEDE et al., 1996).

Posto que o PDGF e TGF- $\beta$  podem agir de diversos modos no processo de cicatrização das feridas, pode-se pressupor que a combinação destes fatores de crescimento é capaz de resultar em um estímulo sinérgico de diferentes funções metabólicas (YAZAWA et al., 2004b). Alguns estudos mostraram resultados satisfatórios após o uso da combinação de PDGF-BB e TGF- $\beta$ 1 (PFEILSCHIFTER et al., 1990; LIND, 1998). De fato, estes fatores combinados podem realmente aumentar a vascularização dos tecidos, promover a proliferação de fibroblastos, elevar a taxa de colágeno, acelerar a formação de tecido de granulação e realçar a osteogênese (LOZADA et al., 2001).

A aplicação clínica dos fatores do crescimento parece ter potencial para melhorar significativamente o tratamento dos defeitos periodontais. Entretanto, a purificação destes compostos ou a produção dos mesmos através da tecnologia do DNA recombinante são processos que envolvem elevados custos financeiros (MARLOVITS et al., 2004). Assim, há uma constante busca por sistemas apropriados que permitam ao cirurgião-dentista utilizar os fatores de crescimento aplicando técnicas bem sucedidas da engenharia tecidual, com menor custo e morbidade.

Uma das estratégias propostas é acelerar e otimizar os efeitos dos fatores de crescimento contidos nas plaquetas (YAZAWA et al., 2004b). As plaquetas podem proporcionar uma combinação simultânea de múltiplos fatores de crescimento no micro ambiente das células ósseas, trazendo benefícios que superam o uso isolado destes polipeptídios (MARLOVITS et al., 2004).

Um aparente sucesso dos concentrados de plaquetas tem sido relatado nas áreas de otorrinolaringologia, oftalmologia, cirurgia de cabeça e pescoço, neurocirurgia e cirurgia cardíaca. Vários autores mostraram que a reinfusão de concentrados de plaquetas autógenos durante cirurgias cardíacas abertas reduziu a perda de sangue no trans e pós-operatório, bem como evitou a transfusão de produtos homógenos (MISUMI et al., 1995; YAMAMOTO et al., 1996). Saindo do campo dos benefícios hemostáticos e passando para o lado regenerativo, o gel de plaquetas tem sido utilizado, por exemplo, em cirurgias oftalmológicas para fechamento de buracos de mácula (GAUDRIC et al., 1995; KOROBNELNIK et al., 1996; MINIHAN et al., 1997).

A partir desses conhecimentos, Whitman et al. (1997) propuseram uma modificação da antiga cola de fibrina, que já vinha sendo usada com resultados clínicos satisfatórios, especialmente como um potencial carreador para materiais de enxerto no tratamento de defeitos ósseos maxilo-faciais. A cola de fibrina funcionava apenas como uma matriz para a reconstrução tecidual. Assim, Whitman et al. (1997), buscando a excelência da regeneração e observando as propriedades do coágulo natural, propuseram o uso de uma cola de fibrina autógena associada a fatores de crescimento, o denominado Plasma Rico em Plaquetas (PRP).

O PRP é usado como uma tentativa de enriquecer o coágulo natural. Enquanto este último contém 95% de células vermelhas, 4% de plaquetas e 1% de células brancas, o PRP possui 4% de células vermelhas, 95% de plaquetas e 1% de células brancas (DINATO et al.,

2001). A alta concentração de plaquetas e, conseqüentemente, de fatores de crescimento consolidam o segundo dos três pilares essenciais para a regeneração dos tecidos, ou seja, a presença de moléculas sinalizadoras.

Os fatores de crescimento presentes no PRP incluem os três isômeros do Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF-AA, PDGF-BB e PDGF-AB), dois dos numerosos Fatores de Crescimento Transformadores- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1 e TGF- $\beta$ 2), o Fator de Crescimento Endotelial Vascular e o Fator de Crescimento Epitelial (WHITMAN et al., 1997; MARX et al., 1998). Além destas substâncias, o PRP contém fibrina, fibronectina e vitronectina. Estas proteínas são capazes de favorecer a adesão celular e atuam como uma matriz para a formação de osso, tecido conjuntivo e epitélio (MARX, 2004). A presença de leucócitos em sua constituição também lhe confere uma resistência natural aos processos infecciosos e/ou alérgicos (MARX; GARG, 1999).

O PRP é um composto autógeno, seguro, livre de riscos relativos à transmissão de doenças ou desenvolvimento de reações antigênicas. Sua ação é marcada pelo aumento (mitogênese) de células responsáveis pela regeneração dos tecidos perdidos e pelo estímulo do crescimento vascular (angiogênese) (MARX, 2001).

Os reais benefícios do PRP no reparo ósseo puderam ser melhor evidenciados somente com o trabalho de Marx et al. (1998). Estes autores estudaram, em 88 pacientes, a combinação de PRP e enxertos ósseos medulares no tratamento de defeitos mandibulares contínuos, com 5 a 6 cm, resultantes da remoção de tumores benignos e malignos. Os resultados deste estudo mostraram maturação mais rápida dos enxertos com PRP (1,16 a 2,16 vezes), bem como uma maior densidade óssea dos mesmos quando comparados aos enxertos sem PRP. A partir dos promissores resultados deste estudo, o PRP destacou-se, no campo odontológico, como um

agente capaz de potencializar os caminhos naturais da regeneração tecidual de forma segura e barata.

Recentemente, o PRP foi introduzido no campo da cirurgia periodontal com o propósito de regeneração dos tecidos periodontais (HAN et al., 2007). A racionalidade para o uso local do PRP na regeneração periodontal está, sobretudo, no aumento do nível de fatores de crescimento no sítio da ferida após a degranulação das plaquetas (MARX, 2004).

Vários estudos *in vitro* mostraram a capacidade do PRP em promover a proliferação de diversos tipos de células, incluindo células do ligamento periodontal (OKUDA et al., 2003; ANNUNZIATA et al. 2005; HAN et al., 2007; CREEPER et al., 2009; PANTOU et al., 2010), fibroblastos gengivais (LIU et al., 2002; ANNUNZIATA et al. 2005; CÁCERES et al., 2008; PEPELASSI et al., 2009), osteoblastos (SOFFER et al., 2004; GRAZIANI et al., 2006; CREEPER et al., 2009), células endoteliais (KILIAN et al., 2004) além de crescimento e diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas (LUCARELLI et al., 2003; GRUBER et al., 2004).

No estudo de Annunziata et al. (2005), demonstrou-se que o PRP promoveu forte estimulação da proliferação de células do ligamento periodontal, menor aumento da taxa de crescimento de fibroblastos gengivais e diminuição da proliferação de queratinócitos quando comparado ao controle. Observou-se, ainda, aumento da produção de colágeno e de fosfatase alcalina nas células do ligamento periodontal humano. Os autores relataram, ainda, que nas culturas de células do ligamento periodontal humano tratadas com PRP durante 7 dias, os níveis de colágeno foram duas vezes maiores que o controle.

O estudo *in vitro* de Pantou et al. (2010) também mostrou efeitos positivos do PRP na proliferação de células do ligamento periodontal humano. O tratamento com PRP, sozinho ou combinado com enxerto ósseo alógeno, exibiu forte efeito mitogênico, estatisticamente

significante, sobre essas células. Segundo os autores, esse efeito comprovado do PRP na proliferação de células consiste em um dos passos básicos na cascata de eventos que ocorrem durante o reparo de tecidos periodontais.

Contudo, resultados contraditórios foram demonstrados em outro estudo *in vitro*, onde se observou que o PRP não levou a alterações significativas na proliferação e crescimento dos fibroblastos gengivais e osteoblastos do osso trabecular (CENNI et al., 2009).

Tem sido proposto, em estudos clínicos, que o PRP pode ser utilizado sozinho ou em associação com vários tipos de materiais de enxerto para liberar fatores de crescimento no sítio da ferida, especialmente para aumentar a regeneração óssea e/ou periodontal (CREEPER et al., 2009). Evidências dos efeitos benéficos do PRP no tratamento de defeitos periodontais foram apresentadas na revisão sistemática realizada por Plachokova et al. (2008).

Com o propósito de avaliar se o osso autógeno associado ao PRP promoveria um efeito terapêutico na forma de regeneração da inserção do ligamento periodontal, um estudo clínico foi realizado com 26 pacientes diagnosticados com periodontite crônica e avançada (CZURYSZKIEWICZ-CYRANA & BANACH, 2006). Os autores concluíram que o tratamento com osso autógeno associado ao PRP promoveu significativa melhora clínica dos tecidos periodontais. Posteriormente, um estudo animal foi realizado, onde se observou regeneração periodontal com completo preenchimento dos defeitos de furca Classe II com cimento, osso alveolar e ligamento periodontal, em 8 semanas após o tratamento desses defeitos com enxerto de osso autógeno cortical associado ou não ao PRP. Apesar de ambos os grupos (osso autógeno somente e osso autógeno associado ao PRP) terem apresentado resultados superiores quando comparados ao grupo controle (somente raspagem e alisamento dental), diferenças significativas não foram observadas entre os mesmos (SIMSEK et al., 2010).

Embora o osso autógeno seja considerado o material de enxerto ideal para cirurgias ósseas reconstrutivas devido ao seu potencial osteogênico, osteoindutivo e osteocondutivo (Hallman & Thor 2008), existem desvantagens decorrentes do seu uso, como morbidade, disponibilidade limitada e imprevisibilidade na reabsorção do enxerto (Hallman & Thor 2008, Kasten et al. 2008).

Na busca de um substituto adequado para o osso autógeno, os enxertos ósseos alógenos são uma opção viável. Piemontese et al. (2008), em um estudo clínico randomizado, comparou a combinação de PRP e osso alógeno desmineralizado fresco congelado (DFDBA) ao uso do DFDBA sozinho. A combinação dos tratamentos levou a uma melhora clínica significativa da profundidade de sondagem e da inserção clínica quando comparado ao grupo DFDBA. Ambos os tratamentos apresentaram preenchimento por tecido duro e diminuição na sondagem óssea aos 12 meses pós-operatórios quando comparados à “baseline”. Não houve diferença estatística significativa na resposta dos tecidos duros entre os dois grupos de tratamento. Esses resultados contradizem, em parte, a opinião de Marx (2001), segundo o qual a cicatrização de enxertos ósseos alógenos não poderia ser beneficiada pelo PRP, pois esses enxertos não possuem células viáveis. Segundo este autor, os enxertos ósseos alógenos não podem responder aos estímulos dos FCs presentes no PRP da mesma forma que os enxertos ósseos autógenos.

Resultados controversos foram relatados em outros estudos clínicos realizados para avaliar o tratamento de defeitos intra-ósseos com PRP associado ao DFDBA ou PRP somente. Ilgenli et al. (2007) concluíram que a associação de ambos os tratamentos foi mais efetiva do que o uso isolado do PRP no tratamento de defeitos intra-ósseos. Contudo, Markou et al. (2009) demonstraram que, apesar dos dois tipos de tratamentos terem promovido melhoras significativas no nível de inserção clínica, profundidade de sondagem, sondagem do defeito,

redução da superfície de área e preenchimento do defeito, quando comparados ao “baseline”, a adição do DFDBA ao PRP não aumentou significativamente o resultado do tratamento.

Os enxertos xenógenos também têm sido muito utilizados como substitutos ósseos para o tratamento de defeitos periodontais. Diversos estudos clínicos avaliaram a influência do PRP associado ao osso bovino no tratamento de defeitos periodontais. Lekovic et al. (2002) compararam a associação de osso bovino, PRP e Regeneração Tecidual Guiada (RTG) com uma combinação de apenas PRP e osso bovino para o tratamento de defeitos intra-ósseos em humanos. Aos 6 meses pós-operatórios, o exame clínico dos pacientes mostrou redução da profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica, bem como o preenchimento ósseo dos defeitos na avaliação realizada em procedimentos cirúrgicos de re-entrada. Como os resultados dos dois grupos foram semelhantes, pôde-se concluir que a RTG não proporcionou nenhum benefício quando combinada com osso bovino e PRP.

Os resultados de Lekovic et al. (2002) podem ser talvez explicados pelas próprias características da fibrina existente no PRP, a qual pode agir também como uma membrana e, conforme os estudos *in vitro* de Kawase et al. (2005), promove a síntese de colágeno e adesão celular. A adição de fatores de crescimento é um outro aspecto favorável do PRP, pois os mesmos podem acelerar o processo regenerativo, fazendo com que as células do ligamento periodontal e osso alveolar povoem a área do defeito mais rapidamente do que as células epiteliais, tornando o efeito promovido pela RTG insignificante.

Camargo et al. (2002) compararam a associação de osso bovino, PRP e RTG com apenas RTG no tratamento de defeitos infra-ósseos. Todos os parâmetros clínicos avaliados foram significativamente melhores no grupo que recebeu a terapia tripla, sugerindo que PRP e osso bovino proporcionaram efeitos adicionais à RTG.

Outros estudos clínicos avaliaram a efetividade da combinação do PRP, osso bovino e RTG como tratamento regenerativo em defeitos de furca de molares grau II (Lekovic et al., 2003) e defeitos intra-ósseos (Camargo et al., 2005) comparados ao grupo controle, no qual foi realizado somente o debridamento cirúrgico do defeito. De forma semelhante, todos os parâmetros clínicos avaliados nestes estudos foram significativamente melhores nos grupos que receberam a terapia tripla, indicando que a técnica combinada é uma modalidade efetiva no tratamento regenerativo de defeitos mandibulares de furca grau II e defeitos intra-ósseos em humanos. Contudo, é importante considerar que, nesses estudos clínicos, bem como nos estudos anteriores de Lekovic et al. (2002) e Camargo et al. (2002), não foi possível determinar qual a participação individual do PRP e do osso bovino na obtenção dos resultados.

Assim, Hanna et al. (2004) avaliaram, em humanos, defeitos infra-ósseos tratados apenas com osso bovino ou osso bovino com PRP. A diminuição na profundidade de sondagem e o aumento nos níveis de inserção clínica foram significativamente maiores no grupo tratado com osso bovino associado ao PRP que no grupo tratado somente com osso bovino. Contudo, como Hanna et al. não avaliaram as mudanças no nível ósseo ou no preenchimento ósseo, o benefício trazido pela adição de PRP ao osso bovino como terapia para defeitos intra-ósseos não foi totalmente evidenciado. Com o intuito de realizar uma avaliação abrangente, Oyang et al. (2006) avaliaram, também, defeitos intra-ósseos tratados apenas com osso bovino ou osso bovino com PRP, considerando os seguintes parâmetros: profundidade de sondagem, nível de inserção clínica, sondagem óssea e preenchimento ósseo do defeito. O tratamento com a combinação de osso bovino e PRP levou a melhora significativa em todos os parâmetros avaliados, inclusive no nível e preenchimento ósseo, quando comparado ao tratamento somente com osso bovino. Os autores enfatizaram, contudo, que novos estudos seriam necessários para avaliar a efetividade a longo prazo do PRP.

Recentemente, Rodrigues et al. (2011) avaliaram a eficácia do PRP sozinho ou combinado com osso bovino inorgânico natural no tratamento de defeitos periodontais intra-ósseos em humanos. No período de 3 e 6 meses pós-operatórios, observou-se melhora estatisticamente significativa na profundidade de sondagem da bolsa e nível de inserção clínica no grupo tratado com PRP associado ao osso bovino inorgânico natural quando comparado com o grupo tratado somente com PRP. Entretanto, aos 9 meses pós-operatórios, diferenças estatísticas não foram observadas entre os grupos, demonstrando que ambos os tratamentos resultaram em melhora clínica significativa.

Deve-se ressaltar, contudo, que outros estudos clínicos que avaliaram o uso do PRP associado ao osso bovino apresentaram resultados contraditórios aos anteriormente mencionados. A efetividade clínica da combinação do osso bovino, PRP e RTG foi comparada com a combinação do osso bovino e RTG em defeitos intra-ósseos. Ambos os tratamentos proporcionaram redução na profundidade de sondagem e aumento do nível de inserção clínica, sendo que a adição do PRP não melhorou os resultados obtidos com o osso bovino associado à RTG (Döri et al., 2007; Camargo et al., 2009). Döri et al. (2008) avaliaram se o condicionamento radicular com a proteína derivada da matriz do esmalte (EMD), seguido do preenchimento de defeitos intra-ósseos com PRP e osso bovino seria melhor do que o preenchimento do defeito apenas com osso bovino. Ambos os tratamentos resultaram em redução da profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica estatisticamente significativa quando comparados ao “baseline”. Contudo, o uso do PRP não aumentou os resultados obtidos pelo grupo tratado com EMD e osso bovino somente.

Diversos biomateriais também têm sido utilizados em associação com o PRP para o preenchimento de defeitos intra-ósseos. Okuda et al. (2005), em um estudo clínico controlado, compararam os efeitos da associação de hidroxiapatita e PRP com a associação de

hidroxiapatita e soro fisiológico no tratamento de defeitos intra-ósseos. O grupo da associação hidroxiapatita/PRP apresentou melhoras significativas na profundidade de sondagem e inserção clínica quando comparado ao grupo hidroxiapatita/soro fisiológico.

O uso da matriz inorgânica de osso bovino (ABM) associada a um peptídeo sintético (P-15) com o PRP foi avaliado por Pradeep et al. (2009). Os autores observaram resultados clínicos (índice de placa, sangramento à sondagem, profundidade de sondagem, nível de inserção, nível da gengiva marginal) e radiográficos (altura da crista óssea alveolar) estatisticamente melhores após o tratamento com ABM/P-15 associado ao PRP que após o tratamento somente com ABM/P-15.

A associação de PRP e vidro bioativo também foi avaliada. Demir et al. (2007) compararam a associação de PRP e vidro bioativo com o uso isolado do vidro bioativo no tratamento de defeitos intra-ósseos em humanos. Apesar de ambas as terapias terem sido efetivas no tratamento dos defeitos periodontais, nenhuma diferença estatística foi observada entre elas, demonstrando que o PRP não proporcionou nenhum benefício adicional ao tratamento com vidro bioativo.

Outro biomaterial que tem sido associado ao PRP para o tratamento de defeitos periodontais é o fosfato tricálcio. Contudo, Christgau et al. (2006) e Döri et al. (2008) não demonstraram diferenças significativas na profundidade de sondagem e inserção clínica nos grupos tratados com a associação PRP/fosfato tricálcio/RTG quando comparados ao grupo controle tratado somente com fosfato tricálcio/RTG.

É importante ressaltar que o uso de uma técnica regenerativa efetiva *per se* pode mascarar o efeito regenerativo do PRP. O tipo de agente biológico usado em combinação com o PRP poderia também ter uma influência na ação dos fatores de crescimento contidos na preparação, como sugerido por uma recente revisão sistemática (Dohan et al. 2009). Outros

possíveis fatores que podem influenciar seriam o número de paredes e a largura do defeito (Del Fabbro et al., 2010).

Recentemente, Del Fabbro et al. (2010) realizaram uma revisão de literatura sistemática e meta-análise com objetivo de avaliar o efeito do PRP nos resultados clínicos do tratamento cirúrgico de doenças periodontais. Os autores concluíram que o PRP pode exercer um efeito adjunto positivo quando usado em combinação com materiais de enxerto, mas não com RTG, para o tratamento de defeitos intra-ósseos.

O PRP tem sido utilizado, também, no tratamento de recessões gengivais. Vários estudos clínicos avaliaram o tratamento de recessões gengivais com PRP, apresentando resultados controversos.

Petrungaro (2001) publicou uma série de casos nos quais PRP, enxertos de tecido conjuntivo subepitelial e membranas de colágeno foram usados para cobrir recessões gengivais. O PRP foi aplicado na área cirúrgica, entre a superfície radicular e o enxerto, e esta foi coberta com uma camada protetora de PPP. A terapia mostrou-se efetiva em todos os casos. Contudo, estudos clínicos controlados são necessários para determinar a verdadeira significância do PRP no tratamento de recessões gengivais.

Assim, em um estudo clínico randomizado, Cheung & Griffin (2004a) avaliaram a eficácia clínica do PRP, que os autores denominaram enxerto de concentrado de plaquetas, no tratamento de defeitos gengivais vestibulares Classe I ou II de Miller, comparando seus resultados na cicatrização dos tecidos moles com aqueles do enxerto de tecido conjuntivo subepitelial. Os autores concluíram que o PRP pode ser um material de enxerto alternativo para o tratamento de recessão gengival e que poderia resultar em melhor aparência estética. Os mesmos autores também publicaram um relato de caso em que eles usaram o PRP em um carreador de esponja de colágeno combinado com procedimento de retalho posicionado

coronalmente, e observaram o recobrimento radicular completo e melhores resultados estéticos (GRIFFIN & CHEUNG 2004b).

Huang et al. (2005) avaliaram, em um estudo clínico piloto sobre o tratamento de recessões Classe I de Miller, a aplicação de PRP com um procedimento de recobrimento radicular com retalho posicionado coronalmente (RPC). A aplicação adicional de PRP não melhorou a cobertura radicular dos defeitos de recessão após o procedimento de RPC. Contudo, uma tendência positiva da utilização do PRP foi observada, já que melhores valores do índice gengival e do índice de cicatrização de feridas, bem como espessura gengival aumentada, foram observados no pós-operatório deste grupo (HUANG et al., 2005). Segundo os autores, é importante enfatizar que esta tendência positiva deveria ser melhor observada e confirmada em estudos envolvendo um número maior de indivíduos.

Yen et al. (2007) realizaram estudo randomizado duplo-cego e controlado para avaliar se o PRP acelera a cicatrização de enxertos de tecido conjuntivo e mantém a espessura do tecido do sítio doador. No pós-operatório de 6 semanas, os sítios doadores do palato tratados com PRP apresentaram tecido mais espesso do que os sítios doadores controles. Além disso, os sítios receptores tratados com PRP mostraram cicatrização clínica acelerada. Os autores concluíram, então, que o PRP pode acelerar a cicatrização de tecidos moles e a regeneração da espessura dos tecidos do palato. Contudo, esses resultados não foram corroborados por outro estudo clínico longitudinal que comparou recessões gengivais tratadas com a associação do enxerto de tecido conjuntivo e PRP com aquelas tratadas com enxerto de tecido conjuntivo somente (Keceli et al., 2008). Os autores concluíram que ambos os tipos de tratamentos mostraram resultados clínicos favoráveis após 6 e 12 meses de acompanhamento, mas nenhuma diferença estatística foi observada entre os dois tratamentos. Segundo os autores,

uma questão ainda aberta é se estudos com acompanhamentos mais longos e com poder estatístico mais alto poderiam alterar esses resultados.

Shepherd et al. (2009) em um estudo clínico piloto, randomizado, controlado e cego, avaliaram a porcentagem de recobrimento de recessões gengivais obtidas após o tratamento com retalho em túnel posicionado coronalmente (RTPC) e matriz alodérmica com ou sem PRP. Aos quatro meses pós-operatórios, a combinação de RTPC, matriz alodérmica e PRP apresentou recobrimento radicular de 90%, enquanto o grupo tratado somente com RTPC e matriz alodérmica apresentou recobrimento radicular de 70%. Segundo os autores, deve-se considerar que, apesar desta diferença não ter sido estatisticamente significativa, ela poderia ser clinicamente significativa.

Um estudo histológico em cães foi realizado para avaliar a influência da aplicação do PRP no tratamento de recessões gengivais com enxerto de tecido conjuntivo (SUAID et al. 2008). Foi demonstrada significativa maior formação de cemento nas recessões gengivais tratadas com enxerto de tecido conjuntivo associado ao PRP quando comparado com aquelas tratadas somente com enxerto de tecido conjuntivo. Segundo os autores, possíveis hipóteses para explicar esses achados são fundamentadas nos efeitos biológicos do PRP através da atuação de fatores de crescimento (FCs). Estudos *in vivo* sugeriram que FCs recombinantes como PDGF, IGF e bFGF poderiam aumentar a formação de cemento sobre superfícies dentinárias desnudas (GIANNOBILE et al., 1996; RUTHERFORD et al., 1992; SATO et al., 2004). Estudos *in vitro* relataram que FCs presentes no PRP, como o TGF- $\beta$  e PDGF, inibem a proliferação de células epiteliais (OKUDA et al., 2003) e estimulam a proliferação de células osteoblásticas e do ligamento periodontal (OKUDA et al., 2003; TABA et al., 2005). Células presentes no ligamento periodontal exibem características fenotípicas de células “osteoblast-like”, com potencial de diferenciar-se em osteoblastos e/ou cementoblastos

(BASDRAEK & KOMPOSCH, 1997). Além da ação biológica favorável dos FCs, o PRP apresenta-se com uma característica “pegajosa”, devido ao seu alto conteúdo de fibrina, que funciona como um agente hemostático e estabilizador e pode auxiliar a imobilizar o coágulo sanguíneo na área do defeito (CAMARGO ET AL., 2009; OKUDA ET AL., 2005). Tem sido sugerido que a imobilização do coágulo é um evento importante nos estágios iniciais da cicatrização.

Recentemente, Del Fabbro et al. (2010), em sua revisão de literatura sistemática e meta-análise para avaliar o efeito do PRP nos resultados clínicos do tratamento cirúrgico das doenças periodontais, concluíram que o PRP não teve efeito significativo no tratamento de recessões gengivais.

É importante ressaltar, contudo, que existe uma carência de estudos histológicos que avaliem os efeitos do PRP na regeneração periodontal. Até a presente data, apenas alguns estudos histológicos foram realizados em animais para avaliar o efeito do PRP, associado a enxerto ósseo e células-tronco (SIMSEK et al., 2010) ou não (SUAID et al., 2008; SIMSEK et al., 2010) no tratamento de doenças periodontais.

Um outro aspecto extremamente importante que deve ser considerado, na avaliação dos estudos realizados sobre o efeito do PRP na regeneração periodontal, é que esta terapia é extremamente sensível à técnica. Alterações qualitativas e quantitativas das plaquetas podem afetar o efeito regenerativo do PRP. Uma investigação dos protocolos de obtenção do PRP disponíveis na literatura mostrou que nem todas as técnicas garantem adequadas concentrações plaquetárias (MARX, 2004).

É preciso ressaltar que as forças mecânicas usadas no preparo do PRP podem, também, ativar precocemente as plaquetas, levando à liberação dos fatores de crescimento e,

conseqüentemente, perda dos mesmos no plasma sobrenadante durante o processo de centrifugação, comprometendo a eficiência terapêutica do PRP (DUGRILLON et al., 2002).

Avaliando-se a história do PRP, pode-se observar a existência de vários estudos que mostraram uma grande sensibilidade da técnica. De fato, são muitos os fatores que devem ser considerados na preparação do PRP para que sua eficácia terapêutica possa ser assegurada. Weibrich et al. (2003) afirmaram que a qualidade do PRP deve ser a principal preocupação dos clínicos.

Na verdade, muitos dos estudos avaliando técnicas de obtenção do PRP foram desenvolvidos com o objetivo de tentar elucidar a controvérsia de resultados observada nos trabalhos que analisaram o efeito biológico do PRP. À luz desses conhecimentos, o clínico pode, atualmente, observar de forma crítica os estudos disponíveis na literatura. Todo estudo deveria, fundamentalmente, envolver a produção de um PRP de qualidade para então avaliar os efeitos biológicos produzidos por ele (MARX, 2004).

Neste contexto, a aplicação clínica controlada de um determinado protocolo de produção do PRP ou o estudo deste em modelos animais é de fundamental importância para que se possa, concretamente, mensurar e compreender os seus verdadeiros benefícios biológicos no processo de regeneração tecidual (WEIBRICH et al., 2005).

### **Conclusão**

Revisões sistemáticas recentes (Plachokova et al., 2008 e Del Fabro et al., 2010), inclusive com meta-análise (Del Fabro et al., 2010) têm apresentado evidências dos efeitos benéficos do PRP no tratamento de defeitos periodontais. A utilização do PRP na regeneração periodontal abre, sem dúvidas, novos horizontes para futuras pesquisas, sendo um campo promissor para alcançar o verdadeiro objetivo da engenharia tecidual, isto é, proporcionar ao paciente a recuperação total e funcional dos seus tecidos perdidos com rapidez e menor morbidade.

### Referências

- ANITUA, E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of sites for implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, v. 14, n. 4, p. 529-534, July/Aug. 1999.
- ANNUNZIATA M, OLIVA A, BUONAIUTO C, et al. In vitro cell-type specific biological response of human periodontally related cells to platelet-rich plasma. *J Periodont Res*, v. 40, p. 489-495, 2005.
- AROCA S, KEGLEVICH T, BARBIERI B, GERA I, ETIENNE D. Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study. *J Periodontol.*, v. 80, n. 2, p. 244-252, 2009.
- BASDRAEK & KOMPOSCH. Osteoblast-like properties of human periodontal ligament cells: an in vitro analysis. *Eur J Orthod*, v. 19, p. 615-621, 1997.
- BENATTI BB, CÉSAR-NETO JC, CASATI MZ, SALLUM EA, SALLUM AW, NOCITI FH Jr. Periodontal healing may be affected by aging: a histologic study in rats. *J Periodont Res*; v. 41, p. 329-333, 2006.
- BECK, L. S. et al. In vivo induction of bone by recombinant human transforming growth factor beta 1. *J. Bone Miner. Res.*, v. 6, n. 9, p. 961-968, Sep. 1991.
- BERNE, R. M.; LEVY, M. N. O sistema cardiovascular. In: BERNE, R. M.; LEVY, M. N. *Fisiologia*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 303-308.
- BERTRAND-DUCHESNE MP, GRENIER D, GAGNON G. Epidermal growth released from platelet-rich plasma promotes endothelial cell proliferation in vitro. *J Periodont Res*, v. 45, p. 87-93, 2010.
- BHANOT, S.; ALEX, J. C. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast. Surg.*, v. 18, n. 1, p. 27-33, Feb. 2002.

BOSSHARDT DD, SCULEAN A. Does periodontal tissue regeneration really work? *Periodontol 2000*; v. 51, p. 208-219, 2009

CÁCERES M, HIDALGO R, SANZ A, MARTÍNEZ J, RIERA P, SMITH PC. Effect of platelet-rich plasma on cell adhesion, cell migration, and myofibroblastic differentiation in human gingival fibroblasts. *J Periodontol*, v. 79, n. 4, p. :714-720, Apr 2008.

CAMARGO PM, LEKOVIC V, WEINLAENDER M, VASILIC N, MADZAREVIC M, KENNEY EB. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodont Res*, v. 37, p.300–306, 2002.

CAMARGO PM, LEKOVIC V, WEINLAENDER M, VASILIC N, MADZAREVIC M, KENNEY EB. A reentry study on the use of bovine porous bone mineral, GTR, and platelet-rich plasma in the regenerative treatment of intrabony defects in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent*, v.25, n. 1, p. 49-59, Feb 2005.

CAMARGO PM, LEKOVIC V, WEINLAENDER M, DIVINIC-RESNIK T, PAVLOVIC M, KENNEY EB. A surgical reentry study on the influence of platelet-rich plasma in enhancing the regenerative effects of bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontol*, v. 80, p. 915-923, 2009.

CASSIODE, P. et al. Osteochondrogenic potential of marrow mesenchymal progenitor cell exposed to TGF-beta 1 or PDGF-BB as assayed in vivo and in vitro. *J. Bone Miner. Res.*, v. 11, n. 9, p. 1264-1273, Sep. 1996.

CENNI E, CIAPETTI G, PAGANI S, PERUT F, GIUNTI A, BALDINI N Effects of activated platelet concentrates on human primary cultures of fibroblasts and osteoblasts. *J Periodontol*, v. 76, n. 3, p. 323–328, 2005.

CENNI E, PERUT F, CIAPETTI G, SAVARINO L, DALLARI D, CENACCHI A, STAGNI C, GIUNTI A, FORNASARI PM, BALDINI N. In vitro evaluation of freeze-dried bone

allografts combined with platelet rich plasma and human bone marrow stromal cells for tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med.*, v. 20, n. 1, p. 45-50, 2009.

CHEUNG WS, GRIFFIN TJ. A comparative study of root coverage with connective tissue and platelet concentrate grafts: 8-month results. *J Periodontol.*, v. 75, n. 12, p. 1678-1687, 2004 a.

CHOUKROUN J, ADDA F, SCHOEFFER C, VERVELLE A. PRF:An opportunity in perio-implantology (in French).*Implantodontie* ,v. 42 p. 55-62, 2000.

CHRISTGAU M, MODER D, WAGNER J et al. Influence of autologous platelet concentrate on healing in intra-bony defects following guided tissue regeneration therapy: a randomized prospective clinical split-mouth study. *J Clin Periodontol*, v. 33, p. 908-921, 2006.

CREEPER F, LICHAMSKA AM, MARSHALL RI, SEYMOUR GJ, IVANOVSKI S. The effect of platelet-rich plasma on osteoblast and periodontal ligament cell migration, proliferation and differentiation. *J Periodont Res*, v. 44, p. 258-265, 2009.

CZURYSZKIEWICZ-CYRANA J, BANACH J. Autogenous bone and platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of intrabony defects. *Advances in Medical Sciences*, v. 51, suppl. 1, p. 26-30, 2006.

DEL FABBRO M, BORTOLIN M, TASCHIERI S, WEINSTEIN R. Is platelet concentrate advantageous for the surgical treatment of periodontal diseases? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.*, v. 82, n. 8, 2010.

DEMIR B, SENGUN D, BERBEROGLU A. Clinical evaluation of platelet-rich plasma and bioactive glass in the treatment of intra-bony defects. *J Clin Periodontol*, v. 34, p.709-715, 2007.

DE SOMER, F. et al. Can autologous thrombin with a rest fraction of ethanol be used safely for activation of concentrated autologous platelets applied on nerves? *Eur. Spine J.*, v. 17, June 2005.

DINATO, C. J. et al. Plasma Rico em Plaquetas. In: DINATO, C. J.; POLIDO, D. W. ***Implantes osseointegrados: cirurgia e prótese***. São Paulo: Artes Médicas, 2001. p. 315-342.

DORI F, HUSZAR T, NIKOLIDAKIS D, ARWEILER NB, GERA I, SCULEAN A. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an anorganic bovine bone mineral and expanded polytetrafluoroethylene membranes. ***J Periodontol***, v. 78, n. 6, p. 983–990, 2007.

DÖRI F, NIKOLIDAKIS D, HÚSZÁR T, ARWEILER NB, GERA I, SCULEAN A. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative and a natural bone mineral. ***J Clin Periodontol.***, v. 35, n. 1, p. 44-50, 2008.

DUCY, P.; SCHINKE, T.; KARSENTY, G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. ***Science***, v. 289, n. 5484, p. 1501-1504, Sep. 2000.

DUGRILLON, A. et al. Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration. ***Int. J. Oral Maxillofac. Surg.***, v. 31, n. 6, p. 615-619, Dec. 2002.

EFEUGLU, C.; AKCAY, Y. D.; ERTURK, S. A modified method for preparing platelet-rich plasma: an experimental study. ***J. Oral Maxillofac. Surg.***, v. 62, n. 11, p. 1403-1407, Nov. 2004.

EPPLEY, B. L.; WOODSELL, J. E.; HIGGINS, J. Platelet quantification and growth factor analysis form platelet-rich plasma: implications for wound healing. ***Plast. Reconstr. Surg.***, v. 114, n. 6, p. 1502-8, Nov. 2004.

FREYMILLER, E. G.; AGHALOO, T. L. Platelet-rich plasma: ready or not? ***J. Oral Maxillofac. Surg.***, v. 62, n. 4, p. 484-488, Aug. 2004.

GAUDRIC, A. et al. Autologous platelet concentrate for the treatment of full-thickness macular holes. ***Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.***, v. 233, n. 9, p. 549-554, Sep. 1995.

GIANNOBILE WV, HERNANDEZ RA, FINKELMAN RD. Comparative effects of platelet derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-1, individually and in combination, on periodontal regeneration in *Macaca fascicularis*. **J Periodontal Res**; v. 31, p. 301-312, 1996.

GRAGEDA, E. Platelet-rich plasma and bone graft materials: a review and a standardized research protocol. **Implant Dent.**, v. 13, n. 4, p. 301-309, Dec. 2004

GRAZIANI F, IVANOVSKI S, CEI S, DUCCI F, TONETTI M, GABRIELE M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. **Clin Oral Implants Res**, v. 17, n. 2, p.212-219, 2006.

GRIFIN, T. J. & CHEUNG, W. S. Treatment of gingival recession with a platelet concentrate graft: a report of two cases. **The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry** , v. 24, p. 589–595, 2004

GRUBER R, KARRETH F, KANDLER B et al. Platelet-released supernatants increase migration and proliferation, and decrease osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells under in vitro conditions. **Platelets**; v.15, p. 29–35, 2004.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Hemostasia e Coagulação Sangüínea. In: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 394-404.

HAN J, MENG HX, TANG JM, LI SL, TANG Y, CHEN ZB. The effect of different platelet-rich plasma concentrations on proliferation and differentiation of human periodontal ligament cells in vitro. **Cell Prolif.**; v. 40, n. 2, p.241-252, 2007.

HANNA R, TREJO PM, WELTMAN RL. Treatment of intrabony defects with bovine-derived xenograft alone and in combination with platelet-rich plasma: a randomized clinical trial. **J Periodontol**, v. 75, n. 12, p.1668–1677, 2004.

HOWELL TH, FIORELLINI JP, PAQUETTE DW, OFFENBACHER S, GIANNOBILE WV, LYNCH SE. A phase I/II clinical trial to evaluate a combination of recombinant human-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol*, v. 68, p. 1186-1193, 1997.

HALLMAN M, THOR A. Bone substitutes and growth factors as an alternative/complement to autogenous bone for grafting in implant dentistry. *Periodontol 2000*, v. 47, n. 1, p. 172-192, 2008.

HUANG LH, NEIVA RE, SOEHREN SE, GIANNOBILE WV, WANG HL. The effect of platelet-rich plasma on the coronally advanced flap root coverage procedure: A pilot human trial. *J Periodontol*, v. 76, p. 1768-1777, 2005.

ILGENLI T, DÜNDAR N, KAL BI. Demineralized freeze-dried bone allograft and platelet-rich plasma vs platelet-rich plasma alone in infrabony defects: a clinical and radiographic evaluation. *Clin Oral Investig*; v. 11, n. 1, p. 51-59, 2007.

JOYCE, M. E.; JINGUSHI, S.; BOLANDER, M. E. Transforming growth factor-beta in the regulation of fracture repair. *Orthop. Clin. North Am.*, v. 21, n. 1, p. 199-209, Jan. 1990.

KASTEN P, VOGEL J, GEIGER F, NIEMEYER P, LUGINBÜHL R, SZALAY K. The effect of platelet-rich plasma on healing in critical-size long-bone defects. *Biomaterials*, v. 29, p. 3983-3892. 2008.

KAWASE, T. et al. In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming-growth factor-beta or platelet-derived growth factor. *J. Periodontol.*, v. 76, n. 5, p. 760-767, May 2005.

KECELI HG, SENGUN D, BERBEROĞLU A, KARABULUT E. Use of platelet gel with connective tissue grafts for root coverage: a randomized-controlled trial. *J Clin Periodontol*, v. 35, p. 255-262, 2008.

KILIAN O, FLESCHE I, WENISCH S, TABORSKI B, JORK A, SCHNETTLER R, JONULEIT T. Effects of platelet growth factors on human mesenchymal stem cells and human endothelial cells in vitro. *Eur J Med Res*, v. 9, n. 7, p. 337-344, 2004.

KOROBELNIK, J. F. et al. Autologous platelet concentrate as an adjunct in macular hole healing: a pilot study. *Ophthalmology*, v. 103, n. 4, p. 590-594, Apr. 1996.

LANDESBURG, R.; ROY, M.; GLICKMAN, R. S. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 58, n. 3, p. 297-300, Mar. 2000.

LANDESBURG, R. et al. Activation of platelet-rich plasma using thrombin receptor agonist peptide. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 63, n. 4, p. 529-35, Apr. 2005.

LEKOVIC V, CAMARGO PM, WEINLAENDER M, VASILIC N, KENNEY EB. Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. *J Periodontol*, v. 73, n. 2, 198-205, Feb 2002.

LEKOVIC V, CAMARGO PM, WEINLAENDER M, VASILIC N, ALEKSIC Z, KENNEY EB. Effectiveness of a combination of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration in the treatment of mandibular grade II molar furcations in humans. *J Clin Periodontol*, v. 30 n. 8, p.:746-751, Aug 2003.

LIEBERMAN, J. R.; DALUISKI, A.; EINHORN, T. A. The role of growth factors in the repair of bone: biology and clinical applications. *J. Bone Joint Surg.*, v. 84-A, n. 6, p. 1032–1044, June 2002.

LIND, M. et al. Transforming growth factor-beta enhances fracture healing in rabbit tibiae. *Acta Orthop. Scand.*, v. 64, n. 5, p. 553–556, Oct. 1993.

LIND, M. Growth factor stimulation of bone healing. Effect on osteoblasts, osteotomies, and implant fixation. *Acta Orthop. Scand. Suppl.*, v. 283, p. 2-37, Oct. 1998.

LIU, Y. et al. Fibroblast proliferation due to exposure to a platelet concentrate in vitro is pH dependent. *Wound Repair Regen.*, v. 10, n. 5, p. 336-40, Sep./Oct. 2002.

LOZADA, J. L. et al. Platelet-rich plasma application in sinus graft surgery: Part I – Background and processing techniques. *J. Oral Implantol.*, v. 27, n. 1, p. 38-42, 2001.

LUCARELLI, E. et al. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials*, v. 24, n. 18, p. 3095-3100, Aug. 2003

LYNCH, S. E. et al. Role of platelet-derived growth factor in wound healing: Synergistic effects with other growth factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, v. 84, n. 21, p. 7696-7700, Nov. 1987

LYNCH, S. E.; GENCO, R. J.; MARX, R. E. *Tissue Engineering*. Chicago: Quintessence, p. 297, 1999.

MARLOVITS, S. et al. A new simplified technique for producing platelet-rich plasma: a short technical note. *Eur. Spine J.*, v. 13, suppl 1, p. 102-106, Oct. 2004.

MARKOU N, PEPELASSI E, VAVOURAKI H, et al. Treatment of periodontal endosseous defects with platelet-rich plasma alone or in combination with demineralized freeze-dried bone allograft: a comparative clinical trial. *J Periodontol* , v 80, p. 1911-1919, 2009.

MARX, R. E. et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, v. 85, n. 6, p. 638-646, June 1998.

MARX, R. E.; GARG, A. K. Bone Graft physiology with use of platelet-rich plasma and hiperbaric oxygen. In: \_ MARX, R. E.; GARG, A. K. *The Sinus Bone Graft*. 1. ed. Colorado: Quintessence Books, p.183-189, 1999.

MARX, R. E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.*, v. 10, n. 4, p. 225-228, 2001.

MARX, R. E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 62, n. 4, p. 489-496, Apr. 2004.

MATSUDA, N. et al. Mitogenic, chemotatic, and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro. *J. Periodontol.*, v. 63, n. 6, p. 515-525, June 1992.

MILLER PD JR. A classification of marginal tissue recession. *Int J Periodontics Restorative Dent*, v. 5, p. 8-13, 1985.

MINIHAN, M.; GOGGIN, M.; CLEARY, P.E. Surgical management of macular holes: results using gas tamponade alone, or in combination with autologous platelet concentrate, or transforming growth factor beta 2. *Br. J. Ophthalmol.*, v. 81, n. 12, p. 1073-1079, Dec. 1997.

MISUMI, T. Effect of autologous platelet rich plasma on adult open heart surgery. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*, v. 43, n. 1, p. 6-9, Jan. 1995.

MUSTOE, T. A. et al. Accelerated healing of incisional wounds in rats induced by transforming growth factor-beta. *Science*, v. 237, n. 4820, p. 1333-6, Sep. 1987.

NASH, T. J. et al. Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone*, v. 15, p. 203-208, Mar./Apr. 1994.

NEMZEK J. A. et al. Differences in normal values for murine white blood cell counts and other hematological parameters based on sampling site. *Lab. Anim.*, v. 35, n. 2, p. 147-52, Apr. 2001.

NEVINS M, GIANNOBILE WV, MCGUIRE MK, et al. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: Results of a large multicenter randomized controlled trial. *J Periodontol*, v.76, p. 2205-2215, 2005.

NODA, M.; CAMILLIERE, J. J. In vivo stimulation of bone formation by transforming growth factor-beta. *Endocrinology*, v. 124, p. 2991-2994, June 1989.

OKUDA K, KAWASE T, MOMOSE M, et al. Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *J Periodontol*, v. 74, n. 6, p. 849-857, 2003.

OKUDA K, TAI H, TANABE K, et al. Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects in humans: a comparative controlled clinical study. *J Periodontol*, v. 76, n. 6, p. 890-898, 2005.

OLSEN, A. K. et al. Effect of pre-analytical handling on haematological variables in minipigs. *Lab. Anim.*, v. 35, n. 2, p. 147-152, Apr. 2001.

OUYANG XY, QIAO J. Effect of platelet-rich plasma in the treatment of periodontal intrabony defects in humans. *Chin Med J (Engl)*, v. 119, n. 18, p. 1511-1521. Sep 2006.

PANTOU A. L., MARKOPOULOU C. E., DEREKA X. E., VAVOURAKI H, MAMALIS A., VROTSOS I. A. The effect of platelet-rich plasma (PRP) combined with a bone allograft on human periodontal ligament (PDL) cells. *Cell Tissue Bank*, Dec 2010.

PARK, J. B. et al. Periodontal regeneration in Class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. *J. Periodontol.*, v. 66, n. 6, p. 462-477, June 1995.

PEPELASSI EA, MARKOPOULOU CE, DEREKA XE, MAMALIS AA, VROTSOS IA, KOUTSILIERIS M. Platelet-rich plasma effect on periodontally affected human gingival fibroblasts: an in vitro study. *J Int Acad Periodontol.*;v. 11, n. 1, p.160-168, 2009.

PETRUNGARO, P. Using Platelet-rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. *Compend. Contin. Educ. Dent.*, v. 22, n. 9, p. 729-745, Sep. 2001.

PFEILSCHIFTER, J. et al. Stimulation of bone matrix apposition in vitro by local growth factors: A comparison between insulin-like growth factor I, platelet-derived growth factor, and transforming growth factor beta. *Endocrinology*, v. 127, p. 69-75, July 1990.

PIEMONTESE M, ASPRIELLO SD, RUBINI C, FERRANTE L, PROCACCINI M. Treatment of periodontal intrabony defects with demineralized freeze-dried bone allograft in combination with platelet-rich plasma: a comparative clinical trial. *J Periodontol*, v. 79, n. 5, p. 802–810, 2008.

PIERCE, G. F. et al. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *J. Cell Biol.*, v. 109, n. 1, p. 429-440, July 1989.

PLACHOKOVA AS, NIKOLIDAKIS D, MULDER J, JANSEN JÁ, CREUGERS NH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clin Oral Implants*, v. 19, p. 539-545, 2008.

PRADEEP AR, SHETTY SK, GARG G, PAI S. Clinical effectiveness of autologous platelet-rich plasma and Peptide enhanced bone graft in the treatment of intrabony defects. *J Periodontol*, v. 80, n. , p.62–71, 2009.

PRYOR ME, YANG J, POLIMENI G, et al. Analysis of rat calvaria defects implanted with a platelet-rich plasma preparation: histologic and histometric observations. *J Clin Periodontol*, v. 32, p. 966-972, 2005.

RODRIGUES SV, ACHARYA AB, THAKUR SL. An evaluation of platelet-rich plasma without thrombin activation with or without anorganic bone mineral in the treatment of human periodontal intrabony defects. *Platelets*, v. 22, n. 5, p. 353-360, 2011.

RUTHERFORD RB, NIEKRASH CE, KENNEDY JE, CHARETTE MF. Platelet-derived and insulinlike growth factors stimulate regeneration of periodontal attachment in monkeys. *J Periodontol Res*, v. 27, p. 285-290, 1992.

SANTOS, M. D.; SANTOS, M. C. D. O sangue e a medula óssea. In: PONTUAL, M. A. B.; MAGINI, R. S. *Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e Fatores de Crescimento – das Pesquisas Científicas à Clínica Odontológica*. São Paulo: Santos, 2004. p. 3-44.

SATO Y, KIKUCHI M, OHATA N, TAMURA M, KUBOKI Y. Enhanced cementum formation in experimentally induced cementum defects of the root surface with the application of recombinant basic fibroblast growth factor in collagen gel in vivo. *J Periodontol*, v. 75, p.243-248, 2004.

SHEPHERD N, GREENWELL H, HILL M, VIDAL R, SCHEETZ JP. Root coverage using acellular dermal matrix and comparing a coronally positioned tunnel with and without platelet-rich plasma: a pilot study in humans. *J Periodontol*, v. 80, n. 3, p. 397-404, 2009.

SIERRA, D. H. Fibrin sealant adhesive system: a review of the chemistry, material properties and clinical applications. *J. Biomater. Appl.*, v. 7, n. 4, p. 309-352, Apr. 1993.

SILVER, F. H.; WANG, M. C.; PINS, G. D. Preparation and use of fibrin glue in surgery. *Biomaterials*, v. 16, n. 12, p. 891-903, Aug. 1995

SIMSEK SB, KELES GC, BARIS S, CETINKAYA BO. Comparison of mesenchymal stem cells and autogenous cortical bone graft in the treatment of class II furcation defects in dogs. *Clin Oral Investig*, Nov 2010.

SMITH, C. N.; NEPTUN, D. A.; IRONS, R. D. Effect of sampling site and collection method on variations in baseline clinical pathology parameters in Fischer-344 rats. II. Clinical hematology. *Fundam. Appl. Toxicol.*, v. 7, n. 4, p. 658-663, Nov. 1986.

SOFFER E. et al. Effects of platelet lysates on select bone cell functions. *Clin. Oral Implants Res.*, v. 15, n. 5, p. 581-588, Oct. 2004.

SUAID FF, CARVALHO MD, SANTAMARIA MP, CASATI MZ, NOCITI FH JR, SALLUM AW, SALLUM EA. Platelet-Rich plasma and connective tissue grafts in the treatment of gingival recessions: a histometric study in dogs. *J Periodontol*, v. 79, p. 888-895, 2008.

SUBER, R. L.; KODELL, R. L. The effect of three phlebotomy techniques on hematological and clinical chemical evaluation in sprague-dawley rats. *Vet. Clin. Pathol.*, v. 14, n. 1, p. 23-30, 1985.

SUMNER, D. R. et al. Enhancement of bone ingrowth by transforming growth factor-beta. *J. Bone Joint Surg. Am.*, v. 77, n. 8, p. 1135-1147, Aug. 1995.

TABA M JR, JIN Q, SUGAI JV, GIANNOBILE WV. Current concepts in periodontal healing bioengineering. *Ortho Craniof Res*, v. 8, p. 292-230, 2005.

THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. *Glossary of Periodontal Terms*. 4. ed. Chicago: AAP, 2001. 53 p.

UEDA, M.; TOHNAI, I.; NAKAI, H. Tissue engineering research in oral implant surgery. *Artif. Organs*, v. 25, n. 3, p. 164-171, Mar. 2001.

VANDER, A. J. et al. Circulação. In: VANDER, A. J. et al. *Fisiologia Humana: os mecanismos da função de órgãos e sistemas*. São Paulo: McGraw-Hill, 1981. p. 368-377.

VIKJAER, D. et al. Effect of platelet-derived growth factor-BB on bone formation in calvarial defects: an experimental study in rabbits. *Eur. J. Oral Science*, v. 105, n. 1, p. 59-66, Feb.1997.

WHITMAN, D. H; BERRY, R. L.; GREEN, D. M. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 55, n. 11, p. 1294-1299, Nov. 1997.

WEIBRICH, G. et al. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, v. 30, n. 2, p. 97-102, Apr. 2002a.

WEIBRICH, G. et al. Comparison of platelet, leukocyte, and growth factor levels in point-of-care platelet-enriched plasma, prepared using a modified Curasan kit, with preparations received from a local blood bank. *Clin. Oral Implants Res.*, v. 14, n. 3, p. 357-362, June 2003.

WEIBRICH, G. et al. Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma-rich-in-growth-factors kit to produce platelet-rich plasma: a technical report. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v. 20, n. 1, p. 118-123, Jan./Feb. 2005.

YAMADA, Y. et al. Bone regeneration following injection of mesenchymal stem cells and fibrin glue. *J. Craniomaxillofac. Surg.*, v. 31, n. 1, p. 27-33, Feb. 2003.

YAMAMOTO, K. et al. A comparative study of the effect of autologous platelet-rich plasma and fresh autologous whole blood on haemostasis after cardiac surgery. *Cardiovasc. Surg.*, v. 4, n. 1, p. 9-14, Feb. 1996.

YAZAWA, M. et al. Influence of antiplatelet substances on platelet-rich plasma. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 62, n. 6, p. 714-718, June 2004b.

YEN CA, GRIFFIN TJ, CHEUNG WS, CHEN J. Effects of platelet concentrate on palatal wound healing after connective tissue graft harvesting. *J Periodontol.*, v. 78, n. 4, p. 601-610, 2007.

YILMAZ S, KABADAYI C, IPCI SD, CAKAR G, KURU B. Treatment of intrabony periodontal defects with platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma combined with a bovine-derived xenograft: a controlled clinical trial. *J Periodontol.* v. 82, n. 6, p. 837-844, 2010.

YUCEL, E. A. et al. Effects of fibrin glue on wound healing in oral cavity. *J. Dent.*, v. 31, n. 8, p. 569-575, Nov. 2003.