

Fibrina rica em plaquetas: preparo, definição da qualidade, uso clínico

Platelet-rich fibrin: preparation, quality definition, clinical use

Esther Rieko Takamori*

Marcus Vinicius Telles Teixeira

Karla Menezes

Rosana Bizon Vieira Carias

Radovan Borojevic

RESUMO

Introdução: A Fibrina Rica em Plaquetas é um concentrado plaquetário, de preparo extemporâneo e uso autólogo, cuja proposta é promover uma melhor e mais rápida cicatrização e reparo das lesões cirúrgicas, tendo sido desenvolvida, inicialmente, para as cirurgias bucais. **Objetivo:** Analisar o preparo, controle de qualidade e uso clínico do PRF para compreender e discutir os aspectos práticos e regulatórios acerca da sua utilização. **Método:** Este trabalho foi elaborado como uma revisão integrativa, pelo levantamento de artigos científicos e legislação vigente sobre a utilização clínica do PRF. **Resultados:** O PRF constitui-se de uma matriz de fibrina, com grande quantidade de plaquetas, que liberam numerosos mediadores pró-regenerativos. A sua obtenção, preparo e uso ocorrem em centro cirúrgico ou consultório odontológico, cabendo ao cirurgião-dentista o compromisso com a garantia da qualidade, quanto aos procedimentos realizados. Além disso, os equipamentos e insumos utilizados devem ser compatíveis com as técnicas de preparo e uso do PRF. **Conclusões:** A utilização do PRF, pelos cirurgiões-dentistas, segue as determinações da Resolução do Conselho Federal de Odontologia - CFO nº 158/2015, de 08 de junho de 2015. Não há regulamentação para o uso de PRF pelo Conselho Federal de Medicina (CFM). A preparação e o uso do PRF não são considerados Terapia Avançada.

PALAVRAS-CHAVE: Plaquetas; Fibrina; Regeneração; Cirurgia Bucal

ABSTRACT

Introduction: Platelet Rich Fibrin is a platelet concentrate, extemporaneously prepared and autologous, whose purpose is to improve and accelerate the cicatrizing and repair of surgical lesions, originally used for oral surgeries. **Objective:** To analyze the preparation, quality control and clinical use of PRF, to understand and discuss the practical and regulatory aspects of its use. **Method:** This work was elaborated as an integrative review, by the survey of scientific articles and current legislation on the clinical use of PRF. **Results:** PRF consists of a matrix of fibrin with a large quantity of platelets, which release numerous pro-regenerative mediators. Its preparation is done in a surgical center or dental office, and the dental surgeon is responsible for the procedures and the final product. The used equipment and materials must be compatible with the standards approved for the PRF preparation methods. **Conclusion:** The use of the PRF by dental surgeons is regulated by the Resolution of the Federal Council of Dentistry (CFO) 158/2015, June 08, 2015. There is no regulation for the use of PRF by the Federal Council of Medicine (CFM). PRF preparation and use are not considered to be a part of Advanced Therapies.

Faculdade de Medicina de
Petrópolis/FASE, Petrópolis, RJ,
Brasil

KEYWORDS: Blood Platelet; Fibrin; Regeneration; Oral Surgery

* E-mail: esther.takamori@gmail.com

Recebido: 28 set 2017

Aprovado: 04 jan 2018



INTRODUÇÃO

A Fibrina Rica em Plaquetas (*Platelet Rich Fibrin - PRF*) é um concentrado plaquetário desenvolvido por Choukroun et al.¹, na França, visando a sua aplicação na cirurgia oral e maxilofacial¹. É um produto de preparo extemporâneo destinado ao uso autólogo. A sua proposta é promover uma melhor e mais rápida cicatrização e reparo das lesões cirúrgicas.

A cicatrização de feridas depende inteiramente dos mecanismos iniciais da homeostase tecidual. Quando um organismo sofre uma lesão, o primeiro tecido a reagir é o sangue, já que uma hemorragia representa um perigo iminente e potencialmente grave para o organismo. A ferida desencadeia uma cascata de reações moleculares e celulares que levam ao selamento da lesão vascular com um agregado de plaquetas. As plaquetas não somente estancam a hemorragia, formando um tampão no tecido lesado, como também são responsáveis pelo desencadeamento das próximas etapas da regeneração tecidual. Para isto, as plaquetas geram uma grande concentração de fibrinogênio e enzimas fibrinogênicas nas áreas das feridas, e liberam numerosos mediadores pró-regenerativos, particularmente os da família de fatores de crescimento².

O fibrinogênio começa a polimerizar em uma rede densa de fibrina para selar e fechar a ferida com uma sólida parede. Essa matriz de fibrina tem como propósito final a formação de coágulo³. Os fatores de crescimento plaquetários simultaneamente estimulam e ativam as células residentes vasculares e perivasculares do tecido lesado, assim como promovem a mobilização de células, no intuito de promover a regeneração tecidual. A matriz de fibrina tem também como função captar e fixar os fatores de crescimento, de concentrá-los no local de lesão, e de fornecer-los as células incorporadas nela ou migrando nela a partir de tecidos adjacentes. Assim, a coagulação não deve ser considerada como um simples reforço da função anti-hemorrágica do coágulo de plaquetas. A coagulação leva a uma rápida estruturação de um novo tecido, constituído por uma matriz densa de fibrina, além da presença de plaquetas e leucócitos. A coagulação, portanto, é o mecanismo que permite ao sangue se materializar em uma forma sólida adaptativa e polimórfica⁴.

Esse novo tecido, que é rapidamente formado, constitui a primeira matriz que atua como guia da cicatrização, além de ter a função de atrair mais plaquetas e leucócitos, aprisionar as células-tronco circulantes e permitir a migração e diferenciação das células circundantes dentro da rede de fibrina. A matriz é, então, remodelada e transformada: esse tecido transitório serve como um molde inicial para a formação de um novo tecido cicatricial. O processo de coagulação, portanto, constitui-se num importante passo para a regeneração tecidual.

No desenvolvimento de novos procedimentos terapêuticos, as ciências humanas frequentemente procuram mimetizar a eficiência dos mecanismos observados na Natureza⁴. Os concentrados plaquetários foram desenvolvidos para uso cirúrgico, sendo os produtos autógenos, preparados por meio da centrifugação de uma amostra de sangue autólogo do paciente⁵. O conceito dessa tecnologia é coletar e reunir os componentes mais ativos

da amostra de sangue - plaquetas (ricas em fatores de crescimento), fibrina e, por vezes, leucócitos - e prepará-los em uma forma clinicamente utilizável. Essas preparações de fibrina enriquecida em plaquetas podem ser apresentadas na forma de soluções ou géis para que sejam injetadas, ou acomodadas no sítio cirúrgico, diretamente sobre uma ferida ou em área injuriada, para regenerar os tecidos danificados⁶.

Diante da utilização do PRF como aditivo biológico em uma gama de procedimentos cirúrgicos, o objetivo do presente trabalho foi analisar artigos científicos e textos de legislações vigentes, referentes ao seu preparo, controle de qualidade e uso clínico, para compreender e discutir os aspectos práticos e regulatórios acerca da sua utilização.

MÉTODO

Este trabalho foi elaborado como uma revisão integrativa, segundo metodologia descrita por Sobral e Campos⁷, considerando o levantamento de artigos científicos e legislação vigente.

A pesquisa de literatura científica foi realizada por consulta à base de PubMed e na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), empregando palavras-chave como: *Platelet-Rich Plasma*, Plasma Rico em Plaquetas, *Platelet-Rich Fibrin*, Fibrina Rica em Plaquetas, *Platelets*, Plaquetas, *Regeneration*, Regeneração. Foram consultadas, também, as páginas eletrônicas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa - portal.anvisa.gov.br), do Ministério da Saúde do Brasil (portalsaude.saude.gov.br), do Conselho Federal de Medicina (portal.cfm.org.br/) e do Conselho Federal de Odontologia (cfo.org.br/). A referida pesquisa foi realizada no período de 04 de setembro a 05 de dezembro de 2017.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso de produtos derivados do sangue total para o selamento de feridas e estimulação do processo de cicatrização iniciou-se há mais de 40 anos. A proposta da aplicação de concentrados plaquetários na área cirúrgica originou-se de outro produto chamado selante ou adesivo de fibrina⁸.

O objetivo dos procedimentos para obtenção dos concentrados plaquetários é obter, por meio de centrifugação, os elementos do sangue que podem ser utilizados para melhorar a cicatrização e promover a regeneração tecidual⁴. Comparados com a aplicação de uma única dose supra-fisiológica de um fator de crescimento recombinante, os concentrados plaquetários têm a vantagem de oferecer no local da ferida múltiplos fatores de crescimento com ação sinérgica, em concentrações mais adequadas biologicamente e fisiologicamente⁹. Entretanto, essas concentrações devem permanecer dentro dos limites apropriados, já que o número baixo de plaquetas pode gerar um efeito subótimo, e um número alto pode inibir alguns dos processos reparadores¹⁰.

A primeira proposta de concentrados plaquetários para uso clínico inclui o Plasma Rico em Plaquetas (PRP), que necessita de um anticoagulante nos tubos de coleta de sangue, e pode ser



utilizado na forma líquida ou em gel, formado após a adição de um agente ativador de coagulação e ativação das plaquetas¹¹.

Dependendo do protocolo utilizado para obtenção do PRP, o número de plaquetas concentradas varia entre 2 a 5 vezes do nível fisiológico^{8,12}. Apesar de já ser utilizado nas áreas de ortopedia¹³, medicina esportiva¹⁴ e nas cirurgias orais e maxilofaciais^{9,15}, ainda não há uma padronização geral quanto aos processos de sua obtenção.

Os protocolos propostos para obtenção do PRP são diversos, mas, de uma maneira geral, eles consistem na coleta de cerca de 20-80 mL de sangue, antes da intervenção cirúrgica, em tubos com anticoagulante, que previne a conversão de protrombina em trombina e degranulação das plaquetas⁸.

No momento do preparo da intervenção terapêutica, a primeira centrifugação (rotação suave) leva o sangue total à separação em três frações: Plasma Pobre em Plaquetas (PPP), camada leucoplaquetária, e a fração contendo glóbulos vermelhos. Somente a camada leucoplaquetária é usada na segunda centrifugação (rotação alta), na qual três novas frações são obtidas: PPP, PRP e glóbulos vermelhos⁸. O PRP, então, é isolado e usado para o tratamento do paciente.

O PRP pode receber ativadores, como trombina ou cloreto de cálcio, que causam degranulação das plaquetas e polimerização da fibrina, com formação de um gel de plaquetas e liberação de fatores de crescimento¹⁶. Essa liberação dos fatores de crescimento inicia-se dentro dos primeiros 10 minutos, e o PRP estará pronto para ser utilizado. Aproximadamente 95% dos fatores são liberados na primeira hora após ativação do PRP. Isso significa que o PRP ativado deve ser utilizado nos primeiros minutos após a sua ativação^{12,17}. Entretanto, o PRP não ativado pode ser preservado por um período mais longo¹², seguindo os padrões e cuidados dos bancos de sangue, e usado depois da sua ativação extemporânea.

O PRF faz parte da segunda geração dos concentrados plaquetários, sendo obtido num protocolo aberto, muito simples e pouco dispendioso. Resumidamente, o sangue é coletado em tubos secos de vidro ou de plástico, sem anticoagulantes, imediatamente submetido a uma única centrifugação suave¹⁸. Três camadas são assim formadas: uma de glóbulos vermelhos no fundo, uma de PPP no sobrenadante, e uma no espaço intermediário na qual se forma o coágulo de fibrina com as plaquetas¹⁹. Esse coágulo contém plaquetas ativadas, os fatores promotores de cicatrização e os pró-regenerativos, assim como anticorpos e elementos de imunidade e resistência à infecção, presentes no sangue inicialmente coletado²⁰. Ele pode ser utilizado diretamente como um coágulo para preencher a lesão ou, após compressão, como uma membrana protetora e resistente²¹.

O processo de coagulação natural ocorre espontaneamente e permite a fácil obtenção de um coágulo rico em fibrina e contendo leucócitos, sem a necessidade de qualquer modificação bioquímica do sangue, como uso de anticoagulantes, trombina ou cloreto de cálcio⁵. Plaquetas, fibrina e leucócitos agem naturalmente em sinergia para promover a cicatrização e a regeneração tecidual²². Os leucócitos têm uma importante ação anti-infecciosa e de regulação imune e, além disso, produzem grandes quantidades

do fator de crescimento de endotélio vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor* - VEGF) que tem importante papel na angiogênese, fundamental para o processo de regeneração tecidual.

O PRF então constitui-se numa matriz autóloga de fibrina, com uma grande quantidade de plaquetas, em que ocorre a liberação de citocinas. Espera-se que os concentrados plaquetários melhorem a cicatrização dos tecidos moles nas cirurgias orais e maxilofaciais, assim como de regeneração óssea¹¹. O uso do PRF envolve materiais minimamente manipulados, autólogos, com uso ortólogo da função das plaquetas em hemostasia, estimulação da cicatrização e regeneração tecidual. A fibrina promove o fechamento da cicatriz, e a migração de células que nela participam.

A fibrina também adsorve os fatores de crescimento, liberando-os progressivamente. O gel de PRF libera, durante mais de 7 dias, quantidades significativas de moléculas-chaves da coagulação e de cicatrização (trombospondina-1, fibronectina, vitronectina) e fatores de crescimento - particularmente fatores de crescimento derivados de plaquetas: TGFβ1 (Fator de Crescimento Transformador β), PDGF (Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas) e VEGF^{23,24}.

O gel de PRF assim obtido pode ser também associado com materiais orgânicos e/ou mineralizados, para promover preenchimento das regiões que sofreram ablação de tecidos. A preparação do produto final deve ser feita extemporaneamente no ambiente cirúrgico, com precauções rigorosas de assepsia. Todos os materiais que entram, nesse caso, na composição do produto final devem ser devidamente autorizados para uso clínico, e manipulados adequadamente. Esses compostos, assim como o PRF puro, podem ser utilizados na forma de membranas, *plugs* ou pastas, para promover o preenchimento de regiões que sofreram ablação de tecidos, tendo simultaneamente papel na hemostasia do sítio cirúrgico em que são utilizadas e atuação no processo de regeneração do mesmo. Dentre as indicações de uso, nas cirurgias orais e maxilo-faciais, destacam-se: manejo de tecidos moles em área estética, tratamento das perfurações de membrana em elevação de assoalho de seio maxilar, proteção e estabilização de materiais de enxerto (particulados ou em bloco), cobertura de raízes de um ou mais dentes com recessão gengival, associação a implantes^{15,25}. Miron et al.²⁶ realizaram uma revisão sistemática, seguindo as orientações do Prisma (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)²⁷, na qual avaliaram o potencial regenerativo/reparativo do PRF numa variedade de situações clínicas em odontologia. Foram incluídos 35 estudos, dentre os quais: 10 sobre defeitos intraósseos, três sobre defeitos de furca, 13 sobre recessão gengival, quatro sobre regeneração óssea guiada e cinco sobre levantamento de seio maxilar. O PRF melhorou a formação de tecido mole e limitou as mudanças dimensionais pós-extração dentária. Entretanto, verificou-se a ausência de estudos bem conduzidos, que pudessem demonstrar o papel do PRF na regeneração de tecido ósseo, o que aponta para a necessidade de estudos clínicos randomizados para avaliação do PRF na formação de osso.

Em estudos clínicos, na área médica, a aplicação de PRF promoveu redução no tamanho²⁸ e aumento de cicatrização e fechamento das feridas em úlceras crônicas²⁹. Mahapatra et al.³⁰



verificaram aumento no número de folículos capilares, após aplicação da matriz de PRF em conjunção com transplante de unidades foliculares, no tratamento de alopecia androgênica.

Desde o primeiro protocolo, estabelecido por Choukroun et al.¹, outros vem sendo desenvolvidos, com a proposta de modificar a estrutura de fibrina, assim como das células que fazem parte da matriz obtida, no intuito de melhorar a atuação do PRF nos processos de regeneração tecidual. Modificações têm sido propostas, quanto à força relativa e ao tempo de centrifugação, pois são elementos-chave para modificar a estrutura e composição das matrizes de PRF^{31,32,33}.

No protocolo do PRF, desenvolvido inicialmente por Choukroun, o sangue é submetido à centrifugação em torno de 2.700-3.000 rpm por 12 min ou, aproximadamente a 400 g, imediatamente após a coleta^{34,35}.

O *Advanced PRF* (A-PRF) foi desenvolvido com a proposta de aumentar o número de linfócitos B e T, além de plaquetas na rede de fibrina. Para tanto, utilizaram uma velocidade de centrifugação mais baixa (1.500 rpm) que a do protocolo inicial do PRF, e o tempo de 14 min^{31,36}.

Ghanaati et al.³¹ compararam as células obtidas e a sua distribuição na matriz de fibrina, obtida a partir dos protocolos para PRF e A-PRF. Verificaram que os tipos celulares foram diferentemente distribuídos, em função das diferentes forças centrífugas utilizadas. No coágulo de PRF, formou-se uma densa rede de fibrina, com espaços mínimos entre as fibras. Foram observadas células por todo o coágulo, diminuindo, entretanto, nas partes distais do mesmo. Os coágulos obtidos com o protocolo do A-PRF mostraram uma estrutura mais frouxa, com mais espaços interfibrinosos, e mais células presentes nos mesmos. Elas foram distribuídas mais uniformemente ao longo do coágulo em comparação com PRF, sendo observadas algumas células na porção mais distal do coágulo. Linfócitos T e B, células tronco e monócitos foram encontrados em ambos os grupos dentro dos primeiros 25%-30% da parte proximal do coágulo. Plaquetas foram observadas por todo o coágulo em ambos os grupos, apesar de no grupo A-PRF, mais plaquetas terem sido verificadas na parte distal, distante da porção leucoplaquetária.

A diminuição da velocidade de rotação e o aumento no tempo de centrifugação no grupo A-PRF, proporcionaram uma maior presença de granulócitos neutrófilos na parte distal do coágulo. No grupo PRF, a maior parte dos neutrófilos, foi encontrado na interface entre os glóbulos vermelhos e a camada leucoplaquetária. Espera-se que eles contribuam para a diferenciação de monócitos em macrófagos e criem, assim, um relacionamento sinérgico entre as células, permitindo estimulação mútua para a regeneração tecidual³¹.

Outra modificação do A-PRF foi proposta por Fujioka-Kobayashi et al.³⁷, em que a velocidade e o tempo de centrifugação sugeridos foram de 1.300 rpm e 8 min. Segundo os autores, esse protocolo modificado, denominado A-PRF +, possibilita o aumento das células ancoradas na matriz de PRF.

Mourão et al.³⁸ propuseram uma alternativa de produção de fibrina rica em plaquetas para utilização na sua forma líquida (injetável) ou polimerizada (coágulo). Para produzir o i-PRF,

o sangue é coletado em tubos de plástico sem anticoagulante e centrifugado a 3.300 rpm por 2 min. Outro protocolo proposto para a obtenção de PRF líquido, consiste na centrifugação dos tubos por 2.400-2.700 rpm por 2 min. O sobrenadante coletado é denominado Concentrado de Fatores de Crescimento (*Concentrated Growth Factors* - CGF)³⁹.

Verifica-se que diferentes estruturas da matriz de fibrina, assim como das células ancoradas nas mesmas, podem ser obtidas em função da utilização de diferentes protocolos, nos quais pode-se variar a velocidade, bem como o tempo de centrifugação. Para a definição do protocolo mais adequado a ser utilizado, deve-se considerar cada situação clínica, especificamente.

Além disso, as características da centrífuga podem interferir na obtenção do coágulo de PRF⁴⁰, o que exige especial atenção, quanto à aplicação de um determinado protocolo, numa centrífuga diferente da qual ele foi desenvolvido.

A Resolução do Conselho Federal de Odontologia n° 158, de 08 de junho de 2015⁴¹ regulamenta o uso do PRP e da PRF, denominados como Agregados Plaquetários Autólogos, para fins não transfusionais no âmbito da Odontologia. A porção do sangue que contém os componentes plaquetários, sem adição de qualquer produto, inclusive anticoagulante ou coagulante, denomina-se PRF. Considera-se o PRP como a porção do sangue que contém os componentes plaquetários, com a adição de qualquer produto, inclusive anticoagulante ou coagulante. De acordo com o Parágrafo 3, o processamento do sangue humano para obtenção do PRP em sistema fechado e as manipulações do sangue para a obtenção da PRF podem ser realizadas em centro cirúrgico ou consultório odontológico por cirurgião-dentista devidamente habilitado, em conformidade com a RDC da Anvisa n° 63, de 25 de novembro de 2011⁴², que dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Saúde, ou a que vier a substituí-la ou complementá-la. De acordo com essa Resolução, Capítulo II, Das Boas Práticas de Funcionamento, Seção I - Do gerenciamento da qualidade, Art. 5°:

O serviço de saúde deve desenvolver ações no sentido de estabelecer uma política de qualidade envolvendo estrutura, processo e resultado na sua gestão dos serviços. Parágrafo único. O serviço de saúde deve utilizar a Garantia da Qualidade como ferramenta de gerenciamento.

Na sua Seção III, Das Condições Organizacionais, Art. 17:

O serviço de saúde deve prover infraestrutura física, recursos humanos, equipamentos, insumos e materiais necessários à operacionalização do serviço de acordo com a demanda, modalidade de assistência prestada e a legislação vigente.

Ainda, de acordo com a sua Seção VIII, Da Gestão de Tecnologias e Processos, Art. 54.:

O serviço de saúde deve realizar o gerenciamento de suas tecnologias de forma a atender as necessidades do serviço mantendo as condições de seleção, aquisição, instalação, funcionamento, distribuição, descarte e rastreabilidade.



Sendo assim, cabe ao cirurgião-dentista, responsável pelo serviço de saúde, o cumprimento da RDC nº 63/2011⁴², da qual destacamos o compromisso com a garantia da qualidade, quanto aos procedimentos realizados. Além disso, os equipamentos e insumos utilizados, devem ser compatíveis com as técnicas de preparo e utilização do PRF.

Para a obtenção do PRP em sistema fechado, os kits a serem utilizados devem ser registrados como produtos para saúde, de acordo com a RDC da Anvisa nº 185, de 22 de outubro de 2001⁴³, devendo ser cumpridos os requisitos de segurança e sua eficácia⁴⁴.

De acordo com o Parágrafo 4º da Resolução CFO nº 158/2015⁴¹, o processamento do sangue humano em sistema aberto, para obtenção de PRP para uso autólogo em Odontologia, deverá ser realizado exclusivamente em Centros de Processamento Celular (CPC), devidamente licenciados pela Vigilância Sanitária competente nos termos da legislação vigente e mediante acordo entre os serviços por meio de documento escrito que comprove terceirização. Nesse caso, devem ser seguidas as determinações, assim como os controles, definidos pela RDC da Anvisa nº 214, de 7 de fevereiro de 2018⁴⁵, que podem incluir a contagem de plaquetas e o controle microbiológico do material a ser aplicado. O protocolo de obtenção do PRP envolve a manipulação mínima do sangue do paciente, o que determina, portanto, que ela seja realizada em Centro de Processamento Celular. De acordo com a RDC nº 214, de 7 de fevereiro de 2018, os Centros de Tecnologia Celular passam a ser denominados Centros de Processamento Celular.

Segundo o Parecer nº 20/2011 do Conselho Federal de Medicina (CFM)⁴⁶, o uso do PRP em procedimentos não hemoterápicos é considerado experimental. A Resolução CFM nº 1.499, 26 de agosto de 1998⁴⁷, proíbe aos médicos a prestação de serviços de práticas terapêuticas não reconhecidas pela comunidade científica. De acordo com a Resolução CFM nº 2.128, 17 de julho de 2015⁴⁸, a prática do uso do PRP, ainda, é considerada como experimental e o seu uso restringe-se à experimentação clínica, dentro dos protocolos do sistema Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), a ser conduzida em instituições devidamente habilitadas para tal fim e que atendam às normas do Ministério da Saúde para o manuseio e uso de sangue e hemoderivados no país.

Quanto ao PRF, o CFM não regulamenta ou faz menção específica ao uso do PRF. Dessa maneira, a utilização clínica do PRF, na área

médica, deve ser realizada, como pesquisa clínica, devendo ser aprovada pelo sistema CEP/CONEP.

A revolução tecnológica na pesquisa biomédica tem levado ao desenvolvimento de novos procedimentos clínicos e produtos médicos biológicos para uso humano, atualmente classificados como “Terapias Avançadas”.

A Portaria nº 1.731, de 9 de setembro de 2016 da Anvisa⁴⁹ define as Terapias avançadas como: (I) Produtos de terapia celular avançada; (II) Produtos de engenharia de tecidos; e (III) Produtos de terapia gênica. São produtos constituídos de células somáticas ou seus derivados não quimicamente definidos, que possuem a finalidade de obter propriedades terapêuticas ou preventivas, por meio de seus modos de ação principais de naturezas metabólicas, farmacológicas e/ou imunológicas, para uso autólogo ou alogênico, em humanos, sendo que foram submetidos à manipulação extensa ou que desempenham no receptor uma função distinta da desempenhada no doador. A manipulação de produtos de terapia avançada deve ocorrer em Centro de Processamento Celular, de acordo com a RDC nº 214/2018 da Anvisa⁴⁵, que dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, ou de acordo com os documentos que venham substituí-la.

A preparação do PRF a partir do sangue do paciente e o seu uso terapêutico são realizados no mesmo ato cirúrgico. O PRF constitui-se num adjuvante cirúrgico, tendo a função de um coágulo sanguíneo melhorado, sendo isso uma maneira de mimetizar e amplificar um fenômeno natural: a coagulação sanguínea e a sua participação na regeneração tecidual⁴. A diferença entre o coágulo de sangue natural e o PRF é que o último é mais homogêneo e estável, fácil de manusear e colocar no local indicado, e passível de associação com materiais sintéticos ou biógenos²⁵. O material é obtido e se destina para uso autólogo, após coleta do sangue e centrifugação, mantendo a sua função primária de hemostasia e coagulação. A sua obtenção consiste numa manipulação mínima, nos tubos de coleta do sangue para formação de gel.

CONCLUSÕES

A utilização do PRF, pelos cirurgiões-dentistas, segue as determinações da Resolução CFO 158/2015⁴¹. Não há regulamentação para o uso de PRF pelo CFM. A preparação e o uso do PRF não são considerados uma terapia avançada.

REFERÊNCIAS

1. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C VA. Une opportunité en paro-implantologie: Le PRF. *Implantodontie*. 2001;42:55-62.
2. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*. 2009;37(5):1528-42. <https://doi.org/10.1177/147323000903700531>
3. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;936(1):11-30. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03491.x>
4. Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM. Platelet-Rich Plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF): surgical adjuvants, preparations for in situ regenerative medicine and tools for tissue engineering. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1121-30. <https://doi.org/10.2174/138920112800624292>
5. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27(3):158-67. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>



6. Kumar KR, Genmorgan K, Abdul Rahman SM, Rajan MA, Kumar TA, Prasad VS. Role of plasma-rich fibrin in oral surgery. *J Pharm Bioallied Sci.* 2016;8(Suppl 1):S36-8. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.191963>.
7. Sobral FR, Campos CJ. The use of active methodology in nursing care and teaching in national productions: an integrative review. *Rev Esc Enferm USP.* 2012;46(1):208-18. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342012000100028>
8. Mihaylova Z, Mitev V, Stanimirov P, Isaeva A, Gateva N, Ishkitiev N. Use of platelet concentrates in oral and maxillofacial surgery: an overview. *Acta Odontol Scand.* 2017;75(1):1-11. <https://doi.org/10.1080/00016357.2016.1236985>
9. Agrawal AA. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World J Clin Cases.* 2017;5(5):159-71. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i5.159>
10. Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone.* 2004;34(4):665-71. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2003.12.010>
11. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W et al. Regenerative potential of leukocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2017;44(1):67-82. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12643>
12. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(6):638-46. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(98\)90029-4](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90029-4)
13. Laver L, Marom N, Dnyanesh L, Mei-Dan O, Espregueira-Mendes J, Gobbi A. PRP for degenerative cartilage disease: a systematic review of clinical studies. *Cartilage.* 2017;8(4):341-64. <https://doi.org/10.1177/1947603516670709>
14. Yoshida M, Marumo K. An autologous leukocyte-reduced platelet-rich plasma therapy for chronic injury of the medial collateral ligament in the knee: a report of 3 successful cases. *Clin J Sport Med.* 2017 Nov 29. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000515>
15. Del Corso M, Vervelle A, Simonpieri A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1207-30. <https://doi.org/10.2174/138920112800624391>
16. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet Alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.* 2009;23(4):177-89. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.04.001>
17. Somani R, Zaidi I, Jaidka S. Platelet-rich plasma: a healing aid and perfect enhancement factor: review and case report. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2011;4(1):69-75. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1085>
18. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol.* 2010;81(4):546-55. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090531>
19. Naik B, Karunakar P, Jayadev M, Marshal VR. Role of platelet rich fibrin in wound healing: a critical review. *J Conserv Dent.* 2013;16(4):284-93. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.114344>
20. Fioravanti C, Frustaci I, Armellini E, Condò R, Arcuri C, Cerroni L. Autologous blood preparations rich in platelets, fibrin and growth factors. *Oral Implants.* 2016;8(4):96-113. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.114344>
21. Khorshidi H, Raoofi S, Bagheri R, Banihashemi H. Comparison of the mechanical properties of early leukocyte- and platelet-rich fibrin versus PRGF/ endoret membranes. *Int J Dent.* 2016;2016:1849207. <https://doi.org/10.1155/2016/1849207>
22. Dohan Ehrenfest DM, Sammartino G, Shibli JA, Wang H, Zou D, Bernard J. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma - PRP, or Platelet-Rich Fibrin - PRF): the international classification of the POSEIDO. *POSEIDO J.* 2013;1(1):17-27.
23. Dohan Ehrenfest DM, Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors.* 2009;27(1):63-9. <https://doi.org/10.1080/08977190802636713>
24. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbé G, Del Corso M, Inchingolo F et al. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1145-52. <https://doi.org/10.2174/138920112800624382>
25. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1231-56. <https://doi.org/10.2174/138920112800624472>
26. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2017;21(6):1913-27. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2133-z>
27. Swartz MK. The PRISMA statement: a guideline for systematic reviews and meta-analyses. *J Pediatr Health Care.* 2011;25(1):1-2. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2010.09.006>
28. Somani A, Rai R. Comparison of efficacy of autologous platelet-rich fibrin versus saline dressing in chronic venous leg ulcers: a randomised controlled trial. *J Cutan Aesthet Surg.* 2017;10(1):8-12. https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_137_16



29. Pinto NR, Ubilla M, Zamora Y, Del Rio V, Dohan Ehrenfest DM, Quirynen M. Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets*. 2017 Jul 20. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1327654>
30. Mahapatra S, Kumar D, Subramanian V, Chakrabarti SK, Deb KD. Study on the efficacy of platelet-rich fibrin matrix in hair follicular unit transplantation in androgenetic alopecia patients. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(9):29-35.
31. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol*. 2014;40(6):679-89. <https://doi.org/10.1563/aaaid-joi-D-14-00138>
32. El Bagdadi K, Kubesch A, Yu X, Al-Maawi S, Orlowska A, Dias A et al. Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept). *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017 Mar. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0785-7>
33. Choukroun J, Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017 Mar. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0767-9>
34. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e45-50. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.009>
35. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e37-44. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.008>
36. Shah R, M G T, Thomas R, Mehta DS. An update on the protocols and biologic actions of platelet rich fibrin in dentistry. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2017;25(2):64-72. https://doi.org/10.1922/EJPRD_01690Shah09
37. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response. *J Periodontol*. 2017;88(1):112-21. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160443>
38. Mourão CF, Valiense H, Melo ER, Mourão NB, Maia MD. Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note [Internet]. *Rev Col Bras Cir*. 2015;42(6):421-3. <https://doi.org/10.1590/0100-69912015006013>
39. Sohn DS, Huang B, Kim J, Park WE. Utilization of autologous concentrated growth factors (CGF) enriched bone graft matrix (sticky bone) and CGF-enriched fibrin membrane in implant dentistry. *J Implant Adv Clin Dent*. 2015;7(10):11-8.
40. Dohan Ehrenfest DM, Pinto NR, Pereda A, Jiménez P, Corso MD, Kang BS et al. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*, 2017; early online: 1-14. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293812>
41. Conselho Federal de Odontologia. Resolução CFO Nº 158, de 8 de junho de 2015. Regulamenta o uso de Agregados Plaquetários Autólogos para fins não transfusionais no âmbito da Odontologia. *Diário Oficial União*. 6 jul 2015.
42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução-RDC Nº 63, de 25 de novembro de 2011. Dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Saúde. *Diário Oficial União*. 25 nov 2011.
43. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução-RDC Nº 185, de 22 de outubro de 2001. Aprova o Regulamento Técnico que consta no anexo desta Resolução, que trata do registro, alteração, revalidação e cancelamento do registro de produtos médicos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. *Diário Oficial União*. 6 nov 2001.
44. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Nota Técnica Nº 012/2015 GSTCO/GGPBS/SUMED/ANVISA Referência. Utilização de Plasma Rico em Plaquetas - PRP para fins terapêuticos não transfusionais. *Diário Oficial União*. 23 jan 2015.
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução da Diretoria Colegiada RDC Nº 214, de 7 de fevereiro de 2018. Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 22 fev 2018.
46. Conselho Federal de Medicina. Parecer Nº 20/2011. PRP: plasma rico em plaquetas. *Diário Oficial União*. 12 jul 2011.
47. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM Nº 1.499, de 26 de agosto de 1998. *Diário Oficial União*. 3 set 1998.
48. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM Nº 2.128, de 17 de julho de 2015. Considerar o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) como procedimento experimental, só podendo ser utilizado em experimentação clínica dentro dos protocolos do sistema CEP/CONEP. *Diário Oficial União*. 29 out 2015.
49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Portaria Nº 1.731, de 9 de setembro de 2016. Institui a Câmara Técnica de Terapias Avançadas (CAT). *Diário Oficial União*. 12 set 2016.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada. Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.