



## Mecanismo de ação e as possíveis aplicações da Fibrina Rica em Plaquetas na prática clínica: uma revisão narrativa

Mechanism of action and possible applications of Platelet-Rich Fibrin in clinical practice: a narrative review

Mecanismo de acción y posibles aplicaciones de Fibrina Rica en Plaquetas en la práctica clínica: una revisión narrativa

Gustavo Martins de Araujo Porto<sup>1</sup>, Isadora Nunes Delaia<sup>1</sup>, Lívia Gonçalves Dias Di Angelis<sup>1</sup>, Manuela de Matos Costa de Menezes<sup>1</sup>, Ana Izabel Aparecida Vieira<sup>1</sup>, Maria Clara Neves Wagner<sup>1</sup>, Ana Júlia Ornellas de Melo<sup>1</sup>, Paulo Henrique Cordeiro Bastos<sup>1</sup>, Cristiane de Souza Marques Rocha<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Revisar a literatura científica acerca do mecanismo de ação e possíveis aplicabilidades clínicas da Fibrina Rica em Plaquetas (FRP) na área da medicina. **Revisão bibliográfica:** A FRP é um concentrado plaquetário rico em fatores de crescimento, leucócitos e plaquetas. Esse produto tem como objetivo promover uma regeneração tecidual mais eficiente e de forma rápida. Para obtê-lo, usa-se sangue fresco e o centrifuga, reunindo os componentes mais ativos da amostra. Esses componentes, somados a neutrófilos e plaquetas, promovem a regeneração tecidual. Atualmente, a FRP é de caráter experimental na medicina, embora seja utilizado para fins odontológicos, melhorando a cicatrização nos procedimentos cirúrgicos. Nos estudos apresentados, os resultados têm sido positivos quanto ao seu uso em lesões de continuidade da pele e para fins estéticos. **Considerações finais:** Os estudos analisados demonstraram que a partir do seu rico arsenal de fatores de crescimento, a FRP tem apresentado resultados satisfatórios na cicatrização de diversas lesões e na redução do tempo de recuperação do paciente. Dessa forma, a FRP surge como uma nova abordagem para reparação tecidual.

**Palavras-chave:** Fibrina rica em plaquetas, Cicatrização, Terapêutica, Interleucinas.

### ABSTRACT

**Objective:** To review the scientific literature on the mechanism of action and possible clinical applicability of Platelet Rich Fibrin (PRF) in the field of medicine. **Bibliographic review:** PRF is a platelet concentrate rich in growth factors, leukocytes and platelets. This product aims to promote tissue regeneration more efficiently and quickly. To obtain it, fresh blood is used and centrifuged, gathering the most active components of the sample. These components, added to neutrophils and platelets, promote tissue regeneration. Currently, PRF is

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

experimental in medicine, although it is used for dental purposes, improving healing in surgical procedures. In the studies presented, the results have been positive regarding its use in skin continuity lesions and for aesthetic purposes. **Final considerations:** The analyzed studies showed that from its rich arsenal of growth factors, PRF has shown satisfactory results in the healing of several injuries and in the reduction of the patient's recovery time. Thus, PRF emerges as a new approach to tissue repair.

**Key words:** Platelet-rich fibrin, Wound healing, Therapeutics, Interleukins.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Revisar la literatura científica sobre el mecanismo de acción y posible aplicabilidad clínica de la Fibrina Rica en Plaquetas (FRP) en el campo de la medicina. **Revisión bibliográfica:** FRP es un concentrado de plaquetas rico en factores de crecimiento, leucocitos y plaquetas. Este producto tiene como objetivo promover la regeneración de tejidos de manera más eficiente y rápida. Para su obtención se utiliza sangre fresca y se centrifuga, recogiendo los componentes más activos de la muestra. Estos componentes, sumados a los neutrófilos y las plaquetas, favorecen la regeneración de los tejidos. Actualmente, la FRP es experimental en medicina, aunque se utiliza con fines odontológicos, mejorando la cicatrización en procedimientos quirúrgicos. En los estudios presentados, los resultados han sido positivos en cuanto a su uso en lesiones de continuidad cutánea y con fines estéticos. **Consideraciones finales:** Los estudios analizados mostraron que, a partir de su rico arsenal de factores de crecimiento, la FRP ha mostrado resultados satisfactorios en la cicatrización de diversas lesiones y en la reducción del tiempo de recuperación del paciente. Por lo tanto, FRP surge como un nuevo enfoque para la reparación de tejidos.

**Palabras clave:** Fibrina rica en plaquetas, Cicatrización de heridas, Terapéutica, Interleucinas.

---

## INTRODUÇÃO

A Fibrina Rica em Plaquetas (FRP) é um derivado sanguíneo obtido através da centrifugação de uma amostra autóloga. Nele contém Fatores de Crescimento (FC) tecidual e ação antimicrobiana, alto número de plaquetas e leucócitos, além de promover angiogênese. Diferente de outros tratamentos, a FRP possui uma liberação lenta desses fatores, permanecendo e estimulando a ferida por mais tempo. Nesse sentido, a FRP surge como uma alternativa diferenciada devido a sua ação de potencializar características básicas para o processo de epitelização (OZER K e COLAK O, 2019).

Os processos de cicatrização foram estudados por diversos grupos de profissionais, dentre eles os médicos, os enfermeiros e os odontólogos. A epitelização e regeneração de tecidos tem sido discutido na atualidade de forma diferente, antigamente buscávamos compreender a etiopatogenia das diversas feridas cutâneas, e nesse contexto, muitas respostas foram alcançadas. Com isso, observa-se estudos sobre cicatrização e regeneração de lesões de pele. Apesar desses avanços, ainda encontramos situações clínicas em que observamos grande dificuldade no fechamento das feridas, onde muitas dessas cicatrizam de forma lenta e com aspecto insatisfatório (ZHAO R, et al., 2016).

Tentando contribuir na aceleração e qualidade da cicatrização, foram propostos produtos que possuem fatores e substâncias que estimulariam o processo de cicatrização. Dentre diversas substâncias podemos destacar os derivados autólogos. O primeiro deles foi criado por Choukroun J, et al. (2006) no intuito de mimetizar o ambiente que proporciona o melhor processo de regeneração tecidual, conhecido como FRP (TAKAMORI ER, et al., 2018).

Tendo em vista os ótimos resultados obtidos pela utilização desse produto, alguns cientistas iniciaram a busca de variações a fim de promover uma melhora nas concentrações de FC e células, ambos essenciais na cicatrização (FAN Y, et al., 2020; PAVLOVIC V, et al., 2021).

Diante desse universo de produtos autólogos derivados de sangue, o presente artigo teve como objetivo apresentar o mecanismo de ação e as suas principais aplicações clínicas. Ademais, para ampliar o

conhecimento do tema e promover uma base mais sólida para a compreensão do produto, foram incluídas explicações sobre o seu surgimento, forma de preparo e bases moleculares que o compõem. O artigo teve intuito de abranger o conhecimento sobre a FRP através de uma revisão bibliográfica, demonstrando a variedade de suas aplicações, colocando em pauta o tema e, dessa forma, viabilizando a elaboração de maiores pesquisas com intuito de elucidar questionamento sobre o preparo desse material autólogo, assim como sua aplicabilidade.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta revisão narrativa foi distribuída em tópicos, discutindo em cada um a respeito dos respectivos temas: Conceito e origem da FRP, Composição da FRP, Mecanismo de ação, Preparo da FRP e aplicação e Aplicabilidades clínicas. Essa divisão didática foi objetivando promover uma melhor compreensão do assunto.

### Conceito e origem da FRP

A FRP é um concentrado plaquetário, desenvolvido por Choukroun J, et al. (2006), na França, com intuito de mimetizar o processo de coagulação que ocorre na regeneração tecidual, na qual é formada uma densa rede de fibrina com a presença de leucócitos e plaquetas, permitindo que os fatores se materializem de uma forma adaptativa e sólida no sítio lesionado. O concentrado plaquetário é uma tecnologia em que o conceito é coletar e englobar os componentes mais ativos de uma amostra sanguínea, dentre eles leucócitos e plaquetas, nas quais são ricas em FC e fibrina. Tais manipulações podem ser utilizadas em forma de géis, soluções ou diretamente no sítio danificado para a regeneração (TAKAMORI ER, et al., 2018; CHOUKROUN J, et al., 2006).

Em relação aos tipos da FRP, 2 foram constatados: sólido e líquido. A FRP sólida é a forma inicial de FRP, rico em proteínas plasmáticas com importante papel na adesão celular e migração de coágulos de fibrina que tornam mais eficientes os estágios iniciais da cicatrização. A forma líquida é uma suspensão sem anticoagulação que pode ser manipulada mantendo a capacidade de formar uma matriz assim que aplicada ao tecido. A substância líquida pode ser injetada em espaços teciduais profundos, em feridas abertas e misturada com outros materiais de enxerto, como partículas de enxerto ósseo (BILGEN F, et al., 2021).

O objetivo da FRP é promover uma cicatrização melhor e mais rápida, sendo de preparo extemporâneo e uso autólogo, inicialmente desenvolvido para o reparo de lesões em cirurgias bucais. A FRP é uma tecnologia de segunda geração preparado sem a utilização de fatores de anticoagulação, antecedido pelo Plasma Rico em Plaquetas (PRP). Essa diferenciação ocorre no processo de centrifugação que remove todas as células vermelhas deixando apenas uma rica suspensão de glóbulos brancos e plaquetas, considerados importantes para o processo de cicatrização. Logo, a FRP se baseia no PRP, preservando FC de uma matriz de fibrina que pode vir a exercer seus efeitos em dias ou semanas (TAKAMORI ER, et al., 2018).

Dentre os FC do PRP preservado no processo de produção da FRP estão: o IGF-1, ECGF, FGF, PD GFaa, PD GFbb, PD GFab, TGFβ1, TGFβ2, TGFβ3, que, somados ao recrutamento de fibroblastos proporcionado pela FRP, promovem sinergicamente a colagênese e regeneração tecidual (KARIMI K e ROCKWELL H, 2019).

Na década de 1950, Kingsley, usou o termo PRP para descrever um concentrado usado em pacientes com trombocitopenia, porém foi amplamente divulgado na década de 1970. Nas décadas seguintes, o estudo do PRP avançou, sendo utilizado em diversas áreas de pesquisa em saúde. As formas iniciais de preparo do PRP eram demoradas, e anticoagulantes como trombina bovina ou CaCl<sub>2</sub> faziam parte da preparação objetivando prevenir a coagulação e manter o concentrado na forma líquida (FAN Y, et al., 2020).

Ainda na década de 1970, Matras H (1970) estudou a cicatrização da pele em ratos, propondo o uso da “cola de fibrina” para melhorar a cicatrização. Esse viscoso produto de fibrina obteve menos efeitos anticoagulantes, não sendo capaz de alcançar resultados consistentes. Porém, em 1998 Marx mostrou que enxertos ósseos se tornavam mais compactados e osseointegrados quando associado a solução plaquetária supraconcentrada. Finalmente em 2000, Choukroun J (2006) cunhou o termo FRP usando um produto de

consistência mais firme, onde nas duas décadas seguintes a preparação foi desenvolvida para produzir variantes do FRP disponíveis hoje, incluindo a cola autóloga de fibrina misturada com enxerto ósseo (MATRAS H, 1970; FAN Y, et al., 2020).

Entre algumas variantes da FRP, a partir de diferentes processos de centrifugação, tem-se o Advanced FRP (A-FRP), com uma riqueza maior de células viáveis em comparação com a FRP clássica (L-FRP), dentre elas um aumento do número de neutrófilos, linfócitos e plaquetas, e o A-FRP plus (A-FRP+) cuja concentração de FC é mais elevada, além de promover uma maior migração e proliferação de células humanas gengivais, contrastando do L-FRP (PAVLOVIC V, et al., 2021).

### **Composição da FRP**

Para obtê-la, uma amostra de sangue fresco é centrifugada para reunir os componentes mais ativos dessa amostra, esses que irão configurar a FRP: plaquetas (ricas em FC), fibrina e por vezes leucócitos (TAKAMORI ER, et al., 2018).

Nos grânulos das plaquetas, abundantes na FRP, estão inclusos os FC como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I), fator de crescimento epidérmico derivado de plaquetas (PDEGF), fator de angiogênese derivado de plaquetas (PDAF) e fator plaquetário 4 (PF-4). Esses estimulam a replicação celular, a angiogênese e a cicatrização (BILGEN F, et al., 2021; DEVEREAUX J, et al., 2020).

Tais concentrados são considerados coágulos sanguíneos otimizados, já que são constituídos por quatro vezes mais plaquetas e citocinas. A hemostasia proporcionada pelo uso da FRP ainda evita a formação de aderências, pois formam estruturas de fibrina nas áreas sem epitélio, e rapidamente se forma um tecido de granulação saudável (SARI H, et al. 2021).

Considerando a situação clínica individual de cada paciente, é possível utilizar diferentes protocolos para obtenção de matrizes de fibrina com diferentes estruturas e células ancoradas. A proposta é variar a velocidade e o tempo de centrifugação. Consta-se a A-FRP quando reduzimos a velocidade de centrifugação para 1.500 rpm e o tempo para 14 minutos, dessa forma a matriz contará com um maior número de linfócitos B e T na rede de fibrina. Outra modificação é a A-FRP+, quando a velocidade de centrifugação é de 1.300 rpm por 8 minutos e proporciona um número maior de células ancoradas na matriz. Como uma outra alternativa para o uso da FRP, foram propostos os protocolos para sua obtenção na forma injetável (líquida), e para produzir a i-FRP a velocidade da centrifugação é de 3.300 rpm por 2 min, ou de 2.400 - 2.700 rpm por 2 minutos (TAKAMORI ER, et al., 2018).

### **Mecanismo de ação**

Visando a composição da FRP, foi observado sua possibilidade de regeneração de tecidos e feridas, sendo iniciado estudos na busca de compreender a forma de liberação e ação dos seus componentes. Os macrófagos são células-chave no processo de cicatrização, visto que promovem fagocitose e estimula a liberação de FC, como TGF- $\beta$ , PDGF, VEGF, EGF e IGF-1. Esses fatores, somados a neutrófilos e plaquetas, são a base para promover regeneração celular e angiogênese. (MIRON RJ, et al., 2017).

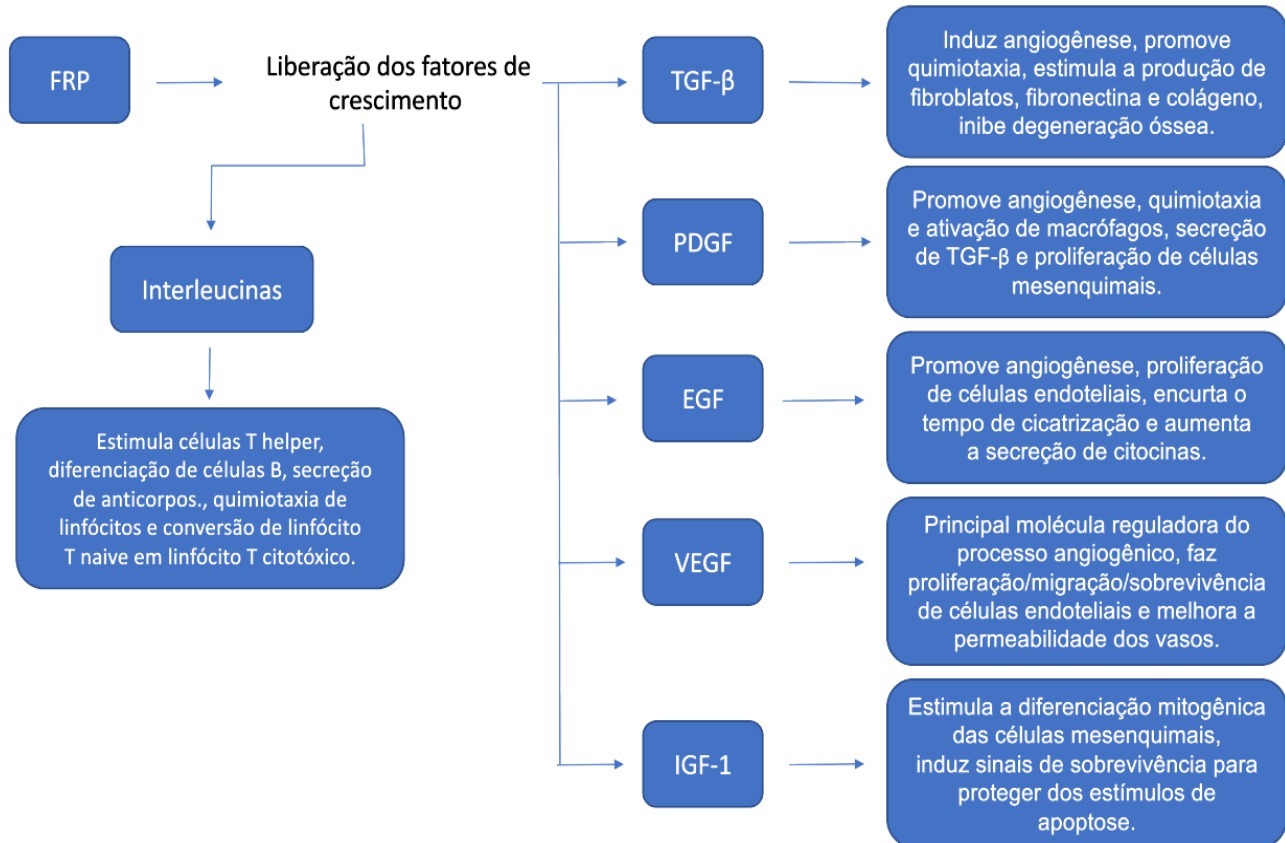
Vale ressaltar que as células do sistema imune presente na FRP, como macrófagos, neutrófilos e leucócitos, são importantes para a fagocitose de detritos, compostos por restos celulares provenientes de necrose tecidual, microrganismos ou até impurezas do local de aplicação. Isso mostra que apesar da ação de FC, há também ação biocelular promovendo melhor cicatrização por adequação do microambiente (MIRON RJ, et al., 2017; KARIMI K e ROCKWELL H, 2019).

As plaquetas são as principais células presentes na FRP, visto sua grande concentração. Elas são as verdadeiras responsáveis pela atividade molecular desse concentrado pois elas possuem grande concentração de proteínas que viabilizam a sinalização da cascata de coagulação e regeneração. As proteínas e citocinas regenerativas são armazenadas em 3 tipos de grânulos (alfa, delta e lambda) e são liberadas no tecidos por meio da exocitose durante a ativação das plaquetas. Outro fator importante é a ação

hemostática promovida pelas plaquetas que, em conjunto com os fatores de regeneração tecidual, criam uma ótima opção um curativo biológico favorecendo processos regenerativos (PAVLOVIC V, et al., 2021; SARI H, et al, 2021).

Estudos demonstraram o mecanismo de ação dos FC e foi observado que eles agem de forma semelhante quanto aos estímulos locais. As formas de ação desses fatores podem ser observadas na **Figura 1** (PAVILOVIC V, et al., 2021).

**Figura 1** - Representação esquemática da atividade dos fatores de crescimento.



**Nota:** Imagem elaborada no PowerPoint. **Fonte:** Porto GMA, et al., 2022; Adaptado de Pavlovic V, 2021.

Estudos mostram que a FRP tem a capacidade de estimular a proliferação em todos os grupos de células (por exemplo, fibroblastos, pré-queratinócitos, pré-adipócitos, osteoblastos e células-tronco mesenquimais) por pelo menos 28 dias. Desse modo, observa-se que a regeneração e sustentação de tecidos é viabilizada pelas células e FC que compõem a FRP. Além disso, o tempo de ação prolongado corrobora para a eficácia do tratamento (NASIRZADE J, et al., 2020).

### Preparo da FRP e forma de aplicação

Os produtos são apresentados em soluções, gel injetável ou sólido, onde o material é prensado, cortado ou moldado. De acordo com os estudos, existem diferentes protocolos para a obtenção do FRP e, de acordo com cada um, é extraído um determinado material (TAKAMORI ER, et al., 2018).

Para extração da FRP, são utilizados tubos secos sem anticoagulação, com aproximadamente 10 mL de sangue, sendo levado para centrifugação. A diferença do material final encontra-se na quantidade de amostra de sangue, no tempo e rotação da centrifugação (TAKAMORI ER, et al., 2018; DEVEREAUX J, et al., 2020).

Os tipos de FRP consistem em Fibrina Rica em Plaquetas Ativadas (A-FRP) e Fibrina Rica em Plaquetas Injetável (i-FRP). A A-FRP é obtida de um conjunto entre velocidade e tempo de centrifugação prevenindo a

perda celular, o material possui uma melhor síntese de matriz de colágeno e recrutamento de células progenitoras. A i-FRP é elaborada com objetivo de ter um material regenerativo na forma líquida, utilizado na mistura de enxertos ósseos (GRECU AF, et al., 2019).

Referente ao modo de utilização esse é um biomaterial cicatrizante que deverá ser colocado sobre a ferida devidamente preparada em ambiente obedecendo rigorosas regras de biossegurança para receber o material biológico estéril. O procedimento é repetido até que a ferida esteja totalmente cicatrizada. O tempo de aplicação difere de acordo com o material utilizado e as características da lesão, ou seja, tamanho, profundidade, presença ou ausência de infecção e localização (PINTO NR, et al., 2017).

### **Aplicabilidades clínicas**

Inicialmente a proposta da FRP era sua utilização para fins odontológicos e cirurgias bucomaxilofaciais, a fim de melhorar a cicatrização e promover regeneração tecidual. Estudos clínicos na área médica mostraram a atuação da FRP na cicatrização de feridas e úlceras crônicas. Basicamente sua atuação consiste na liberação local de moléculas importantes para o processo de cicatrização e coagulação (trombospondina-1, fibronectina, vitronectina) assim como FC derivados de plaquetas. Esse conjunto promove o preenchimento de tecidos abaulados com ação hemostática e de regeneração do tecido comprometido. Takamori ER, et al. (2018), definiu a FRP como um “coágulo sanguíneo melhorado”, desta forma ele teria habilidade de ação semelhante, potencializando um evento natural como a coagulação e conseqüente reparo tecidual (TAKAMORI ER, et al., 2018).

Os benefícios da utilização da FRP também podem ser observados no controle de sintomas oriundos das lesões crônicas como o mau odor presente em algumas lesões ulceradas, assim como dor local, tendo mostrado resolução dessas queixas entre as primeiras semanas de tratamento até com 3 meses (PINTO NR, et al. 2017).

Outras aplicações da FRP vem sendo estudadas, como sua ação em úlcera de mão, colecistectomia laparoscópica, cirurgias plásticas para tratamento de sulcos nasolabiais profundos, cicatrizes de acne, reparo de prolapso vaginal, rupturas do manguito rotador, perfurações traumáticas agudas do tímpano, patologias da superfície ocular e degeneração da articulação do disco intervertebral (MIRON RJ, et al, 2016; ANITUA E, et al., 2018).

Vale ressaltar a aplicabilidade da FRP em feridas de queimaduras severas. Assim como as demais aplicações, é essencial o preparo da superfície para receber o produto. Estudos mostraram a efetividade do uso do FRP, uma vez que apresentou menor incidência de infecções. Outro aspecto importante foi a diferença de tempo de cicatrização dessas feridas, variando de gravidade e local da lesão. Foi concluído que as regiões de aplicação apresentaram melhor estética e funcionalidade a longo prazo (SCHULZ A, et al., 2021).

Estudos mais recentes evidenciaram o uso da FRP para fins estéticos. Quando injetado sob a pele, este estimula a formação de fibroblastos e, posteriormente, o aporte de colágeno e ácido hialurônico, sustentando e preenchendo a pele flácida e rugas através de um efeito imediato de volumização (KARIMI K e ROCKWELL H, 2019).

Os artigos científicos que abordam as atualizações sobre a aplicabilidade clínica da FRP demonstraram que feridas crônicas tiveram o tempo de fechamento completo diminuído em semanas quando comparado ao tempo dado pelos tratamentos tradicionais. Em alguns casos foram relatados diminuição significativa da dor incluindo até menor consumo de analgésicos. Dentre as etiologias das úlceras crônicas estão as traumáticas, deficiência vascular e neuropáticas. Todas obtiveram redução na extensão da ferida desde a primeira semana de aplicação. Comparando os medicamentos aplicados no tratamento das úlceras de pé diabético, a aplicação da FRP demonstrou ser efetivo no processo de cicatrização e retorno funcional do membro (PINTO NR, et al., 2017; DING Y, et al., 2017).

Bilgen F, et al. (2021) citaram estudos que analisaram a regeneração muscular em lesões por esforço repetitivo com a utilização da FRP e o resultado encontrado foi de redução no tempo de recuperação dos pacientes demonstrando o potencial desse concentrado plaquetário. Há pesquisas em andamento acerca do

potencial de reabilitação óssea em casos ortopédicos envolvendo ruptura de ligamentos, lesões meniscais, dentre outras patologias que confirmam os benefícios encurtando tempo de recuperação, reestabilização da articulação, além de redução da dor (BILGEN F, et al., 2021).

A contribuição da FRP se estende pelos campos da medicina estética. Em conjunto com o ácido hialurônico, há tratamentos em que ambos atuam sinergicamente no aporte de colágeno tecidual, promovendo melhora no volume, da irregularidades de pigmentação e das linhas de expressão que surgem com o avançar da idade (MIRON RJ, et al., 2017).

Nas cirurgias faciais, a aplicação da FRP localmente demonstrou aceleração do processo de remodelamento com aumento de células, como eritrócitos, leucócitos e FC produzindo um resultado estético sustentado. Permanecendo nesse campo, o concentrado de plaquetas também teve resultado satisfatório quando utilizado nas cirurgias de rinoplastias, auxiliando no depósito de enxertos de cartilagem e reduzindo a rejeição, visto sua natureza autóloga (KARIMI K e ROCKWELL H, 2019).

Estudo acerca da utilização da FRP em pacientes com queimaduras de terceiro grau, identificou-se um melhor índice de cicatrização das feridas. Ademais, ocorreu diminuição no tempo para finalizar tal processo, assim como um melhor controle algico em comparação ao uso de enxerto cutâneo (VAHEB M, et al., 2020).

Apesar de ser uma matriz autóloga de fibrina com alto potencial de regeneração tecidual, o uso da FRP ainda não está regulamentado pelo Conselho Federal de Medicina (CFM). De tal forma, a aplicação dela é realizada em caráter experimental em alguns estudos clínicos, aguardando aprovação pelo sistema Comitês de Ética em Pesquisa/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP). No total dos 10 estudos clínicos que analisaram o uso da FRP na prática clínica, 6 relatam efeitos benéficos de acordo com a experiência nos pacientes, pois se concentraram em relatos de casos e pesquisas experimentais. Dessa maneira, torna-se evidente a necessidade um número maior de ensaios clínicos randomizados para que o uso da FRP seja controlado e regularizado como terapia amplamente utilizada (TAKAMORI ER, et al., 2018).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após análise minuciosa dos artigos, percebeu-se que a FRP é uma promissora terapêutica para evolução satisfatória dos mais variados tipos de lesões, com ampla e possível aplicabilidade clínica, pois com seu mecanismo de recrutamento celular (fibroblastos, prequeratinócitos, pré-adipócitos, osteoblastos e mesenquimais células-tronco) e FC teciduais (TGF-  $\beta$ , PDGF, VEGF, EGF e IGF-1) obtém-se revitalização e recuperação dos tecidos acometidos. O seu uso, quando bem selecionado, pode reduzir satisfatoriamente o tempo de recuperação dos pacientes. Porém, mesmo com sua favorável aplicabilidade, serão necessários maiores pesquisas para comprovação e difusão do método.

---

## REFERÊNCIAS

1. ANITUA E, et al. Autologous fibrin scaffolds: When platelet-and plasma derived biomolecules meet fibrin. *Biomaterials*, 2019; 192: 440-460.
2. BILGEN F, et al. Platelet-rich fibrin: na effective chronic wound healing accelerator. *Journal of Tissue Viability*, 2021; 30(4): 616-620.
3. CHOUKROUN J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 2006; 101 (3): e56-e60.
4. DEVEREAUX J, et al. Leucocyte-rich platelet-rich plasma enhances fibroblast and extracellular matrix activity: Implications in wound healing. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020; 21 (18): 1-17.
5. DING Y, et al. Platelet-Rich Fibrin Accelerates Skin Wound Healing in Diabetic Mice. *Annals of plastic surgery*, 2017; 79 (3): e15-e19.
6. FAN Y, et al. Clinical Uses of Platelet-Rich Fibrin in Oral and Maxillofacial Surgery. *Dent Clin N Am*, 2020; 64(2): 291-303.
7. GRECU AF, et al. Platelet-Rich Fibrin and Its Emerging Therapeutic Benefits for Musculoskeletal Injury Treatment. *Medicina*, 2019; 55 (5): 1-12.
8. KARIMI K, ROCKWELL H. The Benefits of Platelet-Rich Fibrin. *Facial Plast Surg Clin N Am*, 2019; 27(3): 331-340.
9. MATRAS H. Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin. *Osterr Z Stomatol*, 1970; 67: 338-59.

10. MIRON RJ, et al. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue Engineering - Part B: Reviews*, 2017; 23 (1): 83-99.
11. NASIRZADE J, et al. Platelet-rich fibrin elicits an anti-inflammatory response in macrophages in vitro. *Journal of periodontology*, 2020; 91 (2): 244-252.
12. OZER K, COLAK O. Leucocyte- and platelet-rich fibrin as a rescue therapy for small-to-medium-sized complex wounds of the lower extremities. *Burn Trauma*, 2019; 7(1): 1–9.
13. PAVLOVIC V, et al. Platelet-rich fibrina: Basics of biological actions and protocol modifications. *Open Medicine*, 2021; 16: 446-454.
14. PINTO NR, et al. Leucocyte and platelet-rich (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets*, 2019; 29 (5): 468-475.
15. SARI H, et al. The effect of platelet-rich fibrina (PRF) on wound healing, adhesion, and hemostasis after endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyposis. *Am J Otolaryngol – Head Neck Med Surg*, 2021; 42 (5): 103010.
16. SCHULZ A, et al. Does platelet-rich fibrin enhance healing of burn wounds? Our first experiences and main pitfalls. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 2021; 34 (1): 42-52.
17. TAKAMORI ER, et al. Fibrina rica em plaquetas: preparo, definição da qualidade, uso clínico. *Vigilância Sanitária em Debate*, 2018; 6(1): 118-124.
18. VAHEB M, et al. Evaluation of the Effect of Platelet-Rich Fibrin on Wound Healing at Split-Thickness Skin Graft Donor Sites: A Randomized, Placebo-Controlled, Triple-Blind Study. *International Journal of Lower Extremity Wounds*, 2021; 20 (1): 29–36.
19. ZHAO R, et al. Inflammation in chronic wounds. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(12): 1–14.