

As bases biológicas do plasma rico em plaquetas

The biologics basis of the platelet-rich plasma

Elaine Duarte Artuso de Mello*

Guilherme Paulo Scarpel de Mello**

Luciana Alves da Silva***

Maria Aparecida Carvalho de Freitas***

Resumo

A atrofia óssea dos maxilares, principalmente quando localizada nos rebordos alveolares, representa uma limitação funcional e estética do aparelho estomatognático, pois dificulta ou impede muitas vezes a reabilitação protética por meio de implantes dentários. Para correção dos defeitos ósseos alveolares da maxila e da mandíbula, alguns biomateriais estão disponíveis, entre os quais se destacam o enxerto ósseo autógeno e o plasma rico em plaquetas (PRP), este utilizado com a finalidade de incrementar as fases da reparação óssea. O PRP é um material autógeno obtido da centrifugação do sangue venoso do próprio paciente, que oferece uma concentração significativa de fatores de crescimento derivados das plaquetas e dos leucócitos. Esses fatores podem aumentar a formação e a mineralização óssea, induzir células mesenquimais indiferenciadas a se diferenciarem em osteoblastos, desencadear a liberação de outros fatores de crescimento, diminuir a reabsorção óssea, promover a angiogênese e produzir colágeno. Assim, o objetivo deste trabalho foi investigar na literatura as bases biológicas que regem a atuação do PRP, os resultados de pesquisas e de suas aplicações clínicas. Foi

possível observar que o PRP exerce influência positiva no processo de reparo ósseo.

Palavras-chave: plasma rico em plaquetas, fatores de crescimento, enxerto ósseo autógeno, reconstrução óssea, atrofia óssea.

Introdução

Para correção dos defeitos ósseos alveolares da maxila e da mandíbula, bem como de outros situados no complexo maxilofacial, alguns biomateriais podem ser utilizados. Entende-se como biomaterial qualquer substância, droga ou combinação de substâncias de origem natural ou sintética usada para reposição de tecido ou órgão. Dentre os biomateriais mais usados na atualidade, destacam-se¹:

1. materiais aloplásticos: hidroxiapatita sintética, tricálcio fosfato, sulfato e carbonato de cálcio, polímero sintético bioabsorvível, cerâmica de vidro bioativo, membranas para regeneração óssea guiada;
2. materiais heterógenos: osso inorgânico de origem bovina;
3. materiais homogêneos: tecido ósseo humano, proteínas morfogenéticas do osso (BMPs);
4. materiais autógenos: enxerto ósseo autógeno e plasma rico em plaquetas.

O enxerto ósseo autógeno oferece vantagens em relação aos diversos materiais não autógenos, pois não é capaz de desencadear reações imunológicas, não oferece riscos de transmissão de doenças e, sobretudo, é o único material com propriedades osteogênicas (as próprias células ósseas do enxerto mantêm-se vivas e formarão novo

* Mestre em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pela UFPel; aluna do curso de doutorado em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pela PUCRS; coordenadora do curso de Especialização em Implantodontia da APCD/SJCampos.

** Especialista em Implantodontia e Periodontia pela USP; mestre em Engenharia Biomédica pelo IP&D/Univap; coordenador Clínico do Curso de Especialização em Implantodontia da APCD/SJCampos.

*** Cirurgiãs-dentistas graduadas pela Univap.

Recebido: 10.11.2004 Aceito: 10.06.2005

tecido ósseo), osteoindutivas (o enxerto sofre reabsorção e daí são liberados fatores de crescimento que induzem as células mesenquimais indiferenciadas a se diferenciar em osteoblastos e produzir novo osso) e osteocondutivas (a matriz orgânica do enxerto oferece um arcabouço para a proliferação de células osteoprogenitoras e posterior aposição de tecido ósseo novo)².

O PRP é um material autógeno obtido por meio da centrifugação de uma quantidade de sangue venoso do paciente antes do ato cirúrgico. O sangue centrifugado separa as hemáceas do plasma, que é sedimentado em porções: plasma pobre em plaquetas (PPP), plasma médio em plaquetas (PMP) e plasma rico em plaquetas (PRP). Este oferece uma concentração significativa de fatores de crescimento derivados de plaquetas e leucócitos. Os fatores de crescimento podem aumentar a formação e a mineralização óssea, induzir células mesenquimais indiferenciadas a diferenciarem-se em osteoblastos, desencadear a liberação de vários outros fatores de crescimento, diminuir a reabsorção óssea, promover a angiogênese e produzir colágeno através da ativação de fibroblastos. Têm-se verificado o potencial do PRP associado ao enxerto ósseo autógeno nas reconstruções de rebordos atroficos a fim de estimular e acelerar o processo de reparo ósseo.

O propósito do presente trabalho é apresentar uma revisão da literatura sobre o uso do PRP nas reconstruções ósseas alveolares enfocando as bases biológicas e as vantagens advindas de sua aplicabilidade.

Revisão da literatura

Vários tipos de lesões ósseas ativam a regeneração local por meio da liberação de fatores de crescimento, pois o osso é uma das fontes mais ricas em fatores de crescimento. Entre esses fatores de crescimento detectados no osso, alguns são produzidos por células ósseas e por plaquetas: IGF (fator de crescimento insulínico); TGF- β (fator de crescimento transformador beta) e PDGF (fator de crescimento derivado das plaquetas)³.

A freqüente utilização dos implantes osseointegrados fomenta estudos sobre enxertos e reconstruções ósseas, abrindo novos horizontes para a utilização de biomateriais, como a fibrina autógena, também conhecida como PRP, que pode ter efeitos catalisadores pela liberação de fatores de crescimento, entre os quais se citam o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento transformante beta (TGF- β). Num estudo utilizando vinte pacientes, com extrações dentárias indicadas, divididos em dois grupos de dez indivíduos, no qual o primeiro grupo, após extração, recebeu o PRP misturado ao osso autógeno e o segundo grupo foi o de controle, recebendo apenas o osso autógeno, verificou-se que, no grupo em que o PRP foi utilizado, a cicatrização do epitélio e a regeneração óssea ocorreram mais precocemente do que no grupo em que não se utilizou o plasma rico em plaquetas⁴.

Durante o processo de reparação óssea ocorre ação das plaquetas, porém, quando se adiciona um concentrado de plaquetas (PRP), o mesmo torna-se mais efetivo, pois a quantidade de fatores de crescimento liberada na degranulação plaquetária é diretamente proporcional ao número de plaquetas existente. Por outro lado, se uma das vantagens da utilização do PRP é o fato de este acelerar a regeneração óssea, aumentando a quantidade de fatores de crescimento local, a desvantagem é o curto tempo de vida das plaquetas, pois a degranulação plaquetária inicia-se com três a cinco dias e a ação de seus fatores de crescimento é extinta por volta de sete a dez dias⁵.

Três fatores de crescimento estão contidos no PRP⁶:

1 - PDGF (fator de crescimento derivado das plaquetas): é uma glicoproteína sintetizada e secretada pelas plaquetas, macrófagos e células endoteliais, que começa a atuar assim que se liga aos receptores das células. É encontrado no início da reparação tecidual e atua na ferida promovendo mitose celular e levando, conseqüentemente, a um aumento do número de células. Promove

a angiogênese, com o desenvolvimento de novos capilares, estimula as funções dos fibroblastos e osteoblastos e contribui para a diferenciação celular e aceleração de fatores de crescimento de outras células, como os dos macrófagos. Promove a revascularização, o debridamento da ferida, a síntese de colágeno e a regeneração óssea.

2 - TGF- β (fator de crescimento transformador beta): é liberado pela degranulação plaquetária ou secretado pelos macrófagos, produzindo efeito nas células adjacentes, incluindo os fibroblastos, as *stem cells* e os pré-osteoblastos. As suas funções são a quimiotaxia, a mitogênese das células precursoras dos osteoblastos, a capacidade de estimular a deposição de matriz colágena e a formação óssea. Os TGF- β inibem a formação de osteoclastos e a reabsorção óssea.

3 - IGF (fator de crescimento derivado da insulina): produz aumento da população de osteoblastos, acelerando a deposição óssea. Atua também nas células precursoras dos osteoblastos e nos osteoblastos do endóstio, as quais são células que atuam na fase I de reparação dos enxertos ósseos.

Quando foram comparadas 44 reconstruções mandibulares usando PRP com outras 44 reconstruções sem a utilização de PRP, constatou-se diferença significativa no grupo que usou PRP, pois a reparação óssea neste grupo foi 2,16 vezes maior nos primeiros dois meses, 1,88 vezes maior do terceiro ao quarto mês e 1,62 vezes maior do quinto ao sexto mês⁶.

Tanto na cicatrização do enxerto ósseo autógeno como no reparo de fratura, existe um influxo inicial de elementos hematopoiéticos a partir do osso saudável circundante. Por isso, é provável que as plaquetas, citocinas e fatores de crescimento derivados das plaquetas estejam presentes durante os estágios precoces da cicatrização. O gel de plaquetas é um produto derivado da mistura de PRP com trombina bovina e cloreto de cálcio a 10%, no qual a trombina bovina

em presença de cálcio cliva fibrinogênio em fibrina e ativa o fator XIII, desencadeando a formação organizada do coágulo⁷.

O objetivo terapêutico da utilização de fatores de crescimento em cirurgias bucais é melhorar a capacidade de regeneração, que em muitas situações é um processo insuficiente para permitir a completa reparação dos tecidos moles e duros. Os fatores de crescimento regulam o processo de diferenciação celular, bem como a mitogênese e quimiotaxia, sendo muito utilizado como agente hemostático e como osteocondutor. O uso do PRP melhora a propriedade osteocondutora e permite a agregação plaquetária, precedendo a formação de um coágulo estável. A integridade das plaquetas após o procedimento de preparação do PRP, bem como a liberação de grânulos α , que contém os fatores de crescimento, foram mantidas após a ativação do concentrado⁸.

O PRP é um elemento importante nas reconstruções maxilares, visto que intensifica a regeneração óssea e minimiza os efeitos da reabsorção do enxerto na fase inicial de integração. Os autores descrevem que o PRP é uma preparação autóloga, com alta concentração de plaquetas, obtida a partir da centrifugação do sangue total, podendo este plasma ser geleificado através da adição de trombina bovina e/ou cloreto de cálcio. Os fatores de crescimento, encontrados nas plaquetas, são polipeptídios que funcionam como mediadores naturais, regulando eventos celulares relacionados à regeneração tecidual, quimiotaxia, diferenciação e proliferação celular, bem como síntese de matriz. As plaquetas foram identificadas como uma fonte de PDGF, TGF- β_1 e TGF- β_2 . O PDGF induz a mitose e a liberação de citocinas para quimiotaxia de precursores de osteoblastos, ao passo que o TGF- β_1 e o TGF- β_2 funcionam como quimiotáticos e mitogênicos de pré-osteoblastos, induzindo a secreção de colágeno, iniciando a cicatrização óssea, inibindo osteoclastos e favorecendo a deposição da matriz⁹.

Pesquisas realizadas demonstraram que a obtenção do PRP ocorre por meio da centrifugação

do sangue autólogo, combinado com trombina e cloreto de cálcio, resultando na produção de um gel viscoso, capaz de ser combinado com o enxerto ósseo. O PDGF e a TGF β são fatores de crescimento derivados de plaquetas que, sozinhos ou combinados, aumentam a vascularização tecidual, promovem a proliferação fibroblástica, aumentam o padrão de colágeno, a produção do tecido de granulação e acentuam a osteogênese. O PDGF é ativador de células mesenquimais, ao passo que o TGF- β ativa os fibroblastos para a formação do colágeno¹⁰.

Os fatores de crescimento derivados das plaquetas são PDGF, TGF β e IGF; embora liberados conjuntamente pelos grânulos α plaquetários, apresentam épocas definidas de atuação. O PDGF é o principal fator envolvido no início do reparo tecidual, atuando diretamente na diferenciação celular e na angiogênese. O TGF β aprimora a diferenciação celular e estimula a maturação celular; já o IGF finaliza a maturação e programa, pelo estímulo de outras células, a consolidação do processo cicatricial¹¹.

A utilização do PRP como enxerto auxiliar nas cirurgias reconstitutivas ósseas apresenta vantagens, pois se consegue uma redução de tempo na formação de novo osso e, por ser um preparado autólogo, não permite a transmissão de doenças infecto-contagiosas, nem o risco de reações imunogênicas. Ainda, os fatores de crescimento promovem reepitelização, angiogênese e síntese da matriz extracelular e o PRP, quando misturado ao cloreto de cálcio e à trombina bovina, pode ser associado ao osso autólogo ou a biomateriais⁵.

Inúmeras técnicas vêm sendo sugeridas para a reconstrução mandibular, observando-se na maioria a utilização do plasma rico em plaquetas. Tais técnicas possuem vantagens e desvantagens e podem ser usadas em pacientes selecionados. Uma pesquisa para avaliar o reparo ósseo em 28 cabras foi realizada, dividindo os animais em dois grupos de 14 animais cada. O primeiro grupo foi submetido à ressecção de um segmento ósseo do ângulo da mandíbula, promovendo, assim, um

defeito ósseo. Para reconstruir esse defeito provocado foi utilizado o mesmo fragmento ósseo ressecado, este fixado rigidamente por meio de placas e parafusos, e preenchido com enxerto ósseo particulado da crista. O segundo grupo recebeu o mesmo tratamento, porém no enxerto ósseo particulado foi acrescentado o PRP. Realizaram-se radiografias imediatamente após a cirurgia e, nos tempos 3, 6 e 12 semanas, os animais foram sacrificados e as mandíbulas, retiradas para realização de novas radiografias e exames histológicos. Verificou-se que até a terceira semana o grupo que não utilizou o PRP não apresentou diferença significativa na reparação óssea, havendo somente na 12ª semana a indicação de cicatrização óssea com incidência de obliteração de espaços ósseos e perfuração da cortical óssea. Já no grupo que utilizou o PRP, logo na sexta semana ocorreu o evento citado, mostrando cicatrização significativamente mais rápida. Pôde-se afirmar, então, que houve formação óssea abundante em ambos os grupos, porém no grupo que utilizou o PRP foi mais rápida. Os resultados obtidos neste trabalho corroboram com outros resultados de aplicação clínica do PRP¹².

O PRP é uma fonte autóloga de fatores de crescimento, obtida a partir de uma centrifugação do sangue total, com o que se obtém um concentrado plaquetário. Essa técnica produz uma concentração de plaquetas 338% maior do que o encontrado no sangue humano. Esse material pode ser combinado ao material de enxerto ósseo, promovendo a formação óssea no local enxertado. Acredita-se que fatores de crescimento, como o PDGF, TGF- β , IGF, FGF e BMPs, apresentam aspectos comuns, incluindo a capacidade de se ligar a receptores específicos na superfície das células alvo, estimulando e/ou regulando uma variedade de eventos celulares como diferenciação, migração, proliferação e habilidade de atuar localmente. Através da adição do PRP no local da ferida, a duração do processo de regeneração é reduzida, além de apresentar tecido ósseo de melhor qualidade¹³.

O PRP foi descrito como uma fonte autóloga de fatores de cres-

cimento, que pode ser obtido a partir de uma amostra de sangue do paciente processado numa centrífuga. A associação do PRP a um material de enxerto oferece vantagens, como aumento no padrão de maturação; aumento na densidade óssea do enxerto; melhora na cicatrização dos tecidos moles; promoção da angiogênese; regulação do processo celular, da mitogênese, da quimiotaxia e do metabolismo da diferenciação celular. Normalmente, as plaquetas presentes no sangue são responsáveis pela hemostasia e pelo início da regeneração tecidual frente a um trauma. Durante o procedimento de enxerto ósseo, as plaquetas liberam dois fatores de crescimento primários: o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o qual se une às células endoteliais, iniciando o crescimento capilar, e o fator β de transformação de crescimento (TGF- β), que se liga aos osteoblastos, dando início à mitose celular e estimulando a produção de osteóide. A aplicação do PRP num enxerto ósseo está relacionada ao aumento na contagem de plaquetas no local, aumentando a disponibilidade destas para iniciarem uma série de eventos regenerativos, via PDGF e TGF- β ¹⁴.

Os fatores de crescimento agem nas células, diferenciando-as e otimizando suas ações em áreas que necessitam do reparo. Composto por um grupo de polipeptídeos, formam o grupo dos mediadores biológicos que regulam eventos celulares importantes no reparo tecidual, bem como na proliferação celular, incluindo diferenciação, quimiotaxia e formação de matriz. O TGF promove a transformação dos fibroblastos em cultura celular, modulando sua proliferação. O IGF é o fator de crescimento mais abundante na matriz óssea, que produz osteoblastos e estimula a formação de osso, pois induz a proliferação celular, a diferenciação e a síntese de colágeno tipo I. O FGF (fator de crescimento fibroblástico) estimula a proliferação de capilares endoteliais, fibroblastos, queratinócitos e mioblastos. A sinalização celular aos fatores de crescimento é mediada por receptores de membrana es-

pecíficos, situados nas superfícies das células sobre as quais atuam, inibindo ou aumentando a proliferação e diferenciação celular¹⁵.

Discussão

Desde a década de 1980 tem-se observado uma evolução na reconstrução óssea, com perspectivas nos fatores de crescimento. Inúmeras técnicas têm sido elaboradas. Na maior parte delas observa-se a utilização do plasma rico em plaquetas (PRP) como uma fonte autógena de fatores de crescimento, com o objetivo de melhorar a capacidade da regeneração óssea^{6,8,12,14}.

Os principais fatores de crescimento oriundos do PRP são o PDGF, o TGF e o IGF. O PDGF é uma glicoproteína, sintetizada e secretada por macrófagos e células endoteliais, sendo o primeiro fator de crescimento a surgir na ferida; inicia a cicatrização tecidual, a regeneração e a reparação óssea. Dentre as suas principais funções estão a mitogênese (aumentando a população de células cicatriciais) a angiogênese (mitose de células endoteliais em capilares funcionais), e a ativação de células mesenquimais e macrófagos (desbridamento da ferida e fonte secundária de fatores de crescimento para dar continuidade à reparação e à regeneração óssea). Os fatores de crescimento TGF- β_1 e TGF- β_2 são os mais genéricos envolvidos na reparação geral do tecido conjuntivo e na regeneração óssea. Atuam na quimiotaxia e na mitose de precursores de osteoblastos, aumentam a deposição de matriz de colágeno e têm a capacidade de inibir a reabsorção óssea. O IGF acelera a deposição óssea, em razão da sua capacidade de aumentar o número de osteoblastos^{10,13}.

O enxerto ósseo autógeno é um biomaterial que oferece vantagens em relação a outros materiais, por sua capacidade de não desenvolver reações imunológicas e não transmitir doenças e, principalmente, por ser o único que possui propriedades osteogênica, osteoindutiva e osteocondutiva^{1,14}.

A principal vantagem da associação do PRP ao enxerto ósseo é o

aumento da velocidade da reparação óssea, reduzindo o tempo necessário para a osseointegração^{4,5,12,14}.

O PRP promove um aumento na contagem de plaquetas no local da ferida, aumentando a disponibilidade delas para iniciarem a cascata de eventos regenerativos^{13,14}.

Uma maior formação óssea pode ser observada quando se acrescenta PRP ao enxerto ósseo, demonstrando um aumento na densidade e na quantidade de osso, e uma diminuição da reabsorção do enxerto ósseo^{9,12}. Essa associação também resultou na formação de osso de melhor qualidade^{8,13}.

A utilização do gel de plaquetas, por ser um preparado autógeno, não oferece riscos de transmissão de doenças infecto-contagiosas, bem como elimina o risco de reações imunológicas⁴.

A consistência gelatinosa do gel de plaquetas facilita o manuseio do enxerto ósseo particulado, dando-lhe suporte e forma, facilitando sua colocação na área a ser reconstruída e mantendo-o no leito receptor, sem o risco de extrusão^{8,9,13}.

Histologicamente, a utilização do PRP em enxertos ósseos promove proliferação de fibroblastos, aumento na taxa de formação de colágeno, aumento na mitose celular de osteoblastos, angiogênese, quimiotaxia, diferenciação celular e ação homeostática^{8,14}.

Considerações finais

O plasma rico em plaquetas (PRP) é um biomaterial autógeno com alta concentração de plaquetas, obtido a partir da centrifugação do sangue total. Os principais fatores de crescimento encontrados no PRP são PDGF, TGF- β e IGF. Os fatores de crescimento, derivados das plaquetas aumentam a mitose e diferenciação celular; promovem a angiogênese, a formação e a mineralização óssea; induzem as células mesenquimais indiferenciadas a diferenciarem-se em osteoblastos; ativam fibroblastos; aumentam a síntese de colágeno; desencadeiam a liberação de vários outros fatores de crescimento; diminuem a reabsorção óssea; inibem a ação dos osteoclastos. A as-

sociação do PRP a enxertos ósseos autógenos produz uma aceleração no processo de reparo ósseo.

Abstract

The bone atrophy of the jaws, mainly when located in the alveolar ridge, it acts for the patients as functional and aesthetic limitation of the stomatognathic system, because it impedes or difficults, sometimes, the prosthetic rehabilitation through dental implants. For correction of the defect alveolar bone of the mandibular and maxilla, some biomaterials are available and, among them, stand out the autologous graft bone associate to the platelet-rich plasma (PRP), that last one, with the purpose of increasing the phases of the bone repair. PRP is an autologous material, obtained through the centrifugation of autologous venous blood; it offers a significant concentration of derived growth factors platelets and leukocytes. The growth factors can increase the formation and bone mineralization, to induce mesenchymals cells differentiates in osteoblasts, to promote liberation of other growth factors, to reduce the bone resorption, to promote the angiogenesis and to produce collagen. The objective of this issue was to investigate in the literature the biological basis that shape the performance of the PRP, results of researches and of clinical applications of PRP. It was possible to observe that PRP influences positively the process of bone repair.

Key words: platelet-rich plasma, growth factors, autologous bone graft, bone reconstruction, bone atrophy.

Referências

1. Perri de Carvalho PS, Luppini F, Bassi APF. Biomateriais utilizados em implantodontia. In: Gomes LA. Implantes Osseointegrados: técnica e arte. São Paulo: Santos; 2002. p. 77-92.
2. Misch CE. Implante odontológico contemporâneo. 1. ed. São Paulo: Editora Pancast; 1996.
3. Buser D, Dahlin C, Schenk R. Regeneração óssea guiada na implantodontia. São Paulo: Quintessence; 1996.
4. Anitua E. Plasma rich in growth factor: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Int J Oral Maxillofac Implants 1999; 4(3-4): 529-34.
5. Marx RE. Platelet-Rich Plasma: growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; 85(4-6):638-46.
6. Carlson ER. Bone grafting the jaws in the 21 st century: the use of Platelet-Rich Plasma and bone morphogenetic protein. Alpha Omegan 2000; 93(3): 26-9.
7. Landersberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factors levels using a simplified method of Platelet-Rich Plasma gel preparation. J Oral Maxillofacial Surgery 2000; 56(3):397-400.
8. Anitua E. The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery. Pract Proced Aesthet Dent 2001; 13(6): 487-93.
9. Beltrão GC, Andrade MGS. Aspectos biológicos da utilização do gel de plasma rico em plaquetas nas reconstruções maxilares com enxertos. BCI 2001; 8(32):324-8.
10. Lozada JL. Platelet-Rich Plasma application in sinus graft surgery: part I: background and processing techniques. J Oral Implantology 2001; 27(1):38-42.
11. Scarso Filho J, Barreto MA, Mendonça RG, Dinato JC. Plasma Rico em Plaquetas. In: Dinato JC, Polido WD. Implantes Osseointegrados: Cirurgia e Prótese. 1. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2001. p. 315-42.
12. Fennis JPM, Stoellinga PJW, Jansen JA. Mandibular reconstruction: a clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and Platelet-Rich Plasma. Int J of Oral Maxillofac Sugery 2002; 31(3):281-5.
13. Rosenberg ES, Torosiam J. Sinus grafting using Platelet-Rich Plasma: initial case presentation. Pract Periodontics Aesthet Dent 2002; 12(7):843-50.
14. Tischler M. Platelet Rich Plasma: the use of autologous growth factors to enhance bone and soft tissue grafts. N Y State Dent J 2001; 68(3):22-4.
15. Lenharo A, Cosso F. Utilização do Plasma Autógeno Rico em Plaquetas em Alvéolos Dentários Pós-Extração: Avaliação Radiográfica e Histológica. In: Gomes LA. Implantes Osseointegrados: técnica e arte. São Paulo: Santos; 2002. p. 237-60.

Endereço para correspondência

Elaine Duarte Artuso de Mello
Rua Santa Clara, 848
CEP: 12243-630 - São José Dos Campos - SP
Fone: (12) 3921 1260
E-mail: edam@bigghost.com.br