

Atendendo solicitação da
autora, o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a
partir de 06/05/2024



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Daniela Leal Zandim-Barcelos

**Associação da fibrina rica em plaquetas e leucócitos ao osso bovino
desproteínizado em cirurgias de elevação do assoalho do seio maxilar: análise
clínica, histológica e radiográfica**

Araraquara

2022



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Daniela Leal Zandim-Barcelos

**Associação da fibrina rica em plaquetas e leucócitos ao osso bovino
desproteínizado em cirurgias de elevação do assoalho do seio maxilar: análise
clínica, histológica e radiográfica**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
de Araraquara, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos
requisitos para obtenção do título de Livre
Docente em Periodontia no Departamento de
Diagnóstico e Cirurgia

Araraquara

2022

Zandim-Barcelos, Daniela Leal

Associação da fibrina rica em plaquetas e leucócitos ao osso bovino desproteínizado em cirurgias de elevação do assoalho do seio maxilar: análise clínica, histológica e radiográfica / Daniela Leal Zandin Barcelos -- Araraquara: [s.n.], 2022
84 f.; 30 cm.

Tese (Livre-Docência em Odontologia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

1. Seio Maxilar 2. Implantes dentários 2. Fibrina rica em plaquetas 4. Transplante ósseo 5. Regeneração óssea
I. Título

Daniela Leal Zandim-Barcelos

Associação da fibrina rica em plaquetas e leucócitos ao osso bovino desproteinizado em cirurgias de elevação do assoalho do seio maxilar: análise clínica, histológica e radiográfica

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Livre Docente em Periodontia

Profa. Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio

Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli

Prof. Dr. Francisco Humberto Nociti Junior

Prof. Dr. Enilson Antonio Sallum

Prof. Dr. Jamil Awad Shibli

Araraquara, 06 de maio de 2022.

DADOS CURRICULARES

Daniela Leal Zandim-Barcelos

Nascimento	06.11.1979 – Ipatinga/MG, Brasil
Filiação	Ricardo Zandim Fernanda Leal Zandim
1997 - 2001	Graduação em Odontologia pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Geras- UFMG
2002 - 2003	Curso de Especialização em Periodontia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP
2003 - 2005	Curso de Pós-Graduação em Odontologia - Área de Periodontia, nível de Mestrado, pela Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP
2006 - 2009	Curso de Pós-Graduação em Odontologia - Área de Periodontia, nível de Doutorado, pela Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP
2009 - 2010	Pós-Doutorado na Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dedicatória

Dedico este trabalho,

Ao meu marido Paulo, por todo amor, incentivo e confiança no meu potencial, pelas palavras de estímulo e pela vibração a cada etapa vencida. Sou grata hoje e sempre, e dedico este trabalho especialmente a você por estar ao meu lado e por abrir mão da sua própria carreira profissional para que eu pudesse realizar o meu sonho.

Ao meu filho Vitor, pelo seu amor puro e pela alegria que me proporciona a cada dia. Espero que um dia você entenda a razão da minha ausência em alguns momentos da sua vida.

Às minhas filhas, Maria Fernanda e Giovana, que logo estarão conosco, pelo pouco tempo que tive para dedicar a vocês durante a gestação.

Aos meus pais, Ricardo e Fernanda, por todo amor, incentivo e apoio incondicional.

Agradecimento Especial

A Deus, sempre presente, por me conceder forças para vencer os obstáculos da vida e por sempre colocar no meu caminho pessoas especiais.

À Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio, pela amizade e confiança, pelos conselhos e toda ajuda, por ter me recebido aqui em Araraquara como uma filha. A sua sensibilidade para identificar e ao mesmo tempo se preocupar com o lado pessoal e emocional das coisas a tornam uma pessoa muito especial.

Ao Elcio Marcantonio Junior, pela confiança, pelos conselhos, por todas as oportunidades que me oferece e pela obtenção de todo material necessário para realização deste trabalho.

Ao meu eterno orientador **José Eduardo Cezar Sampaio**, pela amizade, confiança, pelos ensinamentos e conselhos, por ter acreditado no meu potencial e ter me escolhido como sua orientada.

Dri, Elcinho e Zé, tenho uma admiração muito grande por vocês! Serei eternamente grata a vocês por tudo que fizeram e fazem por mim.

Ao Carlos Rossa Júnior e Joni Augusto Cirelli, Carlinhos e Joni, pelo carinho com que me receberam, pelas experiências compartilhadas e pelo excelente convívio diário.

Agradecimentos

Aos meus orientados, pela companhia quase diária durante essa caminhada, pela confiança, carinho e por todas as experiências compartilhadas.

Aos meus orientados **Elton Carlos Pichotano**, pela dedicação total a este trabalho, e **Carolina Mendonça de Almeida Malzoni**, pela contribuição fundamental na conclusão deste trabalho.

Aos colaboradores deste trabalho, **Roberta Okamoto, Rupert S. Austin e Ricardo Violante**, pela parceria e pela valiosa contribuição.

Ao **Prof. Benedicto Egbert Toledo**, por quem tenho muita admiração, pelo carinho, apoio e estímulo recebido.

Aos queridos colegas docentes da disciplina de Periodontia, **Carlos Rossa Júnior, Elcio Marcantonio Junior, Joni Augusto Cirelli, José Eduardo Cezar Sampaio, Silvana Regina Perez Orrico e Rosemary Adriana Chiéríci Marcantonio**, por todos esses anos de convivência harmoniosa, por todo conhecimento e experiências compartilhadas e pela contribuição em minha formação.

A **todos os colegas docentes** do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araraquara, pela convivência e apoio.

Ao **Vice Chefe do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Prof. Dr. Eduardo Hochulli**, por todo apoio, estímulo e pela parceria estabelecida.

A todos os **funcionários do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia**, pela disponibilidade, suporte e pela convivência harmoniosa de todos os dias.

Ao funcionário **Antônio Medeiros Filho** pela valiosa contribuição na formatação desta tese.

Às minhas amigas **Alessandra Nara de Souza Rastelli, Raquel Mantuaneli Scarel Caminaga, Janaína Habib Jorge e Morgana Rodrigues Guimarães Stabili**, pelas alegrias e tristezas compartilhadas, e pelo apoio recebido. Apesar de não estarmos sempre juntas, sei que posso contar sempre com vocês.

A todos os **colegas docentes** da Faculdade de Odontologia de Araraquara.

À **Sra. Diretora Profa. Dra. Elaine Maria Sgaviloli Massucato e Sr. Vice-Diretor Prof. Dr. Edson Alves de Campos**, pela dedicação e empenho em suas atividades nesta faculdade.

À **Diretora da Divisão Técnica Acadêmica, Sra. Helena Maria Gagliardi Ortiz**, muito obrigada pela orientação e pelos serviços prestados durante todo o processo.

A todos os **funcionários da Seção Técnica Acadêmica, Seção de Graduação e Seção de Pós-Graduação**, pela atenção e pelos serviços prestados.

A todos os **funcionários da Biblioteca e da Seção de Pós-Graduação**, por
todos os serviços prestados.

Aos **participantes desta pesquisa**, pela valiosa colaboração e participação.

À **Geistlich e Neodent** pela doação dos biomateriais e dos implantes
utilizados neste trabalho.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Zandim-Barcelos DL. Associação da fibrina rica em plaquetas e leucócitos ao osso bovino desproteínizado em cirurgias de elevação do assoalho do seio maxilar: análise clínica, histológica e radiográfica [Tese de Livre-Docência]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

RESUMO

O objetivo deste estudo clínico randomizado foi avaliar a influência da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) na reparação e neoformação óssea quando associada ao osso bovino desproteínizado (OBD) em procedimentos cirúrgicos de elevação do seio maxilar. Um total de 24 pacientes, apresentando 36 seios maxilares com indicação de enxertia óssea previamente à instalação de implantes na região posterior da maxila, foram incluídos no estudo. Os seios foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos de acordo com tratamento a ser realizado: OBD (grupo controle) - apenas OBD foi utilizado e o período de reparação para instalação dos implantes foi de 8 meses; LPRF/OBD 4 - OBD + L-PRF e o período de reparação foi de 4 meses; LPRF/OBD 8 - OBD + L-PRF e o período de reparação foi de 8 meses. Todos os pacientes realizaram exame tomográfico uma semana após a elevação do seio e previamente ao procedimento de instalação dos implantes para avaliação das alterações dimensionais do volume do enxerto. Durante a instalação dos implantes, foram obtidas biópsias da área enxertada para análise histomorfométrica e imunoistoquímica. A estabilidade primária dos implantes foi determinada por análise de frequência de ressonância. Todos os tratamentos realizados foram eficazes para elevação do seio maxilar em dois estágios cirúrgicos. Nenhuma intercorrência ou complicação foi observada. A porcentagem de osso neoformado foi significativamente maior nos grupos em que a L-PRF foi utilizada (LPRF/OBD 4 - $44,58 \pm 13,09\%$; LPRF/OBD 8 - $46,56 \pm 12,28\%$) do que no grupo controle ($32,34 \pm 9,49\%$). O grupo controle ($12,58 \pm 9,19\%$) apresentou maior porcentagem de enxerto residual em relação aos demais grupos (LPRF/OBD 4 - $3,59 \pm 4,22\%$; LPRF/OBD 8 - $7,01 \pm 8,49\%$), sendo a diferença significativa apenas entre os grupos OBD e LPRF/OBD 4. Não foi observada diferença significativa entre os grupos para a porcentagem de tecido mole. A marcação de VEGF foi mais intensa nos grupos em que a L-PRF foi utilizada do que no grupo controle. O grupo LPRF/OBD 4 apresentou maior imunomarcação para RUNX-2, OPN e OCN em comparação aos demais grupos. Em todos os grupos houve uma redução significativa do volume do enxerto. A taxa de reabsorção volumétrica do enxerto foi semelhante entre os grupos. Apesar da estabilidade primária dos implantes ter sido significativamente menor no grupo LPRF/OBD 4 do que nos demais grupos, os valores de ISQ foram considerados adequados e não interferiram na osseointegração dos implantes. Baseado nos resultados deste estudo, pode-se concluir que a adição de L-PRF ao OBD nos procedimentos de elevação do seio maxilar parece ser uma alternativa viável e segura para aumentar a quantidade de osso neoformado assim como para acelerar a maturação do enxerto possibilitando a instalação precoce de implantes.

Palavras-chave: Seio maxilar. Implantes dentários. Fibrina rica em plaquetas. Transplante ósseo. Regeneração Óssea.

Zandim-Barcelos DL. Association of platelet and leukocyte-rich fibrin with deproteinized bovine bone in maxillary sinus augmentation procedures: clinical, histological and radiographic analysis [Tese de Livre-Docência]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

ABSTRACT

The objective of this randomized clinical trial was to evaluate the influence of platelet and leukocyte-rich fibrin (L-PRF) on bone healing and formation when associated with deproteinized bovine bone (OBD) in maxillary sinus augmentation procedures. A total of 24 patients, with 36 maxillary sinuses in need of bone augmentation prior to implant placement in the maxillary posterior region, were enrolled to the study. The sinuses were randomly allocated to 3 groups according to the treatment protocol: OBD (control group) - only OBD was used and the healing period for implant placement was 8 months; LPRF/OBD 4 - OBD + L-PRF and the healing period was 4 months; LPRF / OBD 8 - OBD + L-PRF and the healing period was 8 months. All patients underwent a tomographic exam one week after the sinus augmentation and prior to the implant placement to assess dimensional changes in graft volume. During implant placement, bone graft biopsies were harvested for histomorphometric and immunohistochemical analysis. Implant primary stability was determined by resonance frequency analysis. All treatments were effective for two-stage maxillary sinus augmentation. The sites healed uneventfully with no complications. Statistically higher percentage of newly formed bone was observed in the groups treated with L-PRF (LPRF/OBD 4 - $44.58 \pm 13.09\%$; LPRF/OBD 8 - $46.56 \pm 12.28\%$) compared to the control group ($32.34 \pm 9.49\%$). The control group showed higher percentage of residual graft ($12.58 \pm 9.19\%$) than the other groups (LPRF/OBD 4 - $3.59 \pm 4.22\%$; LPRF/OBD 8 - $7.01 \pm 8.49\%$), but the difference was significant only between the groups OBD and LPRF/OBD 4. No differences were found amongst the groups for the percentage of soft tissue. VEGF immunostaining was more intense in the groups treated with L-PRF than in the control group. The LPRF/OBD 4 group showed greater immunostaining for RUNX-2, OPN and OCN compared to the other groups. All groups presented significant dimensional changes after the healing period. The percentage of graft volume reduction observed in each group was similar. The primary implant stability was significantly lower in the LPRF/OBD 4 group than in the other groups, but the ISQ values were considered adequate and did not hamper the osseointegration of dental implants. Based on the results of this study, it can be concluded that the addition of L-PRF to the DBBM in maxillary sinus elevation procedures seems to be a viable and safe alternative to increase the amount of newly formed bone as well as to accelerate graft maturation enabling early implant placement.

Keywords: Maxillary Sinus. Dental Implants. Platelet-Rich Fibrin. Bone Transplantation. Bone Regeneration.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	PROPOSIÇÃO.....	16
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
3.1	Utilização da L-PRF em procedimentos de elevação do assoalho do seio maxilar	22
4	MATERIAL E MÉTODO	30
4.1	População do estudo.....	30
4.2	Técnica de obtenção L-PRF	31
4.3	Procedimento cirúrgico de elevação do assoalho do seio maxilar.....	33
4.4	Instalação dos implantes e obtenção da biópsia.....	36
4.5	Avaliação da estabilidade primária dos implantes	38
4.6	Processamento da biópsia e análise histomorfométrica	39
4.7	Análise imunoistoquímica.....	39
4.8	Análise radiográfica.....	41
4.9	Análise estatística.....	43
5	RESULTADO.....	44
5.1	Amostra	44
5.2	Análise histomorfométrica.....	46
5.3	Análise imunoistoquímica.....	52
5.4	Análise radiográfica.....	56
5.5	Estabilidade primária.....	60
6	DISCUSSÃO.....	62
7	CONCLUSÃO.....	69
	REFERÊNCIAS.....	70
	ANEXO A - CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DO ESTUDO NO CEP – FOAR ...	80
	ANEXO B - CERTIFICADO DE REGISTRO DO ESTUDO NO REBEC.....	81
	ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	82

1 INTRODUÇÃO

O uso de implantes dentários é uma modalidade de tratamento bem aceita e altamente previsível para restaurar a dentição e restabelecer a função mastigatória de pacientes parcial ou totalmente edêntulos. No entanto, as alterações dimensionais que ocorrem no processo alveolar após a perda de um elemento dentário são fatores clinicamente relevantes para um plano de tratamento abrangente e adequado¹. A instalação de implantes na posição tridimensional ideal para a reabilitação protética depende de um remanescente ósseo adequado. Como esta condição nem sempre é encontrada, procedimentos regenerativos têm sido frequentemente utilizados previamente ou simultaneamente à instalação dos implantes.

Nesse sentido, a região posterior da maxila representa uma área única e desafiadora para a instalação de implantes dentários devido a pobre qualidade do tecido ósseo e volume ósseo geralmente insuficiente em virtude da reabsorção alveolar e pneumatização do seio maxilar²⁻⁴. Diversas opções de tratamento têm sido propostas para a reabilitação da região posterior de maxilas atróficas, incluindo a instalação de implantes curtos, a técnica de implante batido, o enxerto ósseo em bloco sobre a cortical óssea alveolar, a osteotomia Le Fort 1 com interposição de enxerto ósseo e a elevação do assoalho do seio maxilar⁵⁻¹². A elevação do seio maxilar é considerada um dos procedimentos mais previsíveis para aumento ósseo nesta região. Estudos demonstram que a taxa de sobrevivência de implantes instalados imediatamente ou em dois estágios cirúrgicos após a elevação do seio maxilar é superior a 95% e a taxa de complicações é mínima¹³⁻¹⁷. Dentre as técnicas propostas para realização deste procedimento cirúrgico, a técnica desenvolvida por Boyne & James¹² e Tatum¹⁸, que preconiza a utilização de um acesso lateral para realização da osteotomia e criação de uma janela, tem sido o método mais seguro e comumente utilizado.

Diferentes biomateriais têm sido utilizados para elevação do assoalho do seio maxilar, incluindo osso autógeno, aloenxertos, xenoenxertos e os materiais aloplásticos como a hidroxiapatita, fosfato beta-tricálcio, polímeros e vidros bioativos¹⁹⁻²¹. Devido ao potencial osteogênico da membrana de Schneider²²⁻²⁴ e do conceito de regeneração óssea guiada, que considera a cavidade do seio maxilar um defeito favorável para formação óssea, alguns autores afirmam que a técnica de

levantamento do seio maxilar pode ser realizada até mesmo sem a utilização de enxertos ósseos²⁴⁻²⁶. No entanto, alguns estudos afirmam que quando nenhum biomaterial é utilizado neste procedimento cirúrgico, o ganho ósseo é limitado e o ápice do implante fica envolto por um tecido conjuntivo, não osseointegrado²⁷⁻²⁹. Por esta razão, quando uma grande formação óssea é desejada, a cavidade do seio maxilar deve ser tradicionalmente preenchida com um biomaterial e uma membrana de colágeno deve ser utilizada para recobrimento da janela da osteotomia realizada para acesso ao seio maxilar^{30,31}. Apesar da técnica de elevação do seio maxilar estar bem documentada na literatura científica, ainda não há um consenso em relação ao biomaterial ideal a ser utilizado para o preenchimento da cavidade sinusal.

O osso autógeno foi originalmente usado nos procedimentos de levantamento do seio maxilar devido ao seu potencial osteogênico, osteoindutor e osteocondutor^{12,32-34}. No entanto, considerando a morbidade associada à obtenção do tecido ósseo na área doadora, a quantidade limitada de tecido que pode ser obtida e a reabsorção excessiva do osso autógeno na área receptora após um longo período de reparo^{19,35-37}, outros biomateriais têm sido utilizados e investigados.

O osso bovino desproteinizado (OBD) é um enxerto biocompatível e osteocondutor, que fornece um arcabouço ideal para nova formação óssea. É um dos biomateriais mais utilizados nos procedimentos de elevação do seio maxilar^{3,6,38}. Além de permitir revascularização³⁹, os espaços granulares do OBD favorecem a agregação celular e a deposição de novo osso ao redor do biomaterial^{40,41}. No entanto, a falta de propriedades osteoindutoras e a taxa de reabsorção bastante lenta^{19,42,43} são consideradas desvantagens do OBD. Para superar essas limitações, fatores de crescimento têm sido adicionados a este biomaterial com o intuito de acelerar o tempo de reparo e aumentar a quantidade de osso neoformado^{44,45}.

Os fatores de crescimento são proteínas bioativas que controlam o processo de reparação tecidual. O seu mecanismo de ação se dá pela ligação destas proteínas à receptores alvo extracelulares. Esta ligação ativa as vias de transdução do sinal e estimula a célula a desencadear ações como quimiotaxia, proliferação celular, angiogênese, além da síntese e degradação de proteínas da matriz extracelular⁴⁷⁻⁵⁰. A atuação controlada e temporária das citocinas e fatores de crescimento são cruciais após intervenções cirúrgicas e no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos⁴⁷⁻⁵⁰.

É bem conhecido o papel das plaquetas na hemostasia e coagulação. No entanto, além de atuar no processo de hemostasia, as plaquetas liberam uma grande quantidade de fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador beta (TGF- β), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), citocinas e outras moléculas que aumentam a angiogênese e apresentam propriedades antibacterianas, regenerativas, pró e anti-inflamatórias, atuando também no estímulo dos mecanismos de defesa contra infecções⁵¹⁻⁵⁴. Assim, nos anos 90, iniciou-se a utilização de concentrados plaquetários como o plasma rico em plaquetas (PRP) na odontologia⁵⁵. Desde então, diferentes protocolos para a preparação do PRP foram estabelecidos. No entanto, a utilização de anticoagulantes para induzir a polimerização da fibrina influencia consideravelmente as características mecânicas e biológicas da matriz de fibrina^{50,56,57}. Como o processo de coagulação não ocorre por ativação da cascata de coagulação e sim pela adição de anticoagulantes, não há formação de ligações cruzadas na estrutura do PRP, o que o torna um biomaterial mais frágil e friável. Além disso, não há incorporação de muitas citocinas à estrutura deste concentrado plaquetário, sendo as mesmas liberadas rapidamente no sítio cirúrgico^{56,57}. O PRP tem sido utilizado em associação com diversos materiais de enxerto em procedimentos de regeneração óssea desde a data da sua introdução. No entanto, os resultados são bastante controversos e ainda não é possível tirar conclusões definitivas sobre o efeito do PRP na regeneração óssea⁵⁸.

Em 2001, uma nova família de concentrados plaquetários foi desenvolvida na França, chamada de fibrina rica em plaquetas (PRF) ou fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF), que consiste em uma matriz de fibrina que contém plaquetas, leucócitos e proteínas plasmáticas⁵⁹⁻⁶¹. Como a L-PRF é obtida pela centrifugação do sangue periférico do paciente sem a adição de anticoagulantes, esta segunda geração de concentrado plaquetário é a única considerada totalmente autógena^{56,59}. Após a centrifugação, o coágulo de PRF forma uma forte matriz de fibrina com uma arquitetura tridimensional na qual as plaquetas e os leucócitos do sangue ficam concentrados e aprisionados. Quando comprimido, o coágulo forma uma forte e resistente membrana de L-PRF^{56,61,62}.

A eficiência da L-PRF reside na liberação localizada e contínua de moléculas bioativas, incluindo fatores de crescimento, citocinas, fibrinogênio, fibronectina, trombospondina, proteínas adesivas e fator de coagulação, a partir dos

grânulos plaquetários⁶³⁻⁶⁵. Além disso, a interação celular entre as plaquetas ativadas e os leucócitos parece aumentar substancialmente a degranulação de citocinas e quimiocinas⁶⁶. Diferentemente do PRP, a L-PRF não se dissolve rapidamente após sua aplicação. A matriz de fibrina é lentamente remodelada de forma semelhante ao coágulo sanguíneo natural^{56,61,62}. A liberação de proteínas ocorre por pelo menos 7 dias, mostrando uma diminuição gradual durante os próximos 28 dias^{57,67-69}. Outras vantagens da L-PRF seriam a facilidade de preparação/aplicação e custo mínimo em comparação ao PRP^{56,61,62}.

A L-PRF tem sido utilizada sozinha ou associada aos materiais de enxerto de diferentes características com a finalidade de alcançar melhores resultados nos procedimentos de regeneração óssea e reparação tecidual. A L-PRF tem sido utilizada na elevação do seio maxilar, na preservação da crista alveolar, na osseointegração de implantes, no tratamento de defeitos de furca e defeitos infra-ósseos, na cirurgia plástica periodontal, no tratamento de osteonecrose, e no tratamento da periodontite e peri-implantite⁷⁰⁻⁷³.

Em uma recente revisão sistemática sobre o potencial efeito da adição da L-PRF aos enxertos ou substitutos ósseos⁷², nove de doze estudos clínicos randomizados incluídos mostraram resultados superiores nos grupos em que a L-PRF foi utilizada para as variáveis dimensão da crista, regeneração óssea, processo de osseointegração e cicatrização de tecidos moles. Especificamente em relação à utilização da L-PRF nos procedimentos de levantamento do seio maxilar, os resultados foram inconclusivos. Portanto, o efeito da L-PRF na regeneração óssea durante a elevação do assoalho do seio maxilar ainda permanece questionável.

Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar o potencial efeito da L-PRF na regeneração óssea quando associada ao OBD nos procedimentos de elevação do assoalho do seio maxilar. Um conceito terapêutico para a utilização da L-PRF baseia-se no pressuposto de que se uma concentração fisiológica de plaquetas ativadas é favorável, uma concentração supra-fisiológica seria ainda melhor para suportar os estágios iniciais de reparação tecidual e regeneração óssea⁵⁸. A hipótese do presente estudo é que a adição de L-PRF ao OBD pode reduzir o período de maturação do enxerto e complementar o processo osteoindutor de formação de novo osso.

7 CONCLUSÃO

Dentro das limitações do presente estudo, foi possível concluir que:

- A adição da L-PRF ao OBD trouxe benefícios adicionais ao processo de reparação e neoformação óssea, acelerando a maturação óssea e aumentando quantidade de tecido ósseo neoformado.
- O uso da L-PRF em associação ao osso bovino desproteinizado pode ser uma alternativa viável para redução do tempo necessário para instalação de implantes na região posterior de maxilas atroficas após procedimentos de elevação do assoalho do seio maxilar.
- A associação da L-PRF ao OBD teve um efeito positivo na expressão de proteínas envolvidas em atividades de diferenciação celular e mineralização da matriz extracelular do tecido ósseo, principalmente no período mais curto de reparação.
- A adição da L-PRF ao OBD não interferiu na estabilidade primária dos implantes nem na taxa de reabsorção volumétrica do enxerto no período pós-operatório.

REFERÊNCIAS*

1. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2003; 23(4): 313-23.
2. Bahat O. Treatment planning and placement of implants in the posterior maxillae: report of 732 consecutive Nobelpharma implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1993; 8: 151-61.
3. Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003; (1): 328-43.
4. Bränemark PI; Adell R; Albrektsson T; Lekholm U; Lindström J; Rockler B. An experimental and clinical study of osseointegrated implants penetrating the nasal cavity and maxillary sinus. *J Oral Maxillofac Surg*. 1984; 42(8): 497-505.
5. Isaksson S. Evaluation of three bone grafting techniques for severely resorbed maxillae in conjunction with immediate endosseous implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1994; 9: 679-88.
6. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009; 24(Suppl): 237-59.
7. Pelo S, Gasparini G, Moro A, Boniello R, Amoroso PF. Segmental Le Fort I osteotomy with bone grafting in unilateral severely atrophied maxilla. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 38: 246-49.
8. Munoz-Guerra MF, Naval-Gias L, Capote-Moreno A. Le Fort I osteotomy, bilateral sinus lift, and inlay bone-grafting for reconstruction in the severely atrophic maxilla: a new vision of the sandwich technique, using bone scrapers and piezosurgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67: 613-18.
9. Cordaro L, Torsello F, Accorsi Ribeiro C, Liberatore M, Mirisola di Torresanto V. Inlay-onlay grafting for three-dimensional reconstruction of the posterior atrophic maxilla with mandibular bone. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 39: 350-57.
10. Felice P, Iezzi G, Lizio G, Piattelli A, Marchetti C. Reconstruction of atrophied posterior mandible with inlay technique and mandibular ramus block graft for implant prosthetic rehabilitation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67: 372-80.
11. Renouard F, Nisand D. Short implants in the severely resorbed maxilla: a 2-year retrospective study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2005; 7(Suppl 1): S104-S110.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

12. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg.* 1980;38(8):613-6.
13. Starch-Jensen T, Aludden H, Hallman M, Dahlin C, Christensen AE, Mordenfeld A. A systematic review and meta-analysis of long-term studies (five or more years) assessing maxillary sinus floor augmentation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018; 47: 103-16.
14. Tetsch J, Tetsch P, Lysek DA. Long-term results after lateral and osteotome technique sinus floor elevation: a retrospective analysis of 2190 implants over a time period of 15 years. *Clin Oral Implants Res.* 2010; 21: 497-503.
15. Lutz R, Berger-Fink S, Stockmann P, Neukam FW, Schlegel KA. Sinus floor augmentation with autogenous bone vs. a bovine-derived xenograft-a 5-year retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2015; 26: 644-48.
16. Maddalone M, Mirabelli L, Venino PM, Karanxha L, Porcaro G, DelFabbro M. Long-term stability of autologous bone graft of intraoral origin after lateral sinus floor elevation with simultaneous implant placement. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018; 20: 713-21.
17. Khoury F, Keller P, Kervee PL. Stability of grafted implant placement sites after sinus floor elevation using a layering technique: 10-year clinical and radiographic results. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2017; 32:1086-96.
18. Tatum H. Maxillary and sinus implant reconstruction. *Dent Clin North Am.* 1986; 30(6): 207-29.
19. Browaeys H, Bouvry P, De Bruyn H. A literature review on biomaterials in sinus augmentation procedures. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2007; 9(3): 166-77.
20. Handschel J, Simonowska M, Naujoks C, Depprich RA, Ommerborn MA, Meyer U, Kübler NR. A histomorphometric meta-analysis of sinus elevation with various grafting materials. *Head Face Med.* 2009; 11: 5-12.
21. Kim YK, Yun PY, Kim SG, Lim SC. Analysis of the healing process in sinus bone grafting using various grafting materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 107: 204-11.
22. Srouji S, Kizhner T, Ben David D, Riminucci M, Bianco P, Livne E. The Schneiderian membrane contains osteoprogenitor cells: in vivo and in vitro study. *Calcif Tissue Int.* 2009;84(2):138-45.
23. Srouji S, Ben-David D, Lotan R, Riminucci M, Livne E, Bianco P. The innate osteogenic potential of the maxillary sinus (Schneiderian) membrane: an ectopic tissue transplant model simulating sinus lifting. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 39(8): 793-801.
24. Ocak H, Kutuk N, Demetoglu U, Balcioglu E, Ozdamar S, Alkan A. Comparison of Bovine Bone-Autogenic Bone Mixture Versus Platelet-Rich Fibrin for Maxillary Sinus Grafting: Histologic and Histomorphologic Study. *J Oral Implantol.* 2017; 43(3): 194-201.

25. Silva LD, de Lima VN, Faverani LP, de Mendonça MR, Okamoto R, Pellizzer EP. Maxillary sinus lift surgery-with or without graft material? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016; 45(12): 1570-76.
26. Pérez-Martínez S, Martorell-Calatayud L, Peñarrocha-Oltra D, García-Mira B, Peñarrocha-Diago M. Indirect sinus lift without bone graft material: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Dent*. 2015; 7(2): e316-9.
27. Sul SH; Choi BH; Li J, Jeong SM, Xuan F. Histologic changes in the maxillary sinus membrane after sinus membrane elevation and the simultaneous insertion of dental implants without the use of grafting materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105(4): e1-e5.
28. Sul SH; Choi BH; Li J; Jeong SM, Xuan F. Effects of sinus membrane elevation on bone formation around implants placed in the maxillary sinus cavity: An experimental study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105(6): 684-87.
29. Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant Dent*. 2011; 20(1): 2-12.
30. Al-Moraissi EA, Alkhutari AS, Abotaleb B, Altairi NH, Del Fabbro M. Do osteoconductive bone substitutes result in similar bone regeneration for maxillary sinus augmentation when compared to osteogenic and osteoinductive bone grafts? A systematic review and frequentist network meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 49(1): 107-12
31. Pereira RS, Gorla LF, Boos FBJD, Okamoto R, Garcia Júnior IR, Hochuli-Vieira E. Use of autogenous bone and beta-tricalcium phosphate in maxillary sinus lifting: histomorphometric study and immunohistochemical assessment of RUNX2 and VEGF. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017; 46(4): 503-10.
32. Del Fabbro M, Testori T, Francetti L, Weinstein, R. Systematic review of survival rates for implants placed in the grafted maxillary sinus. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2004; 24(6): 565-77.
33. Hallman M, Lundgren S, Sennerby L. Histologic analysis of clinical biopsies taken 6 months and 3 years after maxillary sinus floor augmentation with 80% bovine hydroxyapatite and 20% autogenous bone mixed with fibrin glue. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2001; 3(2): 87-96.
34. Hallman M, Sennerby L, Lundgren SA. Clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002; 17(5): 635-43.
35. Clavero J, Lundgren S. Ramus or chin grafts for maxillary sinus inlay and local onlay augmentation: comparison of donor site morbidity and complications. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2003; 5(3): 154-60.

36. de Molon RS, de Paula WN, Spin-Neto R, Verzola M H, Tosoni GM, Lia RC, Marcantonio EJr. Correlation of fractal dimension with histomorphometry in maxillary sinus lifting using autogenous bone graft. *Braz Dent J*, 2015; 6(1): 11-8.
37. Pjetursson BE, Tan WC, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. *J Clin Periodontol*. 2008; 35(8 Suppl): 216-40.
38. Dos Santos PL, de Molon RS, Queiroz TP, Okamoto R, de Souza Faloni AP, Gulinelli JL, Garcia IRJr Evaluation of bone substitutes for treatment of peri-implant bone defects: biomechanical, histological, and immunohistochemical analyses in the rabbit tibia. *J Periodontal Implant Sci*. 2016; 46(3): 176-96.
39. Galindo-Moreno P, Padial-Molina M, Fernández-Barbero JE, Mesa F, Rodríguez-Martínez D, O'Valle F. Optimal microvessel density from composite graft of autogenous maxillary cortical bone and anorganic bovine bone in sinus augmentation: influence of clinical variables. *Clin Oral Implants Res*. 2010; 21(2): 221-27.
40. Tadjoeidin ES, de Lange GL, Bronckers AL, Lyaruu DM, Burger EH. Deproteinized cancellous bovine bone (Bio-Oss) as bone substitute for sinus floor elevation. A retrospective, histomorphometrical study of five cases. *J Clin Periodontol*. 2003; 30(3): 261-70.
41. Xuan F, Lee CU, Son J S, Jeong SM, Choi BH. A comparative study of the regenerative effect of sinus bone grafting with platelet-rich fibrin-mixed Bio-Oss® and commercial fibrin-mixed Bio-Oss®: an experimental study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014; 42(4): e47-50.
42. Artzi Z, Tal H, Dayan D. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets: 2. Histochemical observations at 9 months. *J Periodontol*. 2001; 72(2): 152-59.
43. Simion M, Fontana F, Rasperini G & Maiorana C. Vertical ridge augmentation by expanded-polytetrafluoroethylene membrane and a combination of intraoral autogenous bone graft and deproteinized anorganic bovine bone (Bio Oss). *Clin Oral Impl Res*. 2007;18(5):620-29.
44. Castro AB, Cortellini S, Temmerman A, Li X., Pinto N, Teughels W, Quirynen M. Characterization of the leukocyte- and platelet-rich fibrin block: release of growth factors, cellular content, and structure. *The Int J Oral Maxillofac Implants*. 2019; 34(4): 855-64.
45. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. 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.

46. Clark, R.A. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 936, 355-67.
47. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andía I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol.* 2006; 24(5): 227-34.
48. Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84(6): 1032-44.
49. Tabata Y. Tissue regeneration based on growth factor release. *Tissue Eng.* 2003; 9(Suppl 1): S5-15.
50. Luginbuehl V, Meinel L, Merkle HP, Gander B. Localized delivery of growth factors for bone repair. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004; 58(2): 197-208.
51. Marx R.E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 489-96.
52. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med.* 1999; 341(10): 738-46.
53. Klinger MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res.* 2002; 22(9): 913-22.
54. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2011; 105(Suppl 1): S13-S33.
55. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 85: 638-46.
56. 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.
57. Dohan Ehrenfest DM, de 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.
58. Stähli A, Strauss FJ, Gruber R. The use of platelet-rich plasma to enhance the outcomes of implant therapy: A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2018; 29(Suppl 18): 20-36.
59. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. An opportunity in perioimplantology: The PRF. *Implantodontie.* 2001; 42: 55-62.
60. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. 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

61. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. 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.
62. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101(3): e51-5.
63. Peterson JE, Zurakowski D, Italiano JE Jr, Michel LV, Fox L, Klement GL, Folkman J. Normal ranges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets. *Am J Hematol.* 2010; 85(7): 487-93.
64. De Pascale MR, Sommesse L, Casamassimi A, Napoli C. Platelet derivatives in regenerative medicine: an update. *Transfus Med Rev.* 2015; 29(1): 52-61.
65. Fernández-Delgado N, Hernández-Ramírez P, Forrellat-Barrios M. Platelet functional spectrum: from hemostasis to regenerative medicine. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter.* 2012; 28:2 00-16.
66. Neumann FJ, Marx N, Gawaz M, et al. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation.* 1997; 95: 2387-94.
67. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbé G, Del Corso M, Inchingolo F, Sammartino G. 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.
68. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101(3): e56-60.
69. Zumstein MA, Berger S, Schober M, Boileau P, Nyffeler RW, Horn M, Dahinden CA. Leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) for long-term delivery of growth factor in rotator cuff repair: review, preliminary results and future directions. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13(7): 1196-206.
70. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, Quirynen M. Regenerative potential of leucocyte- 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.
71. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, Quirynen M. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. *J Clin Periodontol.* 2017; 44(2): 225-34.

72. Liu R, Yan M, Chen S, Huang W, Wu D, Chen J. Effectiveness of platelet-rich fibrin as an adjunctive material to bone graft in maxillary sinus augmentation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int*. 2019 Mar 17; 2019: 7267062.
73. Ghanaati S, Herrera-Vizcaino C, Al-Maawi S, Lorenz J, Miron RJ, Nelson K, Schwarz F, Choukroun J, Sader R. Fifteen Years of Platelet Rich Fibrin in Dentistry and Oromaxillofacial Surgery: How High is the Level of Scientific Evidence? *J Oral Implantol*. 2018; 44(6): 471-92.
74. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent*. 2001; 10: 225-28.
75. Oudelaar BW, Peerbooms JC, Huis In 't Veld R, Vochteloo AJH. Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature. *Am J Sports Med*. 2019; 47(2): 479-87.
76. Dohan DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014; 4: 3-9.
77. 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.
78. van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 936: 426-37.
79. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbé G, Del Corso M, Inchingolo F, Sammartino G. 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). *Current pharmaceutical biotechnology*. 2012; 13(7): 1145-52.
80. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2006; 101(3): 299-303.
81. Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol*. 2009; 80(12): 2056-64.

82. Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo AM, Scacco S, Inchingolo AD, Dipalma G, Vermesan D, Abbinante A, Cagiano R. Trial with platelet-rich fibrin and bio-oss used as grafting materials in the treatment of the severe maxilar bone atrophy: clinical and radiological evaluations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010; 14(12): 1075-84.
83. Tatullo M, Marrelli M, Cassetta M, Pacifici A, Stefanelli LV, Scacco S, Dipalma G, Pacifici L, Inchingolo F. Platelet Rich Fibrin (P.R.F.) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones: clinical and histological evaluations. *Int J Med Sci*. 2012; 9(10): 872-80
84. Tajima N, Ohba S, Sawase T, Asahina I. Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013; 28(1): 77-83.
85. Bölükbaşı N, Ersanlı S, Keklikoglu N, Basegmez C, Ozdemir T. Sinus augmentation with platelet-rich fibrin in combination with bovine bone graft versus bovine bone graft in combination with collagen membrane. *J Oral Implantol*. 2015; 41(5): 586-95.
86. Gurler G, Delilbasi C. Effects of leukocyte-platelet rich fibrin on postoperative complications of direct sinus lifting. *Minerva Stomatol*. 2016; 65(4): 207-12.
87. Kanayama T, Horii K, Senga Y, Shibuya Y. Crestal approach to sinus floor elevation for atrophic maxilla using platelet-rich fibrin as the only grafting material: a 1-year prospective study. *Implant Dent*. 2015; 25(1): 32-8.
88. Cömert Kılıç S, Güngörmüş M, Parlak SN. Histologic and histomorphometric assessment of sinus-floor augmentation with beta-tricalcium phosphate alone or in combination with pure-platelet-rich plasma or platelet-rich fibrin: A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017; 19(5): 959-67.
89. Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X. Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012; 40(4): 321-8.
90. Nizam N; Eren G; Akcalı A; Donos N. Maxillary sinus augmentation with leukocyte and platelet-rich fibrin and deproteinized bovine bone mineral: A split-mouth histological and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res*. 2018; 29(1): 67-75.
91. Tabrizi R, Arabion H, Karagah T. Does platelet-rich fibrin increase the stability of implants in the posterior of the maxilla? A split-mouth randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018; 47(5): 672-75.
92. Pichotano EC, de Molon RS, de Souza RV, Austin RS, Marcantonio E, Zandim-Barcelos DL. Evaluation of L-PRF combined with deproteinized bovine bone mineral for early implant placement after maxillary sinus augmentation: A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2019; 21(2): 253-62.

93. Strauss FJ, Stähli A, Gruber R. The use of platelet-rich fibrin to enhance the outcomes of implant therapy: A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2018; 29 (Suppl 18): 6-19.
94. de Molon RS, de Paula WN, Spin-Neto R, Verzola MH, Tosoni GM, Lia RC, Marcantonio, EJr. Correlation of fractal dimension with histomorphometry in maxillary sinus lifting using autogenous bone graft. *Braz Dent J.* 2015; 26(1): 11-8.
95. do Lago ES, Ferreira S, Garcia IR Jr, Okamoto R, Mariano RC. Improvement of bone repair with I-PRF and bovine bone in calvaria of rats. histometric and immunohistochemical study. *Clin Oral Investig.* 2020; 24(5):1637-50.
96. Pedrosa WF Jr, Okamoto R, Faria PE, Arnez MF, Xavier SP, Salata LA. Immunohistochemical, tomographic and histological study on onlay bone graft remodeling. Part II: calvarial bone. *Clin Oral Implants Res.* 2009; 20(11): 1254-64.
97. Ahlowalia MS, Patel S, Anwar HMS, Cama G, Austin RS, Wilson R, Mannocci, F. Accuracy of CBCT for volumetric measurement of simulated periapical lesions. *Int Endod Journal.* 2013; 46(6): 538-46.
98. Karayürek F, Kadiroğlu ET, Nergiz Y, Coşkun Akçay N, Tunik S, Ersöz Kanay B, Uysal E. Combining platelet rich fibrin with different bone graft materials: An experimental study on the histopathological and immunohistochemical aspects of bone healing. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019; 47(5): 815-25.
99. Kuhl S, Payer M, Kirmeier R, Wildburger A, Wegscheider W, Jakse N. The influence of bone marrow aspirates and concentrates on the early volume stability of maxillary sinus grafts with deproteinized bovine bone mineral - first results of a RCT. *Clin Oral Implants Res.* 2014; 25(2): 221-25.
100. Kirmeier R, Payer M, Wehrsuetz M, Jakse N, Platzer S, Lorenzoni M. Evaluation of three-dimensional changes after sinus floor augmentation with different grafting materials. *Clin Oral Implants Res.* 2008; 19(4): 366-72.
101. Umanjec-Korac S, Wu G, Hassan B, Liu Y, Wismeijer D. A retrospective analysis of the resorption rate of deproteinized bovine bone as maxillary sinus graft material on cone beam computed tomography. *Clin Oral Implants Res.* 2014; 25(7): 781-85.
102. Xavier SP, Santos Tde S, Sehn FP, Silva ER, Garcez-Filho Jde A, Martins-Filho PR. Maxillary sinus grafting with fresh frozen allograft versus bovine bone mineral: A tomographic and histological study. *J Craniomaxillofac Trauma.* 2016; 44(6): 708-14.
103. Klein GG, Curvello VP, Dutra RA, Simeao SP, Santos PL, Gulinelli JL, Filho HN. Bone volume changes after sinus floor augmentation with heterogenous graft. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2016; 31(3): 665-71.

104. Gultekin BA, Cansiz E, Borahan O, Mangano C, Kolerman R, Mijiritsky E, Yalcin S. Evaluation of volumetric changes of augmented maxillary sinus with different bone grafting biomaterials. *J Craniofac Surg*. 2016; 27(2): e144-148
105. Shanbhag S, Shanbhag V, Stavropoulos A. Volume changes of maxillary sinus augmentations over time: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014; 29(4): 881-92.
106. Klein GG, Curvello VP, Dutra RA, Simeao SP, Santos PL, Gulinelli JL, Filho HN. Bone volume changes after sinus floor augmentation with heterogenous graft. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016; 31(3): 665-71.
107. Di Lallo S, Ricci L, Orecchioni S, Piattelli A, Iezzi G, Perrotti V. Resonance frequency analysis assessment of implants placed with a simultaneous or a delayed approach in grafted and nongrafted sinus sites: a 12-month clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014; 16(3): 394-400.
108. Diserens V, Mericske E, Mericske-Stern R. Radiographic analysis of the transcrestal sinus floor elevation: short-term observations. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2005; 7(2): 70-8.
109. Tepper G, Haas R, Zechner W, Krach W, Watzek G. Three-dimensional finite element analysis of implant stability in the atrophic posterior maxilla: a mathematical study of the sinus floor augmentation. *Clin Oral Implants Res*. 2002; 13(6): 657-65.
110. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *Int J Prosthodont*. 1998; 11(5): 491-501.
111. Degidi M, Dapri G, Piattelli A. Primary stability determination by means of insertion torque and RFA in a sample of 4,135 implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012; 14(4): 501-07.
112. de Molon RS, Sakakura CE, Faeda RS, Sartori R, Palhares D, Margonar R, Marcantonio EJr. Effect of the long-term administration of Cyclosporine A on bone healing around osseointegrated titanium implants: A histomorphometric study in the rabbit tibia. *Microsc Res Tech*. 2017; 80(9): 1000-8.
113. Dos Anjos TL, de Molon RS, Paim PR, Marcantonio E, Marcantonio EJr, Faeda RS. Implant stability after sinus floor augmentation with deproteinized bovine bone mineral particles of different sizes: a prospective, randomized and controlled split-mouth clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2016; 45(12): 1556-63.
114. Xuan F, Lee CU, Son JS, Jeong SM, Choi BH. A comparative study of the regenerative effect of sinus bone grafting with platelet-rich fibrin-mixed Bio-Oss® and commercial fibrin-mixed Bio-Oss®: an experimental study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014; 42(4): e47-50.