

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 07/03/2022.



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



Elton Carlos Pichotano

**Influência da fibrina rica em plaquetas e leucócitos na formação óssea após
cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar com osso bovino
desproteínizado: estudo clínico randomizado**

Araraquara

2018



UNESP - Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Elton Carlos Pichotano

**Influência da fibrina rica em plaquetas e leucócitos na formação óssea após
cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar com osso bovino
desproteínizado: estudo clínico randomizado**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutor em Odontologia, na Área de Periodontia

Orientadora: Daniela Leal Zandim-Barcelos

Co-orientador: Elcio Marcantonio Júnior

Araraquara

2018

**Influência da fibrina rica em plaquetas e leucócitos na formação óssea após
cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar com osso bovino
desproteinizado: estudo clínico randomizado**

Pichotano, Elton Carlos

Influência da fibrina rica em plaquetas e leucócitos na formação óssea após cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar com osso bovino desproteinizado: estudo clínico randomizado / Elton Carlos Pichotano. -- Araraquara: [s.n.], 2018
145 f. ; 30 cm

Tese (Doutorado em Odontologia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Leal Zandim-Barcelos

Coorientador: Prof. Dr. Elcio Marcantonio Júnior

1. Regeneração óssea 2. Seio maxilar 3. Implantação dentária
4. Agregação plaquetária I. Título

Elton Carlos Pichotano

**Influência da fibrina rica em plaquetas e leucócitos na formação óssea após
cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar com osso bovino
desproteínizado: estudo clínico randomizado**

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutor em Periodontia

Presidente e orientadora: Daniela Leal Zandim-Barcelos

2º Examinador: Professor Dr. Rodolfo Jorge Boeck Neto

3º Examinador: Professor Dr. Walter Martins Júnior

4º Examinador: Professor Dr. Eduardo Rochuli Vieira

5º Examinador: Professor Dr. Walfrido Antonio Pereira Filho

Araraquara, 07 de março de 2018

DADOS CURRICULARES

Elton Carlos Pichotano

NASCIMENTO 19 de Maio de 1984 – Santa Cruz das Palmeiras / SP

FILIAÇÃO Antonio Carlos Pichotano
Ademira Silva

2005-2008 Graduação em Odontologia
Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP

2009-2011 Especialização em Implantodontia
Fundação Araraquarense de Ensino e Pesquisa em Odontologia -
Universidade Estadual Paulista – UNESP

2012-2013 Especialização em Radiologia Odontológica e Imaginologia
Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Universidade de Campinas – UNICAMP

2012-2014 Pós-graduação em Periodontia – Nível de Mestrado
Faculdade de Odontologia de Araraquara
Universidade Estadual Paulista – UNESP

Pós-graduação em Periodontia – Doutorado

2014-2018 Faculdade de Odontologia de Araraquara
Universidade Estadual Paulista – UNESP

Dedico este trabalho à Deus, que acompanha e abençoa meus passos.

Aos meus pais, por tanto amor e carinho (Antonio Carlos Pichotano e Ademira Silva). Vocês dois são exemplos de perseverança, de busca, de trabalho e de sabedoria. Alicerces da minha vida.

À Melina Helena Pichotano, Nelize Marcelino Pessarello, primos, tias e tios em gratidão pela força e otimismo que recebo todos os dias

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Daniela Leal Zandim-Barcelos, pela compreensão e paciência, pelo convívio durante o curso, pela orientação na elaboração e execução desse projeto. Sou agradecido pela atenção e amizade que recebi durante esse período em que precisei da sua experiência.

Ao Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior, pela atenção e conhecimento ao longo do desenvolvimento desse projeto, assim como nas dificuldades clínicas encontradas. Obrigado por acreditar no meu trabalho.

Aos amigos que participaram do desenvolvimento desse trabalho, nos procedimentos clínicos, nas análises estatísticas e nas apresentações em congressos e seminários: Luiz Guilherme de Paula, Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira, Rafael Scaf de Molon, Gustavo Dacol e Maurício Tinajero.

Aos colegas da pós-graduação, importantes no convívio, na amizade e na aprendizagem desde minha inserção na carreira acadêmica.

Aos professores que contribuíram de maneira direta ou indireta para a realização deste trabalho, em particular aos professores Dr. Elcio Marcantonio (*in memoriam*), Dr. Roberto Henrique Barbeiro, Dr. Marcelo Oliveira, Dr. Ricardo Violante, Dr. Agamenon Guigoriardis, Dra. Ana Volponi e Dr. Austin Rupert.

Às funcionárias da Disciplina de Periodontia e Pós-graduação: Suleima, Isabela, Alexandre, Cristiano, Cláudia e Regina Lúcia pelo respeito, atenção e carinho.

Aos pacientes que confiaram no nosso grupo de pesquisa e se comprometeram a participar e colaborar com a realização deste trabalho.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP, na pessoa de sua Diretora Profa. Dra. Elaine Maria Sgavioli Massucato e do Vice-Diretor Prof. Dr. Edson Alves de Campos, pelas condições oferecidas para a realização desta pesquisa.

Ao Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Odontologia, Área de Periodontia, Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli, e a todos os docentes do Curso de Pós-Graduação em Odontologia, pela excelente formação, dedicação, competência e empenho em suas atividades.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudo.

À Geistlich e à Neodent, que disponibilizaram todo material de enxerto, implantes e componentes protéticos para a realização desse trabalho.

Pichotano E C. Influência da fibrina rica em plaquetas e leucócitos na formação óssea após cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar com osso bovino desproteínizado: estudo clínico randomizado [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2018.

RESUMO O substituto ósseo de origem bovina, conhecido como osso bovino desproteínizado (OBD), tem demonstrado resultados favoráveis e seguros para regeneração óssea nos procedimentos de levantamento de seio maxilar. No entanto, com o intuito de diminuir o tempo de reparo dos enxertos ósseos, diferentes fatores de crescimento têm sido investigados para serem utilizados associadamente aos substitutos ósseos osteocondutores. O objetivo geral deste estudo clínico randomizado foi avaliar o efeito da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) na regeneração óssea quando usada em combinação com OBD na região posterior de maxila após procedimentos cirúrgicos de elevação da membrana sinusal. Um total de 24 pacientes com edentulismo bilateral na região posterior da maxila foram incluídos. Foi utilizado o modelo de boca dividida para utilização dos seguintes biomateriais no procedimento de elevação do seio maxilar: Grupo controle – OBD; Grupo teste – L-PRF + OBD. O período de cicatrização para instalação dos implantes foi de 8 meses no Grupo Controle, enquanto no grupo teste metade dos pacientes receberam implantes com 4 meses (Subgrupo 1, n=12) e a outra metade com 8 meses (Subgrupo 2, n=12). Todos os pacientes realizaram tomografia computadorizada no pré-operatório, imediatamente após a cirurgia e no momento da instalação dos implantes para avaliação da estabilidade do volume ósseo obtido com o procedimento regenerativo. No momento da instalação dos implantes foram obtidas biópsias para análise histomorfométrica. A estabilidade primária dos implantes foi mensurada por análise de frequência de ressonância. No subgrupo 1, a redução do volume ósseo após o período de cicatrização foi semelhante para os grupos teste (33,1%) e controle (36,7%) ($p=0,093$). No entanto, no subgrupo 2 foi observada uma diferença significativa no percentual de redução do volume ósseo entre os grupos (teste 39,1% e controle 26,8%; $p=0,0037$). Em relação ao percentual de osso neoformado, houve uma diferença estatística significativa entre os grupos tanto no subgrupo 1 (teste - $44.58 \pm 13.89\%$, controle - $30.01 \pm 8.41\%$; $p=0,0087$) como no subgrupo 2 (teste - $46.5 \pm 12.27\%$, controle - $34.51 \pm 7.81\%$; $p<0,05$). A estabilidade primária dos implantes do grupo controle ($75,13 \pm 5,68$) foi significativamente maior que dos implantes do grupo teste ($60,90 \pm 9,35$) no subgrupo 1 ($p=0,0003$). No subgrupo 2, não houve diferença na estabilidade primária dos implantes entre os grupos (controle – $74,74 \pm 7,73$, teste – $71,95 \pm 6,31$; $p=0,35$). Pode-se concluir que a associação de L-PRF ao OBD induziu nova formação óssea e reduziu o tempo de cicatrização para instalação de implantes após procedimento de elevação do seio maxilar. No entanto, foi observado uma redução significativa do volume ósseo quando os implantes foram instalados após 8 meses de cicatrização nos seios enxertados com associação de L-PRF e OBD.

Palavras chave: Regeneração óssea. Seio maxilar. Implantação dentária. Agregação plaquetária.

Pichotano E C. The influence of leukocyte and platelet-rich fibrin on bone formation after maxillary sinus floor elevation with deproteinized bovine bone: a randomized clinical trial [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2018.

ABSTRACT

The deproteinized bovine bone mineral (DBBM) has been showed favorable and safe results for bone regeneration in maxillary sinus lift procedures. However, in order to decrease the healing time of bone grafts, different growth factors have been investigated to be used in association with osteoconductive bone substitutes. The general objective of this split-mouth randomized clinical trial was to evaluate the effect of leukocyte-platelet rich fibrin (L-PRF) to accelerate bone regeneration when used in combination with DBBM in maxillary sinus lift procedures. A total of 24 patients with bilateral edentulism in the posterior region of the maxilla were included. The split-mouth model was used to perform the following treatments for maxillary sinus elevation. Control group – DBBM; Test Group - L-PRF + DBBM. In both groups, a bovine collagen membrane was placed on the window of access to the maxillary sinus. The healing period for implant installation was 8 months in the Control Group, while in the test group half of the patients received implants with 4 months (Subgroup1, n=12) and the other half with 8 months (Subgroup 2, n=12). Tomography's of all the patients were captured in the preoperative period, immediately after the surgery and at the moment of implants placement in order to evaluate the stability of the bone volume obtained with the regenerative procedure. At the time of implants placement, biopsies were obtained for histomorphometric analysis. The primary implant stability was measured by a resonance frequency analysis. In subgroup 1, the bone volume reduction after healing period was similar for the test (33.1%) and control groups (36.7%) ($p = 0.093$). However, in subgroup 2, a significant difference was observed in the percentage of bone volume reduction between groups (test 39.1% and control 26.8%, $p = 0.0037$). In relation to newly formed bone percentage, statistically significant difference was observed between subgroup 1 (test - $44.58 \pm 13.89\%$, control - $30.01 \pm 8.41\%$, $p = 0.0087$) and subgroup 2 (test - $46.5 \pm 12.27\%$, control - $34.51 \pm 7.81\%$, $p < 0.05$). The primary implant stability for the control group (75.13 ± 5.68) was significantly higher than for test group (60.90 ± 9.35) in subgroup 1 ($p = 0.0003$). In subgroup 2, there was no difference in the primary implant stability between groups (control - 74.74 ± 7.73 , test - 71.95 ± 6.31 ; $p0.35$). The L-PRF and DBBM association induced new bone formation and reduced the healing period for implant placement after maxillary sinus lift procedure. However, a significant bone volume reduction was observed when the implants were placed after 8 months of healing in L-PRF and DBBM sites.

Keywords: Bone regeneration. Maxillary sinus. Dental implantation. Platelet aggregation.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	09
2	PROPOSIÇÃO	15
3	PUBLICAÇÕES	17
3.1	Publicação 1	17
3.2	Publicação 2	43
3.3	Publicação 3	66
3.4	Publicação 4	97
4	DISCUSSÃO	121
5	CONCLUSÃO	123
	REFERÊNCIAS	124
	APÊNDICE	129
	ANEXOS	
	ANEXO A – Certificado Comitê de Ética	138
	ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	141
	ANEXO C – Submissão da Publicação 1	144
	ANEXO D – Submissão da Publicação 2	145

1 INTRODUÇÃO

A qualidade e o volume ósseo adequado são fatores fundamentais para a reabilitação protética posterior de maxilas atróficas. O processo de reabsorção alveolar, inevitável pós-extração dentária, associado à pneumatização da cavidade do seio maxilar com extensão alveolar impede, muitas vezes, a instalação de implantes osseointegráveis com finalidade protética nas regiões posteriores da maxila. Técnicas de enxertia óssea propostas pela literatura mostram a possibilidade do restabelecimento em espessura e altura de rebordos atrésicos com finalidade reabilitadora¹⁻⁴. Dentre as opções de tratamento que têm sido propostas para a reabilitação da região posterior de maxilas atróficas destacam-se a instalação de implantes curtos⁵, a técnica de implante batido⁶, o enxerto ósseo em bloco sobre a cortical óssea alveolar⁷ e a diminuição da cavidade do seio maxilar com enxerto ósseo particulado⁸. A técnica modificada por Boyne e James⁸ e desenvolvida por Tatum⁹ para preenchimento ósseo do seio maxilar com acesso lateral por meio de uma janela tem sido a forma mais segura e comumente utilizada para aumento ósseo nas região posterior de maxila atrófica para reabilitação com implantes. A técnica é bem documentada cientificamente, entretanto não há o consenso em relação ao biomaterial ideal que deve ser utilizado para o preenchimento da cavidade do seio maxilar.

É evidente na literatura a eficácia do uso de diferentes biomateriais no interior do seio maxilar¹⁰⁻¹⁶. Entretanto, as pesquisas vêm sendo desenvolvidas para melhorar a eficiência e acelerar a maturação do enxerto ósseo alveolar. O intuito é diminuir o tempo de cicatrização do enxerto com utilização dos fatores de crescimento. Os fatores de crescimento são proteínas bioativas que controlam o processo de cicatrização da ferida, pois têm papel crucial na migração celular, proliferação celular e angiogênese para regeneração dos tecidos¹⁷. Estes fatores de crescimento podem ser encontrados no sangue, especificamente nas plaquetas e no plasma.

Concentrados de plaquetas, tais como plasma rico em plaquetas (PRP), fibrina rica em plaquetas (PRF) e fator de crescimento concentrado (CGF) têm sido utilizados para a reconstrução de defeitos ósseos¹⁸. Concentrados autógenos de plaquetas foram inicialmente utilizados no tratamento e prevenção de hemorragias a partir de trombocitopenias graves, muitas vezes causada por aplasia medular,

leucemia aguda ou perda significativa de sangue durante uma cirurgia de longa duração. O concentrado de plaquetas mais utilizado nesses casos tem sido chamado de plasma rico em plaquetas (PRP), contendo em média $0,5 \times 10^{11}$ plaquetas por unidade.

Infelizmente, os primeiros resultados envolvendo a utilização do PRP indicam que o potencial efeito das citocinas, liberadas durante a ativação plaquetária e a coagulação de fibrina, parece ser extremamente limitado ao tempo, sendo liberadas muito rapidamente. O PRP vem sendo utilizado em conjunto com diversos materiais de enxerto em procedimentos de aumento ósseo 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 óssea¹⁹⁻²².

A utilização de derivados do sangue para o selamento de feridas começou com a utilização de colas de fibrina, descritos inicialmente há mais de 40 anos, que eram constituídas de fibrinogênio concentrado²³ (polimerização induzida por trombina e cálcio). Apesar do gel de fibrina oferecer um perfeito suporte para a ação das citocinas plaquetárias, estas pequenas moléculas solúveis são liberadas muito rapidamente com a finalidade de incorporar a matriz de fibrina durante sua polimerização. Além disso, a utilização de trombina bovina e cloreto de cálcio para induzir a polimerização da fibrina influencia consideravelmente as características mecânicas e biológicas da matriz de fibrina^{24,25}. O uso de adesivos de fibrina está bem documentado na literatura²⁶, porém permanece controversa a sua utilização devido à complexidade dos protocolos de produção (para adesivos autólogos) ou risco de infecção cruzada (para adesivos comerciais). Foi então que a nova família de agregados plaquetários foi desenvolvida na França, chamada de fibrina rica em plaquetas (PRF) ou fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF), que se parece com uma matriz cicatricial autógena, rica em plaquetas e leucócitos²⁷. Normalmente a literatura associa o termo L-PRF ao nome do autor responsável pela descoberta Choukroun.

A fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) se apresenta como uma membrana gelatinosa constituída de uma concentração de plaquetas e leucócitos favoráveis à cicatrização e imunidade²⁸. A L-PRF influencia diretamente nos fenômenos e complicações de remodelação dos tecidos, melhorando os resultados e diminuindo os riscos de problemas infecciosos e hemorrágicos²⁹.

A membrana de L-PRF consiste em uma malha de fibrina de alta densidade e com junções trimoleculares equilaterais entre si resultante de uma polimerização lenta com a incorporação de plaquetas, leucócitos e fatores de crescimento³⁰.

A eficiência da L-PRF reside na aplicação localizada e contínua de uma vasta gama de fatores de crescimento e proteínas, suprimindo as necessidades nos processos de cicatrização de feridas e nos processos fisiológicos de reparação tecidual³¹. As suas vantagens mais conhecidas sobre o PRP incluem a facilidade de preparação/aplicação, custo mínimo, e a ausência de modificação bioquímica³² (sem utilização de trombina bovina ou anticoagulante). Assim que o tecido sanguíneo é coletado e entra em contato com o tubo de ensaio, o processo de coagulação é iniciado, por isso o manuseio deve ser feito o mais rápido possível. Isso pode diminuir o tempo de centrifugação para obtenção da L-PRF. O processo de centrifugação ativa o processo de coagulação sanguínea resultando em um coágulo composto por uma rede de fibrina na qual as plaquetas e outras células do sangue são aprisionadas. Há uma liberação gradual e rápida de fatores de crescimento na rede de fibrina. São liberados fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento transformador - beta 1 (TGF- β) e trombospondina em 7-14 dias, precisamente quando a angiogênese tem um pico e inicia-se o crescimento ósseo³³.

Menores quantidades de trombina presentes na L-PRF implicam em uma polimerização da matriz de fibrina formando uma malha mais fina e flexível, o que vai ser absolutamente favorável no suporte ao emaranhado de citocinas plaquetárias e a migração celular. O sucesso da utilização da L-PRF também depende diretamente da velocidade de coleta do sangue e de sua transferência para centrifugação, que teoricamente faz com que as plaquetas fiquem retidas na malha de fibrina formada após a centrifugação. Além disso, a L-PRF não se dissolve rapidamente após a aplicação como acontece com o PRP. A matriz de fibrina é lentamente remodelada de forma semelhante ao coágulo sanguíneo natural, favorecendo o processo de cicatrização^{24,30}.

Enquanto fatores de crescimento plaquetários estimulam as células do tecido em cicatrização a fim de atraí-los para a regeneração dos tecidos, fibrinas plaquetárias e circulantes começam a formar uma matriz cicatricial densa, buscando fechar a ferida com uma barreira biológica de proteção. A fibrina é a forma ativada de uma molécula plasmática chamada fibrinogênio. Esta molécula fibrilar solúvel

está maciçamente presente tanto no plasma quanto nas plaquetas e desempenham um papel decisivo na hemostasia^{17,25,34}.

A cicatrização de feridas é completamente dependente dos mecanismos iniciais da hemostasia. Quando um organismo é traumatizado, o primeiro tecido a reagir é o sangue. A ferida desencadeia uma cascata de reações que levam à vedação da violação vascular com plaquetas agregadas²⁵. Durante a produção da L-PRF, outros elementos celulares, como os leucócitos, são ativados em adição às plaquetas. As plaquetas levam ao local da ferida uma carga maciça de fibrinogênio e enzimas, e também libera diferentes moléculas em alta quantidade, particularmente fatores de crescimento. Após o fenômeno hemostático e inflamatório artificial induzido pela centrifugação, as plaquetas liberam citocinas pró-inflamatórias interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), citocinas anti-inflamatórias interleucina-4 (IL-4) e um promotor de angiogênese^{17,34,35} (VEGF).

A L-PRF tem sido usada como único material de preenchimento ou associado aos materiais de enxerto de diferentes características com a finalidade de alcançar os melhores resultados nos procedimentos regenerativos^{29,36-40}.

Os estudos iniciais em animais feitos por Kim et al.³⁶ combinaram PRF com enxerto de osso medular bovino para regeneração óssea de defeitos criados em calota craniana de coelhos. Observou-se uma redução do tempo necessário para a maturação óssea e uma quantidade maior de osso formado após 5 e 6 meses. Esse resultado deve estar relacionado ao fato de que o gel de fibrina é rico em plaquetas e, por sua vez, libera fatores de crescimento capazes de promover a cicatrização de feridas. Thorn et al.⁴¹ relataram que a PRF apresenta uma concentração de fibrinogênio cerca de 12 vezes maior e uma concentração dos fatores de crescimento cerca de oito vezes maior em relação ao PRP.

O potencial da PRF de Choukroun para regeneração óssea foi testado por Mazar et al.³⁷ em 2009. Implantes foram instalados juntamente com a elevação da membrana do seio maxilar, sendo a cavidade preenchida somente com PRF. Foram operados 25 seios maxilares em 20 pacientes e, após 6 meses, os mesmos foram avaliados por exame radiográfico volumétrico. Foi verificado um ganho ósseo significativo entre 7 e 13 mm além do osso residual. Biópsias obtidas de 9 pacientes mostraram um osso vital bem organizado. Assim, a PRF de Choukroun foi considerada por estes autores uma técnica simples e barata que pode ser utilizada

no interior da cavidade do seio maxilar como biomaterial para regeneração óssea ao redor de implantes.

Tatullo et al.³⁵ acompanharam clinicamente e histologicamente 60 pacientes que necessitavam de enxerto ósseo na cavidade do seio maxilar previamente à instalação dos implantes. O grupo experimental recebeu PRF associada ao enxerto ósseo de origem bovina desproteinizado (Bio-Oss), enquanto o grupo controle recebeu apenas o biomaterial osteocondutor. Foram feitas avaliações histológicas e histomorfométricas com 106, 120 e 150 dias após a cirurgia. No protocolo de 106 dias foram obtidos os dados mais interessantes da eficácia do L-PRF utilizado como material de enxerto. Observou-se a presença de matriz óssea densa ricamente vascularizada misturada com fragmentos de osso lamelar. Os sítios foram capazes de receber implantes após o período de cicatrização de 106 dias e acompanhados sem problemas ou complicações por 36 meses.

Zhang et al.⁴⁰ compararam o efeito da PRF combinada com enxerto ósseo de origem bovina e somente o material de enxerto bovino para preenchimento da cavidade do seio maxilar. Foram feitas avaliações clínicas, radiográficas e histológicas após 6 meses da cirurgia inicial. Não foram observadas complicações durante esse período. Exames tomográficos foram realizados imediatamente após a cirurgia, 3 e 6 meses após a cirurgia. Foi observada a presença de tecido mineralizado sem sinais de reabsorção. A porcentagem de osso formado no grupo que utilizou PRF foi superior ao grupo controle. Apesar de não ter sido encontrada diferença estatística na análise histológica, os autores observaram que a presença do material de enxerto no grupo com PRF foi cerca de 1,5 vezes menor do que a presença no grupo controle. Este resultado poderia ser explicado pela liberação de fatores de crescimento que ocorre quando se utiliza a PRF.

Kim et al.³⁹ compararam a utilização de tricálcio fosfato (TCP), PRF com TCP e proteína óssea morfogenética 2 recombinante humana (rhBMP-2) com TCP na regeneração óssea em cirurgias de elevação da membrana do seio maxilar em coelhos. Amostras histológicas foram obtidas com 3 dias, 1 semana, 2, 4, 6 e 8 semanas após a cirurgia de enxerto. Não foi verificada formação óssea nas análises realizadas com 3 dias. Em todos os períodos observados, o grupo com TCP foi o que apresentou menor formação óssea. A área óssea neoformada foi estatisticamente superior no grupo TCP + PRF do que no grupo de TCP + rhBMP-2.

Em um estudo também em animais, Bolukbasi et al.⁴² compararam o uso de PRF associado ou não ao enxerto de compostos bifásico (beta tricálcio fosfato)

particulado na regeneração de defeitos ósseos criados sob tíbias de coelhos. Após o período de 40 dias, observou-se que o osso neoformado apresentava maior maturação óssea quando a associação dos dois materiais foi utilizada. Os autores destacaram ainda que a efetividade do PRF depende não somente das características, mas sim das propriedades do material a ser administrado em conjunto.

Nizam et al⁴³ compararam o efeito da L-PRF associada ou não à osso bovino desproteínizado (OBD) na regeneração óssea em cirurgias para elevação dos seios maxilares após 6 meses de cicatrização. Neste estudo foi utilizado o modelo de boca dividida para elevação bilateral do seio maxilar em 13 pacientes. Não foi observada diferença qualitativa nas análises histológicas entre os grupos teste e controle. As porcentagens de osso neoformado, de enxerto ósseo residual e de enxerto em contato com osso neoformado foi semelhante entre os grupos. Assim, os dados deste estudo mostraram que a adição de L-PRF não resultou em aumento de osso neoformado após seis meses de cicatrização.

Em uma revisão sistemática recente sobre o potencial regenerativo da L-PRF⁴⁴, foi verificado que este concentrado pode ter um efeito positivo na regeneração óssea e na osseointegração. Porém, a evidência científica ainda não é forte para confirmar este efeito. Assim, o nosso objetivo foi realizar um estudo clínico randomizado, controlado, para avaliar o potencial da L-PRF na regeneração óssea quando usada em combinação com Bio-Oss® (Bio-Oss, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Suíça) na região posterior de maxila após procedimentos cirúrgicos de elevação da membrana do seio maxilar. Como a redução do tempo de incorporação do biomaterial traz benefício do ponto de vista clínico para os pacientes que necessitam de levantamento de seio maxilar para instalação de implantes osseointegráveis, nos propusemos a avaliar o efeito adicional da L-PRF em um período precoce e outro tardio de cicatrização.

5 CONCLUSÃO

Dentro dos limites deste estudo, pode-se concluir que:

- A L-PRF acelerou a neoformação óssea quando utilizada em associação com osso bovino desproteinizado no procedimento de elevação do seio maxilar.
- O uso da L-PRF combinada ao bovino desproteinizado resultou em redução significativa do volume ósseo após o período de 8 meses de reparo.
- A estabilidade primária dos implantes não foi afetada de forma significativa pela utilização da L-PRF.
- O uso da L-PRF em combinação com osso bovino desproteinizado pode ser uma alternativa viável para redução do tempo necessário para reabilitação com implantes na região posterior de maxilas atroficas.

REFERÊNCIAS

1. Cawood JI, Howell RA. A classification of the edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988; 17(4): 232–6.
2. Monje A, Monje F, Hernandez-Alfaro F, Gonzalez-Garcia R, Suarez-Lopez del Amo F, Galindo-Moreno P et al. Horizontal bone augmentation using autogenous block grafts and particulate xenograft in the severe atrophic maxillary anterior ridges: a cone-beam computerized tomography case series. *J Oral Implantol* 2015; 41: 366–71.
3. Schwarz F, Ferrari D, Balic E, Buser D, Becker J, Sager M. Lateral ridge augmentation using equine- and bovine- derived cancellous bone blocks: a feasibility study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2010; 21(9): 904–12.
4. von Arx T, Buser D. Horizontal ridge augmentation using autogenous block grafts and the guided bone regeneration technique with collagen membranes: a clinical study with 42 patients. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17(4): 359–66.
5. 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.
6. Ridell A, Gröndahl K, Sennerby L. Placement of Brånemark implants in the maxillary tube region: anatomical considerations, surgical technique and long term results. *Clin Oral Implants Res*. 2009; 20: 94-8.
7. Breine U, Brånemark PI. Reconstruction of alveolar jaw bone. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1980;14: 14-23.
8. Boyne PJ, Lames RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg*. 1980; (8)38: 613-6.
9. Tatum H. Maxillary and sinus implant reconstruction. *Dent Clin North Am*. 1986; 30(6): 207-29.
10. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J*. 2001; 10(Suppl 2): S96-S101.
11. Almasri M, Altalibi M. Efficacy of reconstruction of alveolar bone using alloplastic hydroxyapatite tricalcium phosphate graft under biodegradable chambers. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 49(6): 469-73.
12. Frenken JW, Bouwman WF, Bravenboer N, Zijdeveld SA, Schulten EA, ten Bruggenkate CM. The use of Straumann Bone Ceramic in a maxillary sinus floor elevation procedure: a clinical, radiological, histological and histomorphometric evaluation with a 6-month healing period. *Clin Oral Implants Res*. 2010; 21(2): 201-8.

13. Kolerman R, Tal H, Moses O. Histomorphometric analysis of newly formed bone after maxillary sinus floor augmentation using ground cortical bone allograft and internal collagen membrane. *J Periodontol.* 2008; 79(11): 2104-11.
14. 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.
15. Jodia K, Sadhwani BS, Parmar BS, Anchlia S, Sadhwani SB. Sinus elevation with an alloplastic material and simultaneous implant placement: a 1-stage procedure in severely atrophic maxillae. *J Maxillofac Oral Surg.* 2014; 13(3): 271-80.
16. Al-Nawas B, Schiegnitz E. Augmentation procedures using bone substitute materials or autogenous bone - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Oral Implantol.* 2014; 7(2): 219-34.
17. Clark RA. Fibrin and wound healing. *Ann. N.Y. Acad Sci.* 2001; 936: 355-67.
18. Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg* 2002; 18(1): 27–33.
19. Jakse N, Tangl S, Gilli R, Berghold A, Lorenzoni M, Eskici A et al. Influence of PRP on autogenous sinus grafts. An experimental study on sheep. *Clin Oral Implants Res.* 2003; 14(5): 578-83.
20. Schaaf H, Streckbein P, Lendeckel S, Heidinger K, Görtz B, Bein G, Boedeker RH et al. Topical use of platelet-rich plasma to influence bone volume in maxillary augmentation: a prospective randomized trial. *Vox Sang.* 2008; 94(1): 64-9.
21. Schaaf H, Streckbein P, Lendeckel S, Heidinger KS, Rehmann P, Boedeker RH, et al. Sinus lift augmentation using autogenous bone grafts and platelet-rich plasma: radiographic results. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 106(5): 673-8.
22. Schlegel KA, Zimmermann R, Thorwarth M, Neukam FW, Klongnoi B, Nkenke E et al. Sinus floor elevation using autogenous bone or bone substitute combined with platelet-rich plasma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 104(3): e15-25.
23. 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.
24. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second –generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101(3): e37-44.

25. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101(3): e45-50.
26. Gibble JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion* 1990; 30(8): 741-7.
27. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunit  en parodontologie: le PRF. *Implantodontie.* 2001; 42: 55-62.
28. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M, Schoeffler C, Dohan SL et al. 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.
29. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M, Schoeffler C, Dohan SL, et al. 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 Endod.* 2006;101(3):299-303.
30. 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):58-67.
31. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14(4):529-35.
32. Kumar RV, Shubhashini N. Platelet rich fibrin: a new paradigm in periodontal regeneration. *Cell Tissue Bank.* 2013;14(3):453-63.
33. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):E45-50.
34. Bielecki T, Cieslik-Bielecka A, Zelawski M, Mikusek W. A side-effect induced by the combination of a demineralized freeze-dried bone allograft and leucocyte and platelet-rich plasma during treatment for large bone cysts: a 4-year follow-up clinical study. *Transfus Apher Sci.* 2012;47(2):133-8.
35. Tatullo M, Marrelli M, Cassetta M, Pacifici A, Stefanelli LV, Scacco S, et al. 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.
36. Kim ES, Park EJ, Choung PH. Platelet concentration and its effect on bone formation in calvarial defects: an experimental study in rabbits. *J Prosthet Dent.* 2001;86(4):428-33.
37. 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.

38. 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(2):2-12.
39. Kim BJ, Kwon TK, Baek HS, Hwang DS, Kim CH, Chung IK, et al. A comparative study of the effectiveness of sinus bone grafting with recombinant human bone morphogenetic protein 2-coated tricalcium phosphate and platelet-rich fibrin-mixed tricalcium phosphate in rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(5):583-92.
40. 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.
41. Thorn JJ, Sorensen H, Weis-Fogh U, Andersen M. Autologous fibrin glue with growth factors in reconstructive maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(1):95-100.
42. Bölükbaşı N, Yeniyol S, Tekkesin MS, Altunatmaz K. The use of platelet-rich fibrin in combination with biphasic calcium phosphate in the treatment of bone defects: a Histologic and Histomorphometric Study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2013;75:15-21.
43. 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.
44. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, et al. 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):225–234.
45. Chang IC, Tsai CH, Chang YC. Platelet-rich fibrin modulates the expression of extracellular signal-regulated protein kinase and osteoprotegerin in human osteoblasts. *J Biomedical Materials Res Part A.* 2010;95(1):327–32.
46. De Pascale MR, Sommese L, Casamassimi A, Napoli C. Platelet derivatives in regenerative medicine: an update. *Transfus Med Rev.* 2015;29(1):52–61.
47. Jeong SM, Lee CU, Son JS, Oh JH, Fang Y, Choi BH. Simultaneous sinus lift and implantation using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *J Craniomaxillofac Sur.* 2014;42(6):990–4.
48. Oliveira MR, de C Silva A, Ferreira S, Avelino CC, Garcia IR Jr, Mariano RC. Influence of the association between platelet- rich fibrin and bovine bone on bone regeneration. A histomorphometric study in the calvaria of rats. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(5):649–55.
49. 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.

50. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced Platelet-Rich Fibrin (A-PRF) – a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol*. 2014;40(6):679-89.
51. Troedhan A, Schlichting I, Kurrek A, Wainwright M. Primary implant stability in augmented sinuslift-sites after completed bone regeneration: a randomized controlled clinical study comparing four subantrally inserted biomaterials. *Sci Rep*. 2014;30(4):5877.
52. Harris D, Horner K, Gröndahl K, Jacobs R, Helmrot E, Benic GI, et al. E.A.O. guidelines for the use of diagnostic imaging in implant dentistry 2011. A consensus workshop organized by the European Association for Osseointegration at the Medical University of Warsaw. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(11):1243-53.