

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 24/03/2022



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



**Carolina Mendonça de Almeida Malzoni**

**Utilização da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) em procedimentos cirúrgicos de elevação do assoalho do seio maxilar**

**Araraquara**

**2020**



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



**Carolina Mendonça de Almeida Malzoni**

**Utilização da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) em procedimentos cirúrgicos de elevação do assoalho do seio maxilar**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Mestre em Odontologia, na área de Periodontia.

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela Leal Zandim-Barcelos**  
**Co-orientador: Elcio Marcantonio Junior**

**Araraquara**

**2020**

Malzoni, Carolina Mendonça de Almeida

Utilização da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) em procedimentos cirúrgicos de elevação do assoalho do seio maxilar / Carolina Mendonça de Almeida Malzoni.--

Araraquara: [s.n.], 2020

79 f.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Leal Zandim-Barcelos

Coorientador: Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior

1. Seio maxilar
  2. Fibrina rica em plaquetas
  3. Materiais biocompatíveis
- I. Título

Carolina Mendonça de Almeida Malzoni

**Utilização da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) em procedimentos cirúrgicos de elevação do assoalho do seio maxilar**

**Comissão julgadora**

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Odontologia**

Presidente e orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela Leal Zandim-Barcelos

2º Examinador: Prof. Dr. Eduardo Hochuli Vieira

3º Examinador: Prof. Dr. Michel Reis Messoria

Araraquara, 24 de março de 2020.

## **DADOS CURRICULARES**

**Carolina Mendonça de Almeida Malzoni**

**NASCIMENTO:** 31 de julho de 1992 – São Paulo/SP

**FILIAÇÃO:** Vicente Malzoni Netto e Renata Mendonça de Almeida Malzoni

**2011-2015:** Graduação em Odontologia  
Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – FORP/USP

**2014-2014:** Aperfeiçoamento em Cirurgia Buco-Maxilo-Facial.  
Associação Paulista de Cirurgiões-Dentistas da Região de Ribeirão Preto (APCD/RP)

**2015-2015:** Aperfeiçoamento em Implantodontia.  
Fundação Araraquarense de Ensino e Pesquisa em Odontologia (FAEPO)

**2015-2015:** Aperfeiçoamento em Periodontia com ênfase em regeneração e estética gengival.  
Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas da Região de Ribeirão Preto (APCD/RP)

**2015-2015:** Aperfeiçoamento em Cirurgia Bucal.  
Fundação Araraquarense de Ensino e Pesquisa em Odontologia (FAEPO)

**2016/2018:** Especialização em Implantodontia.  
Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr/UNESP

**2017/2017:** Aperfeiçoamento em Plástica Periodontal e Peri-implantar.  
Marcantonio Educação Continuada, MARCANTONIO EDUC.

**2018/2020:** Mestrado em andamento em Periodontia.  
Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr/UNESP.

**2019/2019:** Aperfeiçoamento em Agregados Plaquetários (PRF) e Venopunção.  
Marcantonio Educação Continuada, MARCANTONIO EDUC.

Dedico este trabalho à Deus e à minha família (Vicente Malzoni Netto, Renata Mendonça de Almeida Malzoni, Marina Mendonça de Almeida Malzoni, Rodrigo Mendonça de Almeida Malzoni, Anelice Helena Scabello Malzoni e Ana Maria Lia Mendonça de Almeida), sem os quais nada seria possível.

*In memoriam* de Nuncio Malzoni Netto, Ruth Faria de Carvalho Malzoni e Manoel Chrysostomo Mendonça de Almeida.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Vicente Malzoni Netto e Renata Mendonça de Almeida Malzoni por não medirem esforços para auxiliar em minha formação. Agradeço por todo incentivo, ensinamentos, apoio, amor e confiança para que eu pudesse me tornar o que sou.

Aos meus irmãos, Rodrigo Mendonça de Almeida Malzoni e Marina Mendonça de Almeida Malzoni por me incentivarem a todo momento. À Marina também por ser minha confidente e auxiliar nos momentos mais difíceis tanto pessoais quanto da jornada acadêmica.

À Maristela Gonçalves, Marcelo Gonçalves e Julia Gonçalves por me proporcionarem todo suporte necessário para que minha trajetória na Pós-graduação fosse o mais confortável possível. Muito obrigada

Ao Victor Gonçalves, pelo incentivo à minha dedicação acadêmica e por toda paciência e auxílio na execução deste trabalho. Além disso, por todo apoio emocional, por ser meu alicerce durante estes anos.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela Leal Zandim-Barcelos, pela paciência, compreensão e ensinamentos durante a execução deste trabalho e também pelo incentivo e auxílio na apresentação de trabalhos, assim como em procedimentos clínicos. Obrigada pela confiança e oportunidade.

Ao Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior, pelo incentivo ao meu ingresso à Pós-graduação, por conduzir meus passos até a Professora Daniela e por me oferecer oportunidades ao longo destes anos. Obrigada pelo conhecimento compartilhado, pela confiança em meu trabalho e pelo auxílio na execução desta pesquisa.

A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Roberta Okamoto, que colaborou com a execução deste trabalho. Obrigada por toda paciência, disponibilidade e confiança.

Ao Dr. Elton Carlos Pichotano por contribuir diretamente com a execução desta tese.

Ao Prof. Dr. Lélis Gustavo Nícoli, que confiou em meu trabalho e contribuiu com a execução deste estudo. Muito obrigada pelo auxílio e incentivo durante estes anos.

Aos colegas de Pós-graduação, pela amizade, convívio e conhecimento compartilhado.

Às funcionárias da disciplina de Periodontia e Pós-graduação: Suleima, Isabela e Cláudia pelos ensinamentos, auxílios, amizade e atenção.



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 Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elaine Maria Sgavioli e do Vice-Diretor Prof. Dr. Edson Alves de Campos, pelas condições oferecidas para 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 CAPES: o presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

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

Malzoni CMA. Utilização da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) em procedimentos cirúrgicos de elevação do assoalho do seio maxilar [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2020.

## RESUMO

A fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) é um derivado plaquetário autógeno capaz de liberar citocinas e fatores de crescimento favoráveis ao reparo tecidual. Por esta razão a L-PRF vem sendo utilizada em diversos procedimentos odontológicos. Uma das aplicabilidades clínicas da L-PRF é em procedimentos de levantamento do seio maxilar, uma técnica já consagrada na odontologia que permite a colocação de implantes dentários em região posterior de maxilas atroficas. Para avaliar a efetividade do uso da L-PRF, dois estudos clínicos independentes foram realizados utilizando a L-PRF em seios maxilares. Um deles teve o propósito de avaliar a influência da L-PRF na regeneração óssea quando associada ao osso mineral bovino desproteínizado (OBD) em procedimentos de elevação do assoalho do seio maxilar, e o outro teve o propósito de avaliar a efetividade da L-PRF no reparo de membranas de Schneider acidentalmente perfuradas durante o procedimento de levantamento do seio maxilar. Para isso, o primeiro trabalho foi um estudo clínico randomizado controlado envolvendo 19 pacientes com edentulismo na região posterior de maxila. De forma aleatória, 24 seios maxilares destes 19 pacientes foram distribuídos entre os grupos teste e controle. O grupo teste abordou 12 seios maxilares que foram enxertados com OBD associado à L-PRF, já o grupo controle abordou outros 12 seios maxilares enxertados apenas com OBD. Após 8 meses de reparo, uma biópsia foi obtida por meio de broca trefina no mesmo eixo de inserção dos implantes. As biópsias foram processadas para análise histomorfométrica e imuno-histoquímica. Uma maior imuno-marcação para VEGF e OPN e uma menor marcação para OCN foram detectadas no grupo teste em relação ao grupo controle. Os valores obtidos para RUNX-2 foram próximos entre os grupos. Em relação à histomorfometria, foi possível observar que a associação da L-PRF ao OBD resultou em maior neoformação óssea no seio maxilar, sem apresentar diferenças estatísticas em relação à quantidade de tecido mole e enxerto ósseo residual. O segundo estudo trata-se de uma série de casos envolvendo 9 pacientes que apresentaram grandes perfurações das membranas de Schneider durante a execução do levantamento do seio maxilar. Membranas de L-PRF foram interpostas sobre as perfurações e enxertos de OBD puderam ser realizados no mesmo ato operatório. Após 8 meses de reparo, 13 implantes foram instalados nos seios maxilares enxertados, obtendo-se estabilidades primárias satisfatórias. O reparo das membranas e a taxa de sucesso dos implantes dentários foram avaliados após 3-5 anos de acompanhamento por análises clínicas e radiográficas. Baseado nos resultados destes estudos, pode-se concluir que a utilização da L-PRF em procedimentos de elevação do seio maxilar é extremamente benéfica, tanto no tratamento de perfurações da membrana de Schneider, eliminando a necessidade de interromper o procedimento cirúrgico, quanto na neoformação óssea na cavidade do seio maxilar, proporcionando resultados mais significativos do que quando o osso bovino é utilizado isoladamente em um período de reparo de 8 meses.

**Palavras chave:** Seio maxilar. Fibrina rica em plaquetas. Materiais biocompatíveis.

Malzoni CMA. Association of Leukocyte and platelet – rich fibrin in maxillary sinus floor surgical procedures [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2020.

## **ABSTRACT**

Platelet and leukocyte-rich fibrin (L-PRF) is an autogenous platelet derivative capable of releasing cytokines and growth factors favorable to tissue repair. For this reason, L-PRF has been used in several dental procedures. One of the clinical applicabilities of L-PRF is in maxillary sinus lifting procedures, a technique already established in dentistry that allows the placement of dental implants in the posterior region of atrophic jaws. To assess the effectiveness of using L-PRF, two independent clinical studies were conducted using L-PRF in maxillary sinuses. One of them had the purpose of evaluating the influence of L-PRF in bone regeneration when associated with deproteinized bovine mineral bone (DBB) in maxillary sinus floor elevation procedures, and the other had the purpose of evaluating the effectiveness of L-PRF in the repair of Schneider membranes accidentally perforated during the maxillary sinus lifting procedure. For this, the first study was a randomized controlled clinical study involving 19 patients with edentulism in the posterior region of the maxilla. At random, 24 maxillary sinuses of these 19 patients were distributed between the test and control groups. The test group involved 12 maxillary sinuses that were grafted with DBB associated with L-PRF, whereas the control group addressed 12 other maxillary sinuses grafted only with DBB. After 8 months of repair, a biopsy was obtained using a drill bit on the same axis of insertion of the implants. The biopsies were processed for histomorphometric and immunohistochemical analysis. A greater immunostaining for VEGF and OPN and a lower staining for OCN were detected in the test group compared to the control group. The values obtained for RUNX-2 were close between the groups. Regarding histomorphometry, it was possible to observe that the association of L-PRF with DBB resulted in greater bone neoformation in the maxillary sinus, without showing statistical differences in relation to the amount of soft tissue and residual bone graft. The second study deals with a series of cases involving 9 patients who had large perforations of Schneiderian membranes during the execution of the maxillary sinus surgery. L-PRF membranes were interposed over the perforations and DBB grafts could be performed in the same surgery. After 8 months of repair, 13 implants were installed in the grafted maxillary sinuses, obtaining satisfactory primary stability. Membrane repair and dental implant success rate were assessed after 3-5 years of follow-up by clinical and radiographic analyzes. Based on the results of these studies, it can be concluded that the use of L-PRF in maxillary sinus elevation procedures is extremely beneficial, both in the treatment of Schneiderian membrane perforations, eliminating the need to interrupt the surgical procedure, as well as in neoformation. bone in the maxillary sinus cavity, providing more significant results than when bovine bone is used alone in a repair period of 8 months.

**Keywords:** Maxillary sinus. Platelet-rich fibrin. Biocompatible materials

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 PROPOSIÇÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>3 PUBLICAÇÕES .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1 Publicação 1 .....</b>	<b>19</b>
<b>3.2 Publicação 2 .....</b>	<b>43</b>
<b>4 CONCLUSÃO .....</b>	<b>62</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>63</b>
<b>APÊNDICE A – MATERIAL E MÉTODO .....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO A – CARTA DE ACEITE DO CEP .....</b>	<b>77</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Para a instalação de implantes dentários, um remanescente ósseo adequado é necessário. Porém, esta condição nem sempre é encontrada, principalmente na região posterior de maxila, onde a pneumatização do seio maxilar atrelada a progressiva reabsorção óssea alveolar após exodontia, acarretam em insuficiência óssea para instalação de implantes<sup>1,2</sup>. Para tornar possível a reabilitação oral implanto-suportada nesta região, foi desenvolvida em 1986 por Tatum a técnica da janela lateral para acessar a cavidade do seio maxilar e possibilitar a elevação do seu assoalho<sup>3</sup>. A complicação mais comum durante a execução deste procedimento é a perfuração da membrana de Schneider, uma membrana mucoperiosteal de espessura fina (entre 0,3 a 0,8 mm)<sup>4</sup> que recobre toda a extensão da cavidade do seio maxilar<sup>5</sup>. A camada epitelial da membrana é constituída por epitélio pseudoestratificado colunar ciliado, responsável por fornecer ao seio maxilar numerosas células caliciformes que produzem muco<sup>6</sup>. Esse muco, além de conter lisozima (antibacteriano), retém bactérias e detritos que posteriormente serão transportados pelos cílios celulares em direção ao ostium<sup>7</sup>, garantindo a drenagem do seio maxilar. A fisiologia entre o seio maxilar e a cavidade nasal deve ser mantida para garantir condições de saúde. Qualquer fator que prejudique a produção de muco, a função ou permeabilidade ciliar pode aumentar o risco de sinusite.

Devido ao alto potencial osteogênico da membrana de Schneider<sup>4-6,8</sup> 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 sem a associação de enxertos ósseos<sup>8-10</sup>. No entanto, outros estudos afirmam que quando nenhum biomaterial é utilizado na elevação do assoalho do seio maxilar, o ganho ósseo é limitado e o ápice do implante fica envolto por um tecido conjuntivo não osseointegrado<sup>11-13</sup>. Por esta razão, quando se deseja grande formação óssea, a cavidade do seio maxilar tradicionalmente é preenchida com enxertos ósseos particulados<sup>14</sup>. Nestas situações, perfurações da membrana de Schneider tornam-se ainda mais preocupantes pelo risco de penetração bacteriana, invasão de muco no enxerto ósseo e até obstrução do ostium devido ao extravazamento do enxerto no local da perfuração, comprometendo a drenagem fisiológica do seio maxilar<sup>15,16</sup>.

Estudos têm mostrado que perfurações da membrana do seio maxilar podem ser solucionadas pela interposição de membranas de colágeno sem interferir na formação óssea ou sucesso do implante<sup>17-19</sup>, contudo, esta técnica só apresenta sucesso em perfurações de até 1 cm<sup>20</sup>. O uso de membranas de colágeno em perfurações consideradas grandes (> 1,5 cm) permanece sendo arriscado, sendo a interrupção do procedimento a conduta mais adequada<sup>21</sup>. Entretanto, membranas de fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) quando associadas a grandes perfurações da membrana de Schneider têm demonstrado resultados clínicos satisfatórios, sendo uma alternativa de tratamento, permitindo a continuidade do procedimento cirúrgico e realização do enxerto ósseo com segurança na região<sup>17</sup>.

A L-PRF foi desenvolvida na França por Choukroun e é obtida pela centrifugação do sangue colhido do paciente, sem a adição de anticoagulantes, o que a torna um material totalmente autógeno<sup>22</sup>. A L-PRF se apresenta como uma membrana gelatinosa constituída de uma concentração de fatores de crescimento e citocinas favoráveis à cicatrização e imunidade<sup>23,25</sup>. A L-PRF influencia diretamente nos fenômenos e complicações de remodelação dos tecidos, melhorando os resultados e diminuindo os riscos de problemas infecciosos e hemorrágicos<sup>24</sup>. Esta propriedade só é possível devido à polimerização natural e lenta da rede de fibrina durante a centrifugação, o que permite uma alta porcentagem de ligações equilaterais, que promovem o estabelecimento de uma estrutura flexível, com múltiplas fibras, tornando-a capaz de transplantar e suportar a ativação e migração de citocinas<sup>26,27</sup>.

A L-PRF é considerada um derivado plaquetário de segunda geração. Os derivados plaquetários já eram utilizados anteriormente, contudo eram manipulados apenas para garantir hemostasia em procedimentos cirúrgicos<sup>23</sup>. Quando a primeira geração de derivados plaquetários, o plasma rico em plaquetas – PRP<sup>28</sup>, foi desenvolvido, observou-se neste a possibilidade de ser uma fonte de citocinas, o que contribuiu para continuidade das pesquisas e desenvolvimento de um novo protocolo de centrifugação, o qual originou a L-PRF<sup>22</sup>. A estrutura do PRP se diferencia da L-PRF principalmente devido à adição de trombina bovina e cloridrato de cálcio para obtenção do PRP. Este acréscimo influencia as propriedades mecânicas e biológicas da matriz final. Devido ao processo de coagulação não ocorrer por ativação da cascata fisiológica de coagulação, mas sim pela adição de trombina bovina, não há ligações cruzadas na estrutura do PRP, o que o torna um biomaterial mais friável. Além disso,

como a coagulação que ocorre para obtenção do PRP é rápida, não há muitas citocinas incorporadas à estrutura do concentrado plaquetário, logo a liberação destas no sítio cirúrgico ocorre de maneira rápida<sup>23,29,30</sup>, diferente da L-PRF. Dohan et al.<sup>31</sup> em um estudo in vitro buscaram comparar os padrões de liberação de algumas proteínas entre membranas de L-PRF e PRP. Os resultados permitiram observar que a liberação do fator de transformação do crescimento beta - 1 (TGF $\beta$ -1), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF-AB), trombospondina 1 (TSP-1) e fibronectina pela L-PRF foi mais lenta com duração de pelo menos 7 dias. Mesmo quando a liberação pela L-PRF já era alta nas primeiras 24 horas, ela permanecia em grandes quantidades continuamente durante os 7 dias de experimento. Já no PRP, as proteínas foram liberadas principalmente nas primeiras 4 horas, e mesmo nas situações em que esta liberação continuava até os 7 dias, a liberação era menos intensa do que a observada na L-PRF.

A aplicação clínica da L-PRF na odontologia é diversa, estudos têm mostrado resultados favoráveis quando utilizada para recobrimento radicular, reparo de membranas sinusais, regeneração óssea, hemostasia, tratamento de defeitos periodontais e até tratamento de regiões com necrose dos maxilares<sup>32-34</sup>. Contudo, de acordo com Pjetursson e Lang<sup>35</sup>, o maior sucesso da L-PRF é quando utilizada para tratamento de perfurações da membrana de Schneider durante procedimentos de levantamento do seio maxilar.

Elif Oncu et al.<sup>33</sup> com o intuito de avaliar a efetividade das membranas de L-PRF no reparo de membranas de Schneider, compararam por meio de análises histológicas e radiográficas a neoformação óssea de 20 seios maxilares enxertados com osso heterógeno, sendo que 10 destes seios tiveram a membrana sinusal acidentalmente perfurada e reparada com membranas de L-PRF. Os resultados deste estudo puderam confirmar a capacidade da L-PRF em ser utilizadas para reparo das membranas de Schneider, uma vez que não houve diferença estatística em relação à neoformação óssea entre seios maxilares que sofreram ou não perfuração da membrana sinusal.

Da mesma maneira que membranas de L-PRF possuem efeito benéfico no reparo de tecido mole, também parecem exercer efeito favorável no tecido ósseo, uma vez que são consideradas fontes de células mesenquimais e fatores de crescimento que contribuem com a neoformação óssea<sup>36</sup>. Os fatores de crescimento são proteínas

bioativas que controlam o processo de reparo tecidual. O seu mecanismo de ação se dá pela ligação destas proteínas a 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 extracelular<sup>30,38-40</sup>. A atuação controlada e temporária das citocinas e fatores de crescimento são cruciais após intervenções cirúrgicas e no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos<sup>38,40</sup>.

A associação da L-PRF ao enxerto ósseo parece potencializar as características do enxerto ao induzir neoformação óssea. Em relação aos enxertos ósseos utilizados no seio maxilar, o osso bovino desproteinizado (OBD) tem sido frequentemente utilizado como único material para enxerto na região, já que possui resultados estatisticamente semelhantes aos de quando são usados em associação ao enxerto autógeno<sup>41</sup>, com a vantagem de eliminar a necessidade de um segundo leito cirúrgico, diminuindo a morbidade pós-operatória<sup>42</sup>. O OBD tem mostrado ainda sucesso clínico, histológico e longevidade do enxerto, que pode ser explicada pela característica de reabsorção bastante lenta deste biomaterial<sup>41,43,44</sup>. No entanto, o OBD também apresenta desvantagens como alto custo, longo período de reparo<sup>45</sup> e ausência de propriedades osteoindutoras<sup>42</sup>. Por esta razão a utilização da L-PRF no reparo ósseo vem sendo estudada em associação ou não à enxertos ósseos.

Os estudos iniciais em animais foram realizados para avaliar o efeito da L-PRF em defeitos de calvária e defeitos ao redor de implantes<sup>46,47</sup>. Os resultados demonstraram que a L-PRF foi satisfatória para a regeneração tecidual e ainda acelerou a neoformação óssea. Apesar dos resultados destes estudos serem favoráveis, Dohan et al.<sup>48</sup> chamaram atenção para a obtenção da amostra sanguínea em estudos em animais, salientando que coelhos e camundongos são animais pequenos, com veias e artérias pequenas<sup>48,49</sup>, sendo na maioria das vezes impossível obter uma coleta sanguínea homogênea, rápida e com volume significativo em um tubo adequado para obtenção da L-PRF. Dohan et al.<sup>48</sup> ainda reforçaram que a L-PRF de Choukroun foi desenvolvida para uso em humanos e requer uma coleta sanguínea com um mínimo de pressão, volume e velocidade para ser adaptada a outras espécies.

A primeira associação da L-PRF como material de enxerto na cavidade do seio maxilar em humanos foi publicada por Choukroun et al.<sup>50</sup>. Os pacientes do grupo teste



tiveram o seio maxilar enxertado com osso alógeno em associação com L-PRF, já os do grupo controle, tiveram como material de enxerto apenas o osso alógeno. Devido à capacidade da L-PRF em acelerar a formação óssea, os pacientes do grupo teste tiveram os seios maxilares reabertos para obtenção de biópsia e instalação de implantes após 4 meses e o grupo controle, somente após 8 meses. A análise histológica não encontrou diferença significativa entre a neoformação óssea dos dois grupos, indicando que o uso de L-PRF permitiu diminuir o período de reparo para instalação de implantes, utilizando menor quantidade de enxerto ósseo, sem comprometer a quantidade de osso neoformado.

Com o intuito de avaliar a influência da L-PRF na neoformação óssea do seio maxilar, outros estudos também foram realizados. Zhang et al.<sup>51</sup> compararam seios maxilares enxertados apenas com OBD com o de seios maxilares enxertados com a associação entre L-PRF e OBD. Apesar da porcentagem de neoformação óssea ter sido superior no grupo que utilizou L-PRF, esta diferença não foi considerada estatística. Resultados semelhantes também foram encontrados por Nizam et al.<sup>52</sup> em um estudo de boca dividida, em que pacientes com necessidade de levantamento bilateral de seio maxilar foram avaliados, de forma que o grupo controle teve os seios maxilares enxertados apenas com OBD e o grupo teste, OBD associado à L-PRF. Neste estudo, nenhum benefício adicional na regeneração óssea foi observado com a utilização da L-PRF. Contudo, outros estudos recentes como o de Pichotano et al.<sup>53</sup> apresentaram resultados significativamente favoráveis para a neoformação óssea quando a L-PRF é utilizada. Neste estudo de boca dividida, 24 seios maxilares de 12 pacientes foram alocados aleatoriamente para os grupos teste e controle. No grupo controle, os seios maxilares foram preenchidos apenas com osso bovino e no grupo teste, com osso bovino associado à L-PRF. Após 4 meses, biópsias foram obtidas do grupo teste e implantes instalados. Já no controle, foi aguardado 8 meses para obtenção de biópsias e instalação dos implantes. Em relação às análises histomorfométricas, o grupo teste apresentou porcentagem de neoformação óssea significativamente maior do que o grupo controle com 8 meses, indicando que a L-PRF associada ao osso bovino no seio maxilar permitiu a instalação precoce de implantes e ainda contribuiu com a neoformação óssea da região.

Liu et al.<sup>54</sup>, em uma meta-análise sobre os efeitos da L-PRF como material de enxerto no seio maxilar, concluíram que embora a adição de L-PRF aos substitutos

ósseos possa ajudar a reduzir o tempo de reparo, seu uso como material adjunto parece não melhorar realmente o aumento ósseo em seios maxilares. No entanto, o estudo afirma que as técnicas para obtenção da L-PRF foram diferentes nos estudos incluídos, o que pode contribuir com um grande viés. Assim, uma conclusão definitiva, com forte evidência, sobre os efeitos da L-PRF em procedimentos regenerativos no seio maxilar ainda não pode ser feita, sendo necessário outros estudos a longo prazo incluindo a mesma versão da L-PRF. Resultados de outras revisões sistemáticas e meta-análises sobre o efeito da L-PRF na neoformação óssea em seio maxilares também permanecem inconclusivos<sup>32,55</sup>. Pesquisas apontam limitações dos estudos e heterogeneidade da metodologia das pesquisas, que influenciam diretamente no poder estatístico das revisões sistemáticas. O número de membranas de L-PRF utilizadas varia enormemente entre os estudos, assim como a quantidade de sangue coletado, o tipo de centrífuga utilizada e a força de centrifugação atribuída. Protocolos mais padronizados ainda são necessários para melhor comparar e padronizar os resultados.

Portanto, o efeito da utilização da L-PRF em procedimentos de elevação do assoalho do seio maxilar permanece questionável. Assim, dois estudos clínicos foram delineados para avaliar a efetividade da L-PRF nestes procedimentos. O primeiro refere-se a um estudo controlado randomizado com o intuito de avaliar a influência da L-PRF na neoformação óssea quando associada ao OBD em procedimentos de levantamento do seio maxilar, já o segundo estudo refere-se a uma série de casos clínicos em que membranas de L-PRF foram utilizadas para tratamento de grandes perfurações de membranas de Schneider que ocorreram acidentalmente durante procedimentos de levantamento de seio maxilar.

#### **4 CONCLUSÃO**

Baseado nos resultados obtidos, pode-se concluir que a utilização da L-PRF em procedimentos de levantamento do assoalho do seio maxilar é benéfica e versátil. A associação da L-PRF ao osso mineral bovino desproteínizado para enxerto no seio maxilar resultou em maior expressão de VEGF, caracterizando uma maior angiogênese, e maior neoformação óssea após um período de 8 meses de reparo. Já quando utilizada para tratamento de grandes perfurações da membrana de Schneider, a L-PRF permitiu a continuidade do procedimento cirúrgico, mantendo o confinamento do enxerto ósseo, não interferindo na osseointegração dos implantes posteriormente instalados e sem apresentar sinais infecciosos no seio maxilar em um período de acompanhamento de 3 a 5 anos.

## REFERÊNCIAS\*

1. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg.* 1980; 38(8): 613-6
2. 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
3. Tatum H Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am.* 1986; 30(2): 207-29.
4. Morgensen C, Tos M. Quantitative histology of the maxillary sinus. *Rhinology.* 1977; 15(3): 129-40
5. Scharf KE, Lawson W, Shapiro JM, Gannon PJ. Pressure measurement in the normal and occluded rabbit maxillary sinus. *Laryngoscope.* 1995; 105: 570-4.
6. Watzek G, Bernhart T, Ulm C. Complications of sinus perforations and their management in endodontics. *Dent Clin North Am.* 1997; 41(3): 563-83.
7. Santana V: Anatomia de la Cabeza para Odontólogos. 4ª edición 2007, Editorial Médica Panamericana. Capítulo 2, pag. 75
8. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg.* 1980; 38(8): 613-6
9. Tatum H Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am.* 1986; 30(2): 207-29.
10. 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 and Maxillofac Surg.* 1984; 42(8): 497-505
11. Palma VC, Magro-Filho O, de Oliveria JA, Lundgren S, Salata LA, Sennerby L. Bone reformation and implant integration following maxillary sinus membrane elevation: an experimental study in primates. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2006; 8(1): 11-24.
12. 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; 84:138–45

---

\* 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>

13. 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.
14. 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): e1-5
15. Pikos MA. Maxillary sinus membrane repair: update on technique for large and complete perforations. *Implant Dent.* 2008; 17(1): 24-31
16. Misch CE. The maxillary sinus lift and sinus graft surgery. In: Misch CE, ed. *Contemporary Implant Dentistry.* Chicago, IL: Mosby;1999: 469-495
17. Pinto GDDS, Pigossi SC, Pessoa T, Nícoli LG, Araújo RFSB, Marcantonio C, et al. Successful use of leukocyte platelet-rich fibrin in the healing of sinus membrane perforation: a case report. *Implant Dent.* 2018; 27(3): 375-80
18. de Almeida Ferreira CE, Martinelli CB, Novaes AB, Pignaton TB, Guignone CC, de Almeida ALG, et al. Effect of maxillary sinus membrane perforation on implant survival rate: A retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2017; 32(2): 401-7
19. Al-Dajani M. Incidence, risk factors, and complications of Schneiderian membrane perforation in sinus lift surgery: A meta-analysis. *Implant Dent.* 2016; 25(3): 409–15.
20. Hernandez-Alfaro F, Torradeflot MM, Marti C. Prevalence and management of Schneiderian membrane perforations during sinus-lift procedures. *Clin Oral Implants Res.* 2008; 19(1): 91-8.
21. Aricioglu C, Dolanmaz D, Esen A, Isik K, Avunduk MC. Histological evaluation of effectiveness of platelet-rich fibrin on healing of sinus membrane perforations: A preclinical animal study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017; 45(8):1150-7
22. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. An opportunity in perioimplantology: the PRF. *Implantodontie.* 2001; 42: 55-62.
23. 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
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 II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101(3): e45-50

25. 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: 529-35
26. 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 in biotechnology*. 2009; 27(3):158-67.
27. van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001; 936: 426-37.
28. 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(6): 638-46.
29. 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.
30. 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.
31. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbé G, Del Corso M, Inchingolo F et al. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol*. 2012; 13(7): 1145-52.
32. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, et al. 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
33. Öncü E, Kaymaz E. Assessment of the effectiveness of platelet rich fibrin in the treatment of Schneiderian membrane perforation. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017; 19(6): 1009-14
34. Cano-Durán JA, Peña-Cardelles JF, Ortega-Concepción D, Paredes-Rodríguez VM, García-Riart M, López-Quiles J. The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *J Clin Exp Dent*. 2017; 9(8): e1051-9
35. Pjetursson BE, Lang NP. Sinus floor elevation utilizing the transalveolar approach. *Periodontol 2000*. 2014; 66(1): 59-71
36. 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.

37. Clark, R.A. Fibrin and wound healing. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001; 936, 355-67.
38. 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.
39. Tabata Y. Tissue regeneration based on growth factor release. *Tissue engineering*. 2003; 9 Suppl 1: S5-15.
40. 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.
41. Jensen T; Schou S; Stavropoulos A; Terheyden H; Holmstrup P. Maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss or Bio-Oss mixed with autogenous bone as graft in animals: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 41(1):114-20
42. 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.
43. 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
44. Taschieri S, Corbella S, Weinstein R, Di Giancamillo A, Mortellaro C, Del Fabbro M. Maxillary sinus floor elevation using platelet-rich plasma combined with either biphasic calcium phosphate or deproteinized bovine bone. *J Craniofac Surg*. 2016; 27(3): 702-7
45. Pinchasov G, Juodzbaly G. Graft-free sinus augmentation procedure: literature review. *J Oral Maxillofac Res*. 2014; 5: e1.
46. Lee EH, Kim JY, Kweon HY, Jo YY, Min SK, Park YW, Choi JY, Kim SG. A combination graft of low-molecular-weight silk fibroin with Choukroun platelet-rich fibrin for rabbit calvarial defect. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 109(5): e33-8.
47. Jang ES, Park JW, Kweon H, Lee KG, Kang SW, Baek DH, Choi JY, Kim SG. Restoration of peri-implant defects in immediate implant installations by Choukroun platelet-rich fibrin and silk fibroin powder combination graft. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 109(6): 831-6.
48. Dohan Ehrenfest DM, Lemo N, Jimbo R, Sammartino G. Selecting a relevant animal model for testing the in vivo effects of Choukroun's platelet-rich fibrina (PRF): Rabbit tricks and traps. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 110(4):413-6
49. Graham J. Common procedures on rabbits. *The veterinary clinics of North America. Exotic animal practice*. 2006 May; 9(2): 367-88.

50. 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 Endod.* 2006; 101(3): 299-303.
51. 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
52. 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.
53. 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
54. 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 Trails. *Biomed Res. Int.* 2019; 7267062.
55. 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 Oct; 29 Suppl 18:6-19