

# Contribuição do PRF na cirurgia implantar

Irina Lou Chine Preiss

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em  
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 5 de junho de 2020



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Irina Lou Chine Preiss

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em  
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

**Contribuição do PRF na cirurgia implantar**

Trabalho realizado sob a Orientação de João Paulo Alves Fontes Pereira

## Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.



## Declaração do Orientador

Eu, "**João Paulo Alves Fontes Pereira**", com a categoria profissional de "**Monitor clínico**" do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador da Dissertação intitulada "*Contribuição do PRF na cirurgia implantar*", do Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, "**Irina Lou Chine Preiss**", declaro que sou de parecer favorável para que a Dissertação possa ser depositada para análise do Arguente do Júri nomeado para o efeito para Admissão a provas públicas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 05 de junho de 2020

-----

O Orientador



## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo vosso apoio e amor incondicional, e por me darem a oportunidade de exercer a profissão dos meus sonhos. À minha irmã, Marine, e ao meu irmão, Mathieu, que têm sido para mim verdadeiros modelos a seguir.

Gostaria de agradecer à Dra. Emmanuelle Kullig, que tem sido a principal fonte de inspiração para mim neste trabalho, graças a quem pude descobrir o mundo da implantologia com técnicas inovadoras, cuja utilização do PRF.

Gostaria também de agradecer à meu binômio, minha melhor amiga, Constance alias couscous, com quem todas as segundas-feiras de manhã era uma festa. Gostaria de agradecer a todos os meus colegas por todos estes belos momentos passados juntos e que ficarão para sempre gravados na minha memória.

Os meus agradecimentos vão também para todo o pessoal docente do CESPU, por me terem acolhido na sua universidade com um ensino de qualidade e por me terem permitido passar anos de estudos tão belos como enriquecedores.

Por último, gostaria de agradecer ao meu orientador, Dr. João Fontes, pela sua ajuda durante a preparação deste trabalho.



## RESUMO

Contexto: Fibrina rica em plaquetas (PRF) é uma preparação extemporânea, obtida através da centrifugação de sangue, colhido ao próprio paciente. É utilizada como terapêutica coadjuvante em pacientes submetidos a cirurgia com implantes dentários. Este novo biomaterial é constituído por uma matriz de fibrina autóloga, na qual plaquetas, factores de crescimento e leucócitos, ficam retidos, sendo libertados após um período de tempo, podendo servir como uma membrana reabsorvível. Choukroun e seus colaboradores foram os pioneiros no uso do protocolo PRF em cirurgia oral e maxilofacial, para melhorar a cicatrização óssea na terapia com implantes.

Objectivos: Este trabalho pretendeu realizar uma revisão integrativa, demonstrando os efeitos benéficos da utilização do PRF na terapia com implantes e na regeneração tecidual, através de parâmetros clínicos, radiológicos e histológicos.

Methodologia: Uma pesquisa bibliográfica eletrónica foi realizada no banco de dados PUBMED com as seguintes palavras-chave: *Platelet Rich Fibrin, dental implant, biomaterial, wound healing, alveolar ridge preservation, e sinus floor elevation*. A pesquisa tentou identificar todos os estudos relevantes em inglês e incluiu apenas estudos publicados entre 2015 e 2019. A lista de referência de todos os estudos elegíveis foi examinada para estudos adicionais.

Conclusões: O PRF parece acelerar a cicatrização dos tecidos duros e moles, e pode, desse modo, melhorar a estabilidade do implante dentário durante a fase inicial da osteointegração, permitindo a colocação precoce do implante no osso. O PRF parece reduzir as variações dimensionais da crista óssea alveolar em relação à cicatrização natural, mas não se releva mais eficaz quando são testados com outros substitutos ósseos. O PRF pode melhorar o pós-operatório do paciente, através da redução da morbilidade.

Palavras-chave: Fibrina Rica em Plaquetas; implante dentário; biomaterial; cicatrização de feridas; preservação da crista alveolar; elevação do seio maxilar.



## ABSTRACT

*Background:* Platelet rich fibrin (PRF) is an extemporaneous preparation obtained by centrifugation of blood, collected from the patient himself. It is used as an adjunct therapy in patients undergoing dental implant surgery. This new biomaterial consists of an autologous fibrin matrix in which the platelets, growth factors and leukocytes are retained and released after a period of time, which can serve as a resorbable membrane. Choukroun and his associates pioneered the use of the PRF protocol in oral and maxillofacial surgery to improve bone healing in implant therapy.

*Objectives:* The objective of this work will be to perform a integrative review, demonstrating the beneficial effects of PRF administration in implant therapy, for tissue regeneration, through clinical, radiological and histological parameters.

*Methodology:* An electronic bibliographic search was performed in the PUBMED database with the following keywords: *Platelet Rich Fibrin, dental implant, biomaterial, wound healing, alveolar ridge preservation, and sinus floor elevation*. The research tried to identify all relevant studies in English and only studies published between 2015 and 2019. The reference list of all eligible studies was examined for additional studies.

*Conclusion:* PRF appears to accelerate hard and soft tissue healing, and may improve implant stability during the early phase of osteointegration, allowing early implant placement. PRF seems to reduce the dimensional variations of the alveolar ridge in relation to natural healing, but it does not seem to be effective when other bone substitutes are tested. PRF can improve the patient's postoperative period by reducing morbidity.

*Keywords:* Platelet Rich Fibrin; dental implant; biomaterial; wound healing; alveolar ridge preservation; sinus floor elevation.



## ÍNDICE

<i>INTRODUÇÃO</i> .....	<i>1</i>
<i>MATERIAIS E MÉTODOS</i> .....	<i>3</i>
<i>RESULTADOS</i> .....	<i>4</i>
<i>DISCUSSÃO</i> :.....	<i>23</i>
<i>CONCLUSÕES</i> .....	<i>31</i>
<i>REFERÊNCIAS</i> .....	<i>33</i>



## TABELA DE ABREVIATURAS

A tabela seguinte apresenta alguns acrónimos que serão explicados mais tarde:

A-PRF: Avançado PRF

BL/L: Nível ósseo/comprimento do implante

$\beta$ -TCP: Fosfato de cálcio  $\beta$  trifásico

BLW: Largura Bucco-lingual

CBCT: Tomografia Computorizada de feixe cônico

CCT: Ensaios Clínicos Controlados

CM: Membrana de Colágeno

CT: Cone bean scan

DBBM: Osso Bovino Mineral Desproteínizado

FDBA: Aloenxertos ósseos liofilizados

GSH/OSH: Soalho do seio enxertado acima da parte mais baixa da altura do seio original/altura do seio original

HA: Hidroxiapatita

HI: Índice de How-ley

HW: Largura Horizontal

IGF: Factor de crescimento semelhante à Insulina

ISQ: Quociente de estabilidade dos implantes

ITV: Insertion Torque Value

LLLT: Terapia Laser de baixo nível

L-PRF: Fibrina Rica em Plaquetas e Leucocitos

MGJ: Junção Mucogingival

MoSHB: Fosfato de cálcio auto-endurecedor Monofásico

NR: Não reportado

NS: Nenhuma diferença estatística

PDGF: Factor de crescimento Derivado de Plaquetas

PeSPTT: Técnica de túnel subperiosteal piezotomizado

PLGA: Acido poliláctico-coglicólico

PRF: Fibrina Rica em Plaquetas

PRP: Plasma Rico em Plaquetas

RBD: Densidade óssea relativa

RBH: Altura óssea residual

RCT: Ensaios Clínicos Randomizados

RFA: Análise de Frequência de Ressonância

SFE: Elevação do soalho sinusal

SHB: Fosfato de cálcio auto-endurecedor

SS: Diferença estatística significativa

TGF $\beta$ -1: Factor de crescimento Transformador Beta-1

VAS: Escala visual analógica

VEGF: Factor de crescimento Endotelial Vascular

## INTRODUÇÃO

Com o progresso das ciências médicas, a esperança de vida humana aumentou gerando um número considerável de pacientes parcialmente ou totalmente desdentados, pacientes estes que em algum momento pretendem consultar um médico dentista de modo a resolver a sua situação dentária.<sup>1</sup> A necessidade de uma reabilitação fixa, estética e funcional tornou os implantes dentários uma alternativa muito fiável e popular ao longo dos últimos 30 anos.<sup>1,2,3</sup> De facto, este procedimento cirurgico beneficia de uma elevada taxa de sucesso e de previsibilidade, com complicações a surgirem muito raramente.<sup>2,4</sup>

Na prática clínica, a perda de uma peça dentária é frequentemente causada, entre outras coisas, por traumatismos, infecções dentárias ou ainda, doença periodontal. O osso alveolar é um tecido estritamente dependente do dente e de seu ligamento, e a falta de estimulação do ligamento e osso alveolar pode levar a uma reabsorção óssea fisiológica, e consequentemente causar uma redução significativa das dimensões da crista alveolar.<sup>5</sup>

A perda de um ou mais dentes pode conduzir a um desaparecimento parcial ou mesmo, em casos mais extremos, perda total do osso alveolar. Esta destruição óssea pode atingir 40% da altura e 60% da largura da crista osso alveolar, a partir do primeiro ano após se verificar a perda dentária.<sup>6,7</sup>

Esta perda óssea pode ser um factor limitativo na colocação de implantes dentários, tanto ao nível funcional como estético. Por este motivo, torna-se muitas vezes necessário aumentar o volume ósseo antes da colocação do implante e/ou preservar os alvéolos de extracção para limitar a reabsorção óssea. A fim de assegurar a durabilidade das reabilitações suportadas por implantes, é essencial ter osso suficiente e de boa qualidade, mas também um ambiente favorável aos tecidos moles: a gengiva aderida em torno dos implantes assegura a estabilidade gengival e permite um acesso fácil à higienização por parte do paciente.<sup>8</sup> A realização dum enxerto ósseo e/ou a adição local de novos biomateriais de substituição, tais como os concentrados de plaquetas, foram propostos para reparar, regenerar ou restaurar os tecidos.

Atualmente existem inumeros materiais de preenchimento que possuem propriedades diferentes, entre outras, vantagens e desvantagens em termos de osteogénese, de osteoindução, e de taxa de reabsorção e de cicatrização. O osso autógeno tem a desvantagem de exigir dois locais cirúrgicos (local dador e local receptor), o que resulta frequentemente numa morbidade significativa para o paciente. Assim, e no sentido de diminuir esse factor de morbidade, foram sendo introduzidos outros materiais de enxerto, tais como materiais alogénicos, xenogénicos ou aloplásticos.<sup>9</sup> No entanto, estes materiais também apresentam as suas limitações; De facto, todos eles resultam numa reação de corpo estranho através da introdução de um material exterior ao tecido humano do hospedeiro<sup>10</sup>, podendo aumentar o risco de infecção, regeneração óssea insuficiente e, ainda aumento do custo total da intervenção cirúrgica.

Nas últimas décadas, surgiram novos biomateriais autólogos: os concentrados plaquetários.<sup>11</sup> Os concentrados plaquetários são uma suspensão concentrada de factores de crescimento presentes nas plaquetas, que actuam como aditivos cirúrgicos bioativos aplicados localmente para induzir a cicatrização da ferida.<sup>12,13</sup>

O desenvolvimento destes produtos, que são utilizados para regular a inflamação e acelerar o processo de cicatrização, constitui um dos grandes desafios da pesquisa clínica. A cicatrização é um processo complexo, que envolve a organização celular, os sinais químicos e a matriz extracelular para a reparação dos tecidos. A compreensão deste processo, ainda não está totalmente definida, mas é já do conhecimento que as plaquetas desempenham um papel importante nos processos de hemostasia e de cicatrização da ferida.<sup>14</sup>

O potencial regenerativo das plaquetas foi introduzido nos anos 70<sup>15</sup>, quando se observou que estas contêm factores de crescimento responsáveis pelo aumento da mitose celular, da produção de colagénio, do crescimento dos vasos sanguíneos e recrutamento de outras células que migram para o local da lesão e da indução da diferenciação celular, entre outros.

Em 1997, *Whitmann et al.* descreveram pioneiramente, a aplicação de Plasma Rico em Plaquetas (PRP) nos procedimentos cirúrgico orais.<sup>16</sup> No entanto, apesar de sua utilidade, existem desvantagens neste material, uma vez que a sua aplicação é complicada e está associada a riscos devido à utilização de trombina bovina.

Uma segunda geração de concentrado de plaquetas foi então desenvolvida em 2001 por *Choukroun et al.*; o PRF (Fibrina Rica em Plaquetas), um biomaterial relativamente simples de aplicar, seguro e barato.<sup>17</sup> Este material apresenta várias vantagens sobre o PRP que inclui uma preparação mais simples, que não requer anticoagulantes, transportadores ou activadores.

Nesta técnica, o sangue é recolhido em tubos vazios que são imediatamente centrifugados. Após o processamento do sangue, o PRF é recolhido no meio do tubo, entre o corpúsculo vermelho localizado na parte inferior e o plasma acelular na parte superior do tubo. Pode ser utilizado na forma líquida ou sólida, cortado em pequenos pedaços e misturado com material de enxerto, ou compactado entre duas placas para preparar membranas que cubram o enxerto para protegê-lo e nutri-lo. O PRF é utilizado para diversos procedimentos cirúrgicos, isoladamente ou em combinação com outros substitutos ósseos no tratamento de defeitos intra-ósseos, elevação dos seios nasais e defeitos peri-implantares.<sup>18</sup> Este concentrado de plaquetas, é constituído de um suporte biológico, feito de uma sólida rede 3D de fibrina, atuando como uma barreira biológica.<sup>19</sup> Esta rede é composta por factores de crescimento, leucócitos e interleucinas que são naturalmente integrados. O PRF vai ativar o sistema vascular e promover a angiogênese<sup>1,20</sup>, através da libertação de factores de crescimento (factor de crescimento transformador beta-1 (TGF $\beta$ -1), factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), e factor de crescimento semelhante à insulina (IGF)) durante um período prolongado para promover a cicatrização e a maturação dos tecidos duros e moles.<sup>10</sup>

Este trabalho pretende demonstrar os efeitos benéficos da utilização do PRF na terapia implantar para a regeneração tecidual, através de parâmetros clínicos, radiológicos e histológicos.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

O estudo seguiu a metodologia proposta por PRISMA (2009) para realizar revisões integrativas. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados eletrônica: PubMed (via National Library of Medicine).

Foram utilizados os termos de pesquisa: “platelet rich fibrin” AND “dental implant” AND “biomaterial” OR “wound healing” OR “osseointegration” OR “guided bone regeneration” OR “sinus floor elevation”.

Os critérios de inclusão abrangeram os artigos publicados em inglês ou português, publicados entre 2015 e 2019, que relacionavam a interação do PRF com os procedimentos de regeneração tecidual e a osteointegração.

Foram analisados os títulos e os resumos dos artigos potencialmente relevantes.

Os critérios de inclusão de elegibilidade usados nas pesquisas de artigos também abrangiam: ensaios clínicos randomizados (RCT); ensaios clínicos controlados (CCT); estudos prospetivos e retrospectivos; e relatos de casos/série de casos.

Os critérios de exclusão foram: estudos in vitro, estudos em animais e estudos que não atenderam a todos os critérios de inclusão.

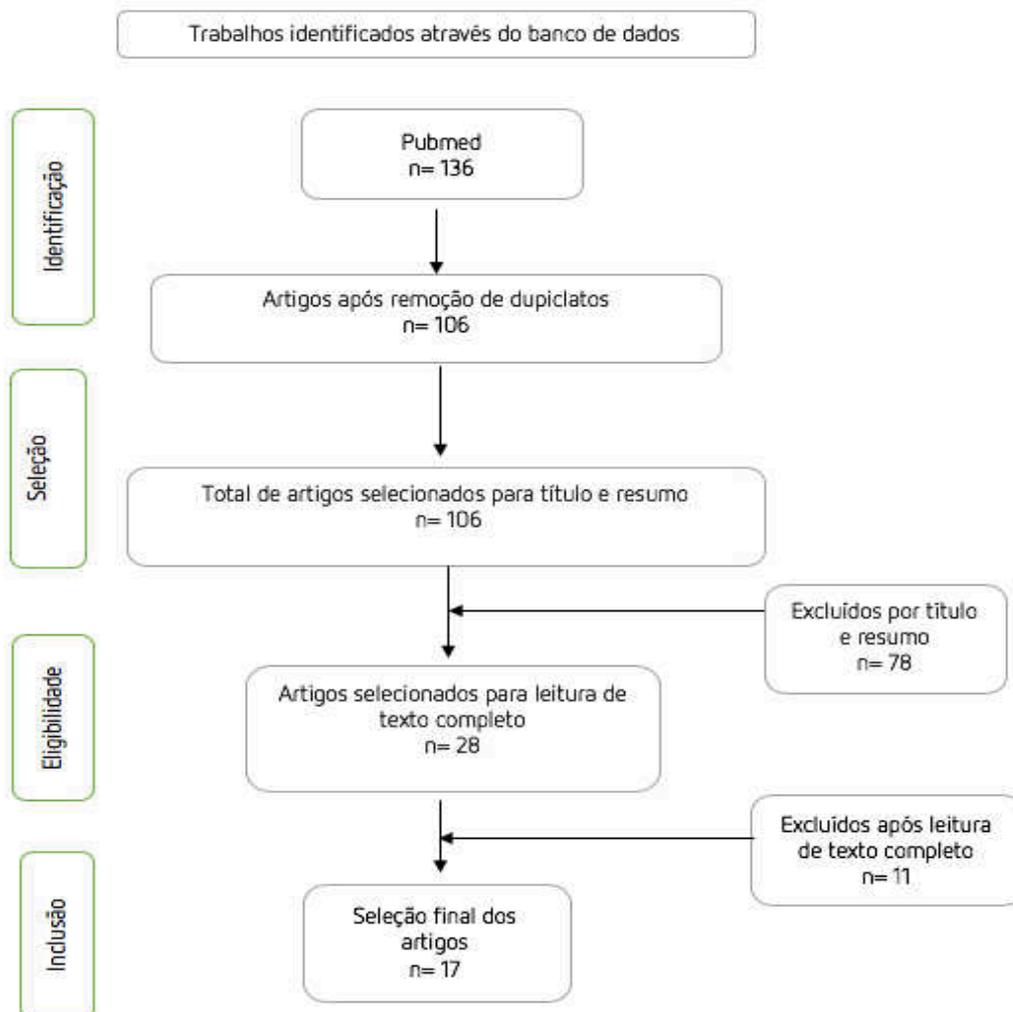
O total de artigos foi compilado para cada combinação de termos-chave, sendo que os que estavam em duplicado, foram removidos, recorrendo ao gerenciador de citações do Mendeley. Uma avaliação preliminar dos resumos foi efetuada, com o propósito de determinar se os artigos se enquadravam no objetivo do estudo. Os artigos selecionados, foram lidos e avaliados individualmente quanto ao objetivo deste estudo. Foram considerados os seguintes factores para esta revisão: nomes dos autores, ano de publicação, tipo de publicação, objectivo, amostra, intervenções realizadas, follow-up, técnica de preparação do PRF, e resultados.

## **RESULTADOS**

A pesquisa bibliográfica identificou um total de 136 artigos na PubMed, como mostra a Fig. 1. Depois de lidos os títulos e resumos dos artigos, 78 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Os restantes 28 estudos potencialmente relevantes foram, então avaliados (Fig. 1).

Desses 28 estudos, 11 foram excluídos por não fornecerem informações abrangentes, considerando o objetivo principal do presente estudo. Assim, 17 estudos foram incluídos nesta revisão.

Figura 1 – Fluxograma



Dos 17 estudos selecionados, 6 artigos avaliaram o seu impacto na preservação e/ou aumento da crista ossea alveolar, 4 estudaram o seu impacto na organização dos tecidos moles peri-implantes, 5 estudaram o efeito do PRF na osteointegração e estabilização do implante dentário e, finalmente, 5 estudos avaliaram a sua eficácia associada ao procedimento de elevação do seio.

Todos os estudos incluíram sujeitos saudáveis e sem doença inflamatória activa. A idade dos participantes variou entre 18 e 82 anos. O número de pacientes incluídos situou-se entre 1 e 82. Os fumadores foram incluídos em 4 estudos, excluídos em 10 e não notificados em 3 (Tabela 1).

Tabela 1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ARTIGOS

	Inclusão			Exclusão							
	Dimensões ósseas verticais e horizontais suficientes	Pacientes saudáveis com higiene oral adequada	Índice de placa < 20%	Infecção periapical ou periodontal	Imunossupressores, corticosteróides, bifosfonatos	História de malignidade, radioterapia, quimioterapia	Fumadores	Doença relacionada com o sangue	Mulheres grávidas	Menopausa	Hábitos parafuncionais
De Angelis	X	X	X	X	X	X	X	X			
Arrewon		X		X	X	X	(>5/d)	X			
Mendoza-Azpur		X			X	X	X	X	X	X	
Clark		X		X	X		X	X	X		
Zhang	X	X		X	X		X	X			X
Öncü	X	X			X	X	(>10/d)	X	X		X
Arakeeb	X	X			X	X		X	X	X	
Angelo	X						?				
Diana	X	X		X	X	X	X				
Pichonato (RCT)		X			X	X	X	X	X		
Pichonato		X			X	X	X	X	X	X	
Aoki		X			X	X		X			
Nizam		X	X		X	X	X	X			
Bölükbasi		X			X	X	X	X			
Tabrizi	X	X			X	X	?	X			
Boora	X	X		X	X		?	X			
Zhou		X			X	X	X	X			

### Preservação e/ou aumento da crista alveolar (219 pacientes)

Um total de quatro estudos analisou a eficácia do PRF comparativamente a outros materiais de enxerto ósseo, isoladamente ou em combinação. Um deles, utilizou um material aloplástico ( $\beta$ -TCP)<sup>27</sup>, outro utilizou um aloenxerto ósseo (FDBA)<sup>24</sup>, e os dois últimos utilizaram um material xenogênico (Bio Oss)<sup>28,29</sup>. Existem também quatro estudos que compararam a eficácia do PRF na preservação da crista alveolar comparativamente a cicatrização natural.

<sup>23,24,25,26</sup>

Em vários estudos, o PRF melhorou a qualidade do novo osso e aumentou a taxa de formação óssea, a 3 e 4 meses após a extracção (Zhang et al., Mendoza-Azpur et al., Clark et al.). No entanto, o PRF, não mostrou diferenças na taxa de nova formação óssea, 2 meses após a extracção, no estudo realizado por Areewong et al., e diminuiu a densidade mineral óssea, 4 meses após a extracção, no estudo feito por Mendoza-Azpur et al.

Relativamente as variações dimensionais, num estudo, o PRF melhorou a estabilidade óssea, 3 meses após a extracção (Boora et al.), noutros, o PRF não se observaram efeitos nestas variações a 3 e 4 meses após a extracção (Zhang et al., Clark et al.), ou ainda, aumentou as alterações dimensionais da crista alveolar a 4 e 6 meses após a extracção (Mendoza-Azpur et al., Angelis et al.). Segundo Zhou et al., o PRF foi eficaz, isoladamente ou em combinação com um xenoenxerto em defeitos ósseos com 4 e 3 paredes, respetivamente.

### Avaliação dos tecidos moles peri-implantares (144 pacientes)

Dois artigos estudaram a eficácia do PRF comparativamente a outros materiais de enxerto ósseo, isoladamente ou em combinação. Um deles compara-o a um xenoenxerto (Bio oss)<sup>28</sup> e o outro a um enxerto aloplástico ( $\beta$ -TCP)<sup>27</sup>. Há também dois estudos que fazem a comparação com a cicatrização natural.<sup>23,25</sup>

Três estudos relataram que o PRF melhorou a cicatrização dos tecidos moles a 3 e 6 meses após a extracção (Zhang et al., Boora et al., Angelis et al.), e dois deles afirmaram que reduz a dor pós-operatória (Zhang et al., Angelis et al.).

No entanto, foi encontrado no estudo de Mendoza-Azpur et al. uma maior alteração da posição final da junção mucogengival quando o PRF é usado.

#### Colocação do implante, osteointegração e estabilização do implante (193 pacientes)

Um total de três estudos analisou a eficácia do PRF comparativamente à cicatrização natural.<sup>1,44,46</sup> Um comparou-o a utilização dum laser (LLLT)<sup>51</sup>, e o outro com um enxerto aloplástico ( $\beta$ -TCP)<sup>52</sup>.

Segundo dois estudos, os valores de ISQ aumentaram continuamente desde a colocação do implante até a 4ª semana (Öncü et al.), e após 2, 4 e 6 semanas nos grupos PRF (Tabrizi et al.). No entanto, outra pesquisa demonstrou que o PRF não melhorou a estabilidade do implante ou aumentou a disponibilidade óssea quando a estabilidade primária é adequada (ISQ > 60) com implantes imediatos (Diana et al.).

Noutro estudo, a densidade óssea relativa, no grupo PRF, revelou-se superior após 6 e 12 semanas relativamente ao grupo usando o LLLT (Arakeeb et al.). Segundo Angelo et al., o PRF mostrou-se capaz de influenciar o ITV (Insertion Torque Value) quando esta combinado com  $\beta$ -TCP.

#### Elevação do seio sinusal (85 pacientes)

Quatros estudos testaram a eficácia da adição do PRF a um enxerto xenogénico (DBBM).<sup>54,59,60,62</sup> Um outro estudo avaliou a utilização do PRF individualmente.<sup>63</sup>

De acordo com dois estudos, após 6 meses, a adição do PRF ao DBBM não mostrou nenhum efeito benéfico ao nível da neoformação óssea, do ganho de altura óssea, da área dos tecidos moles, ou ainda, da reabsorção do xenoenxerto (Nizam et al., Bolukbasi).

No entanto, de acordo com Pichonato et al., após 4 meses, a adição do L-PRF ao DBBM foi possível observar uma maior taxa de osso neoformado, e uma menor taxa de enxerto residual e de tecido fibroso. Um último estudo revelou que a elevação do seio maxilar apenas com o PRF pode ser realizada com cautela no caso de baixa RBH (<4 mm) (Aoki et al.)

Tabela 2. PRESERVAÇÃO E/OU AUMENTO DA CRISTA ALVEOLAR

Autor (ano)	Design de estudo Duração	Objectivo	Nº Pacientes (Nº implantes)	Idade media e/ou alcance	Procedimento cirurgico	Grupos T= Test C= Control	Preparação do PRF	Método de Avaliação	Resultados
Areewon et al. (2019)	RCT 2 meses	Comparar a nova taxa de formação óssea entre o uso de PRF como material de preservação de alvéolos e a cicatrização natural, por meio de análise histomorfométrica	33	>20 anos  48-17(PRF) 52-94 (C)	Extração dentária atraumática seguida pela preservação do alvéolo c/s PRF	T= PRF (n=18) C= sem PRF (n=18)	2700rpm/ 12min  10mL	Analises histomorfométricas  CBCT	- Maior taxa de nova formação óssea no grupo T mas NS T= 31,33±18% C=26,33±19,63% (p=0,431).
Mendoza-Azpur et al. (2019)	Estudo de caso-série observacional 4 meses	Examinar as diferenças clínicas e histológicas do uso de $\beta$ - TCP + CM vs L-PRF na preservação da crista após extração dentária	51	>18 anos 47,72  24-80	Extração dentária com elevação dos retalhos bucais e linguais de espessura total + alvéolos preenchidos com L-PRF ou $\beta$ -TCP + CM	T= L-PRF (n=26) C= $\beta$ - TCP (n=25)	3000 rpm/ 10 min  10mL	Clinica  Histomorfométrica  Histologica	- SS maior % de tecido mineralizado com L-PRF T=77,33(9,80) C=26,14(7,49) (p=0,01)  - SS celularidade maior com L-PRF (mm <sup>2</sup> ) T=123,25(5,12) C=84,02(26,53) (p=0,01)  - SS maior redução na dimensão buco-lingual com L-PRF depois 4 meses de

									<p>cicatrização (BLW em mm) T=2,19(0,80) C=1,16(0,55) (p&lt;0,01)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SS maior alteração na posição final da MGJ (mm) T=1,73(1,34) C=0,88(0,88) (p&lt;0,01)</li> </ul>
De Angelis et al. (2019)	Estudo retrospectivo Comparativo  6 meses	Comparar os resultados clínicos e radiográficos de diferentes procedimentos de preservação da crista com base no uso de L-PRF.	45	<p>51,2±13,2 (L-PRF)</p> <p>52,4±16,6 (L-PRF+xeno)</p> <p>47,7±9,1 (xeno)</p> <p>NR</p>	Extração dentária atraumática com abordagem sem retalho	<p>T<sub>1</sub>=L-PRF (n=15) T<sub>2</sub>=L-PRF+xeno (n=15) C=xeno</p>	<p>2700rpm/12 min</p> <p>9mL</p>	<p>CT (mudança dimensional)</p> <p>Impressão com silicone (mudança volumétrica)</p> <p>VAS</p> <p>HI (index de cicatrização)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SS maior reabsorção da largura horizontal com L-PRF HW-1(mm) T<sub>1</sub> =2,8±0,31 T<sub>2</sub>=1,05±0,23 C=1,12±0,28</li> <li>- SS diferença nas alterações da crista vertical das placas bucal e lingual / palatal (mm) T<sub>1</sub>=2,24±0,66 e 1,54±0,53 T<sub>2</sub>=0,58±0,25 e 0,42±0,48 (p&lt;0,05)</li> <li>- SS maior espessura dos tecidos moles com L-PRF (p&lt;0,05)</li> </ul>

									<ul style="list-style-type: none"> <li>- SS maior sensação de dor post operatoria com o grupo C (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>- SS maior cicatrização com T<sub>1</sub> e T<sub>2</sub> VS C (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> </ul>
Clark et al. (2018)	RCT Paralelo multi-braços  4 meses	Avaliar a eficácia do A-PRF sem ou com associação do FDBA na melhoria da formação óssea vital e estabilidade dimensional alveolar durante a preservação da crista.	40	58  NR	Extração dentária atraumática sem elevação do retalho mucoperiosteal Preservação do alveolo com A-PRF ou A-PRF+FDBA ou FDBA ou coágulo de sangue	T <sub>1</sub> =A-PRF (n=10) T <sub>2</sub> =A-PRF+FDBA (n=10) T <sub>3</sub> =FDBA (n=10) C=coágulo (n=10)	1300rpm/8 min  10 mL	Stent de medição  Análise histológica  Análise histomorfométrica  Micro CT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SS menor mudança na dimensão da crista alveolar com A-PRF e A-PRF+FDBA (mm) T<sub>1</sub>=1,8±2,1 T<sub>2</sub>=1,0±2,3 C=3,8±2,0 (<math>p &lt; 0,05</math>) (NS diferença entre T<sub>1</sub> e T<sub>2</sub>)</li> <li>- Estrutura trabecular mais densa em grupos T<sub>1</sub> e T<sub>2</sub></li> <li>- A-PRF demonstra o % mais alto de osso vivo T<sub>1</sub>= 46±18% T<sub>3</sub>=29±14% (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>- % das partículas do enxerto residual T<sub>3</sub>=11±9% T<sub>2</sub>=3±3%</li> </ul>

									<ul style="list-style-type: none"> <li>- NS diferença na densidade mineral óssea (<math>\text{mg}/\text{cm}^3</math>) entre os grupos  <math>T_1=493\pm70</math>  <math>T_2=521\pm58</math>  <math>T_3=551\pm58</math></li> <li>- SS menor densidade mineral óssea com o coágulo VS FDBA  <math>C=487\pm64</math>  <math>(p&lt;0,05)</math></li> </ul>
Zhang et al. (2017)	RCT 3 meses	Avaliar a eficácia clínica do PRF na preservação da crista alveolar após extração dentária em humanos.	28	33,2 $\pm$ 3 (T) 34,4 $\pm$ 4 (C)  NR	Extração dentária mínima invasiva c/s PRF	T= PRF (n=14) C= sem PRF (n=14)	2700rpm/ 10min  9mL	CBCT  Avaliação histomorfométrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maior cicatrização gengival no grupo T</li> <li>- A dor desapareceu depois de 3 dias no grupo T (1 semana no grupo C)</li> <li>- NS diferença no valor de variação da crista alveolar bucal  <math>T=1.6000\pm1,46416</math>  <math>C=2.8000\pm1.81487</math></li> <li>- NS diferença no valor da variação da altura da crista alveolar lingual/palatal  <math>T=1.0000\pm0,70711</math>  <math>C=2.0500\pm1.29180</math></li> </ul>

									<ul style="list-style-type: none"> <li>- NS diferença na variação da largura da crista alveolar T=1.0500±0.7786 2 C=2.0760±1.67149</li> <li>- SS maior nova formação óssea no grupo T (OAr/TAr) T=9.7624±4.0121 % C=2.8056±1.2094 % (p&lt;0,01)</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabela 3. COLOCAÇÃO DO IMPLANTE; OSTEINTEGRAÇÃO E ESTABILIZAÇÃO DO IMPLANTE

Autor (ano)	Design de estudo Duração	Objectivo	Nº Pacientes (Nº implantes)	Idade media e/ou alcance	Procedimento cirurgico	Grupos T= Test C= Control	Preparação do PRF	Método de Avaliação	Resultados
Arakeeb et al. (2019)	RCT 12 semanas	Acelerar o processo de osteointegração em torno de implantes dentários usando novas técnicas e fazer uma comparação entre estas técnicas para descobrir qual técnica alcançará os melhores resultados.	40 (40)	(NR) 30-40	Implantes revestidos c/s PRF e procedimento c/s LLLT	T <sub>1</sub> = implantes+LLLT (n=10) T <sub>2</sub> = implantes+L-PRF (n=10) T <sub>3</sub> = implantes+L-PRF+LLLT (n=10) C= implantes sem L-PRF e LLLT (n=10)	3000 rpm/10 min  5mL	CBCT	- 1 semana RBD <sub>1</sub> =590,719 RBD <sub>2</sub> =295,558 RBD <sub>3</sub> =517,954 C= RBD= 645,432 - 6 semanas RBD <sub>1</sub> =597,987 RBD <sub>2</sub> =350,239 RBD <sub>3</sub> =588,731 C= RBD=618,167 - 12 semanas RBD <sub>1</sub> =640,379 RBD <sub>2</sub> =385,051 RBD <sub>3</sub> =620,78 C= RBD=690,632  L-PRF > (L-PRF+LLLT) > LLLT > grupo normal
Tabrizi et al. (2017)	RCT Split-mouth 6 semanas	Avaliar a estabilidade dos implantes colocados na maxila posterior, com ou sem o uso de PRF,	20 (40)	39,6±6,74 (NR)	Colocação bilateral do implante c/s PRF	T= PRF (n=20) C= sem PRF (n=20)	2800rpm/12min  10 mL	RFA	ISQ: SS maior no grupo PRF em 2 (T: 60.6 ± 3.4 vs C:58.2 ± 3.6, $p = 0.04$ ), 4 (T: 70.3 ± 3.3 vs C:67.1 ± 4.3, $p = 0.014$ ) e 6 semanas (T:78.5 ± 3.3 vs C:76.1 ± 2.9, $p = 0.027$ )

		durante o período de cicatrização.							
Öncü et al. (2015)	RCT 1 mes	Comparar a estabilidade dos implantes dentários inseridos com um protocolo cirúrgico de um estágio c/s aplicação de PRF	20 (64)	44,2±12,5 (NR)	Retalho mucoperiosteal e Implantes revestidos c/s PRF + porção de plasma celular do PRF	T= implantes+PRF (n=31) C= implantes sem PRF (n=33)	2700rpm/12min  9mL	RFA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ISQ: SS maior</li> <li>- Valor ISQ depois 1 (T: 69.2 ± 10.5 vs C: 60.0 ± 12.2, <math>p = 0.002</math>) e 4 semanas (T: 77.1 ± 6.0 vs 70.4 ± 7.7, <math>p = 0.001</math>)</li> </ul>
Angelo et al. (2015)	RCT 8 meses	Investigar ao nível clínico a estabilidade biomecânica de locais aumentados no osso maxilar quando o SHB é usado c/s adição do aPRF na técnica PeSPTT.	82 (109)	(NR) 29-71	PeSPTT na maxila anterior	T <sub>1</sub> : 60% HA/40% β-TCP + PLGA layer $n = 36$ T <sub>2</sub> : β-beta-TCP + PLGA layer $n = 35$ T <sub>3</sub> : β-beta-TCP + PLGA layer + aPRF exudate+ aPRF $n = 38$ C: nenhum enxerto osseo $n = 30$	NR	CBCT  Implantcenter II (Satelec- ACTEON/FR) para determinar ITV	ITV (Ncm): NS entre T <sub>3</sub> e T <sub>2</sub> (T <sub>3</sub> : 46.8 ± 4.5 vs T <sub>2</sub> : 42.5 ± 7, $p > 0.05$ )  ITV: T <sub>1</sub> >T <sub>3</sub> >T <sub>2</sub> >C

Tabela 4. COLOCAÇÃO IMEDIATA DO IMPLANTE: GESTÃO DOS TECIDOS PERI-IMPLANTARES

Autor (ano)	Design de estudo Duração	Objectivo	Nº Pacientes (Nº implantes)	Idade média e/ou alcance	Procedimento cirurgico	Grupos T= Test C= Control	Preparação do PRF	Método de Avaliação	Resultados
Priyanka Boora et al. (2015)	RCT Prospectivo 3 meses	Avaliar o efeito do PRF na resposta tecidual peri-implantar após a colocação de um estágio em implante com provisionalização imediata não funcional na região anterior maxilar.	20(20)	24,6 (NR) 18-33	Reflexão do retalho mucoperiosteal de espessura total + colocação do implante c/s PRF	T= PRF (n=10) C= sem PRF (n=10)	3000rpm/ 10-12 min  10mL	Radiografia intraoral periapical (técnica paralela)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SS mudanças ao nível da cresta alveolar dentro de 3 meses T<sub>m</sub>= 0,25±0,06 T<sub>d</sub>=0,27±0,07 C<sub>m</sub>=0,57±0,22 C<sub>d</sub>=0,65±0,28 (p&lt;0,05)</li> <li>- NS diferença na profundidade de sondagem e sangramento na sondagem.</li> </ul>
Zhou et al. (2018)	Relato de caso 1 ano	2 casos de implante imediato com PRF autólogo para melhorar e acelerar a cicatrização dos tecidos.	2 (2)	38 e 43 anos	Extração dentária+ colocação imediata do implante com PRF	Caso1= PRF+Bio oss Caso2= PRF	3000rpm/ 10min  20mL	Radiografia periapical  Examinação clínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Osseointegração bem-sucedida e gengiva amadurecida com forma e função ideais O PRF apenas como andaime ósseo em defeitos ósseos de 4 paredes ou</li> </ul>

									combinado com xenoenxerto em defeitos ósseos de 3 paredes, é adequado para uso durante implantes imediatamente colocados em regiões molares; e o PRF poderia melhorar a regeneração de tecidos moles e duros.
Diana et al. (2018)	RCT Prospectivo 1 ano	Avaliar a hipótese de que implantes enxertados com PRF têm melhores resultados clínicos e radiográficos em termos de estabilidade do implante, do que o grupo controle.	31 (41)	28,5 (NR)	Extração dentária com traumatismo mínimo + Colocação implante c/s PRF	T= aumento com PRF (n=21) C= sem PRF (n=20)	2700rpm/1 2 min	CBCT  Radiografia intraoral periapical digital e panorâmica  RFA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SS na estabilidade do implante foi observado nos dois grupos ao longo do período de três meses. T(ISQ)=56,58 ±18,81 até 71,32±7,82 C(ISQ)=60,61±11,49 até 70,06±8,96 (p=0,01)</li> <li>- NS diferença foi observada entre os grupos em termos de estabilidade do implante e no valor FD. (p&gt;0,05)</li> </ul>

									Hipótese rejeitada, o PRF não melhorou a estabilidade do implante ou o ganho ósseo quando houve estabilidade primária adequada (ISQ > 60) em implantes imediatos
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabela 5. ELEVAÇÃO DO SEIO SINUSAL

Autor (ano)	Design de estudo Duração	Objectivo	Nº Pacientes (Nº implantes)	Idade media e/ou alcance	Procedimento cirurgico	Grupos T= Test C= Control	Preparação do PRF	Método de Avaliação	Resultados
Pichonato et al. (2018)	Case report Split-mouth design 10 meses	Descrever os efeitos do L-PRF associado ao DBBM +CM na regeneração óssea no aumento do seio maxilar	1 (2)	59 anos	SFA com abordagem "lateral window"+ c/s PRF com DDBM e CM	T=L-PRF+DBBM+CM (sinus direito) C=DBBM+CM (sinus esquerdo)	3000rpm/10min	CBCT  Histomorfo metrica  RFA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maior taxa de reabsorção no lado direito do seio maxilar T=22,25% C=8,95%</li> <li>- ISQ aproximadamente = 68 em todos os momentos avaliados para os 2 grupos</li> <li>- Alta quantidade de osso recém-formado com L-PRF VS DBBM sosinho (mm<sup>2</sup>) T=2118102 C=975535</li> </ul>
Pichonato et al. (2018)	RCT Split-mouth design 8 meses	Investigar a eficácia da adição de L-PRF ao DBBM para a colocação precoce do implante após o aumento do seio maxilar.	12 (38)	54,17±6,95 (NR)	SFE + DBBM c/s L-PRF	T=DBBM+L-PRF (n=19) C=DBBM (n=19)	3000rpm/10min	CBCT  Analises Histologica e histomorfo metrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NS diferença no volume do enxerto entre o grupo T e o C em nenhum dos momentos avaliados (p&gt; 0,05)</li> </ul>

								RFA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SS maior nova formação ossea no grupo T T=44,58%±13,9% C=30,02%±8,42% (p=0,0087)</li> <li>- SS maior quantidade de enxerto residual no grupo C (%) T=3,59±4,22 C=3,75±9,99 (p=0,0111)</li> <li>- SS maior ISQ no grupo C imediatamente depois da colocação do implante T=60,9±9,35 C=75,13±5,69 (p=0,0003)</li> <li>- NS diferença nos valores ISQ no carregamento (p=0,8587)</li> </ul>
Aoki et al. (2018)	Estudo clínico retrospectivo 1-7 anos	Testar a hipótese nula de que não há diferença nos factores de falha para implantes inseridos com PRF como o único material de enxerto para aumento do seio.	34 (71)	56,7 29-82	Incisão midcrestal + retalhos mucoperiostais bucais e palatais refletidos + SFE com PRF	/	2700rpm/1 2min	CT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobrevida cumulativa aos 7 anos por análises baseadas em implantes e bases de pacientes= 85,5% e 85,7%</li> <li>- RBH média=4,26mm</li> <li>- SS baixa taxa de sobrevivência do implante com RBH&lt;4mm que RBH ≥4m</li> </ul>

Nizam et al. (2017)	RCT split-mouth 6 meses	Avaliar se L-PRF melhora a eficácia do DBBM na regeneração óssea no aumento do seio maxilar.	13 (26)	49.9 ± 10.3 (35–67)	SFE + DBBM c/S L-PRF	T: DBBM + L-PRF (n = 13) C: DBBM sem L-PRF (n = 13)	2700rpm/12 min	Histologica Histomorfo métrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Análise histológica: NS diferença qualitativa</li> <li>- Histomorfo métrica: Novo osso formado (BV/TV%): NS T: 21.3 ± 8.7 vs C: 21.2 ± 5.5 (p = 0.96)</li>   <li>Enxerto osseo residual (BSV/TV%): NS T: 25.9 ± 9.5 vs C: 32.7 ± 5.8 (p = 0.6)</li>   <li>Enxerto osseo em contacto com o novo osso (%): NS T: 47.3 ± 12.3 vs C: 54.0 ± 8.3 (p = 0.16)</li>   <li>Tecido mole (%): NS T: 52.6 ± 12.5% vs C: 45.9 ± 8.3% (p = 0.16)</li> </ul>
Bölükbaşı et al. (2015)	Pesquisa clínica 6 meses	Comparar a eficácia entre o uso de material de enxerto de osso bovino + mistura de PRF (T) e combinação de material de enxerto de osso de bovino +	25 (66)	50,06±12,15(C) 47,73±8,2(T) NR	Retalho mucoperiosteal de espessura total+ SFE+ enxerto de osso bovino+ c/s PRF+ c/s CM	T= enxerto de osso bovino + PRF C= enxerto de osso bovino + CM	2700rpm/12min 60 mL	Radiografia panorâmica Histologica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NS diferença acordando com a nova formação óssea T=35,0±8,60 C=32,97±9,71 (p=0,61)</li> </ul>

		CM no aumento do seio maxilar em 2 estágios						Histomorfo métrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NS diferença acordando com restos de biomateriais T=33,05±6,29 C=33,79± 8,57 (p=0,87)</li> <li>- SS menor mudança na media BL/IL durante o periodo de elevação no grupo T (p=0,022)</li> <li>- NS diferença da media GSH/OSH entre os 2 grupos (p=0,093)</li> </ul>
--	--	---	--	--	--	--	--	--------------------	--

## DISCUSSÃO:

### Preservação e/ou aumento da crista alveolar:

A alteração dimensional da crista ossea alveolar após a extracção dentária é inevitável. Por este motivo, foi desenvolvida uma variedade de materiais de enxerto para minimizar as alterações resultantes da extracção. Um grande número de estudos, recomenda e comprova a eficácia da utilização do enxerto ósseo em simultâneo com a extração através de xenoenxertos, aloenxertos, autoenxertos e enxertos aloplásticos, bem como o encerramento dos alvéolos através de enxerto de tecidos moles ou de membranas barreiras.

Resta avaliar se o PRF poderá alcançar resultados semelhantes na preservação da crista óssea. Devido à consideráveis variações entre os seres humanos, os clínicos devem estar conscientes de que, no mesmo paciente, os alvéolos apresentam comportamentos distintos. O PRF pode contribuir para uma preservação óssea distinta em vários locais da cavidade oral, dependendo do tamanho do defeito, da localização e das características do paciente (idade, hábitos ou condições sistêmicas).<sup>21,22</sup>

Comparativamente à cicatrização natural, uma análise de CBCT realizada por Zhang et al., três meses após uma extracção, revelou que o PRF diminuiu as variações dimensionais da crista ossea alveolar, mas de maneira não significativa.<sup>23</sup> No entanto, o estudo de Clark et al. mostrou por medidas clínicas (utilizando uma sonda periodontal e *stent* de medida), que 4 meses após a extracção, houve uma perda significativamente maior da altura da crista óssea quando a cicatrização natural foi avaliada ( $3,8 \pm 2,0$  mm) comparativamente ao grupo que utilizou o A-PRF ( $1,8 \pm 2,1$  mm).<sup>24</sup> Resultados similares foram obtidos no estudo de Boora et al., um estudo controlado randomizado, que avaliou o efeito do PRF na resposta peri-implantar por radiografia periapical, após um procedimento de colocação imediata do implante dentário. De facto, verificou-se que as alterações ósseas marginais foram significativamente menores ( $p < 0,05$ ) com o PRF, três meses após a colocação do implante.<sup>25</sup>

No entanto, estes 3 estudos não são realmente comparáveis porque utilizaram procedimentos, meios de diagnóstico e tipos de PRF diferentes, em momentos diferentes. De facto, Clark et al. utilizaram o A-PRF nas suas pesquisas, onde foram usadas forças

gravitacionais mais fracas, para alcançar uma liberação de factores de crescimento e de leucócitos mais elevada do que com o PRF convencional.

No estudo de Areewong et al., as análises histo-morfométricas mostraram que o PRF não melhorou significativamente a taxa de formação de novo osso comparativamente à cicatrização natural após 2 meses ( $31,33 \pm 18\%$  e  $26,33 \pm 19,63\%$ , respetivamente,  $p = 0,431$ )<sup>26</sup>. Em contraste, Zhang et al. confirmaram, 3 meses após a extracção, a presença de uma nova área óssea significativamente maior com a utilização de PRF ( $9,7624 \pm 4,0121\%$  VS  $2,8056 \pm 1,2094\%$ ;  $p < 0,01$ ) e um aumento na qualidade do novo osso.<sup>23</sup> Esta diferença pode dever-se ao facto de as amostras alveolares terem sido recolhidas em momentos diferentes.

Clark et al. compararam o A-PRF e a mistura de A-PRF + FDDB e demonstraram que não existem diferenças significativas nas alterações dimensionais da crista ossea alveolar, 4 meses após a extração.<sup>24</sup> Por outro lado, Mendoza-Azpur et al.<sup>27</sup> verificaram que os alvéolos enxertados com L-PRF mostraram uma maior redução nas dimensões vestibulo-linguais após 4 meses de cicatrização em comparação com os enxertados com fosfato de cálcio  $\beta$  trifásico ( $2,19 \pm 0,80$  mm Vs  $1,16 \pm 0,55$  mm,  $p < 0,01$ ), mas não encontraram diferenças significativas na altura da crista ossea alveolar. Neste estudo, 14,85% do espaço foi ocupado pelo remanescente das partículas  $\beta$ -TCP, podendo estas contribuir para a manutenção do volume da crista alveolar, enquanto não se verificou nenhum remanescente de PRF ao fim de 4 meses. Noutro estudo de Angelis et al., após 6 meses de cicatrização, a combinação de L-PRF com Bio Oss revelou ser a mais eficaz para minimizar as alterações dimensionais na crista ossea alveolar, enquanto o L-PRF, individualmente, mostrou as maiores taxas de reabsorção em todas as dimensões.<sup>28</sup> No entanto, de acordo com Zhou et al., o PRF pode servir como estrutura óssea, utilizado individualmente, ou em combinação com o Bio-Oss em defeitos ósseos de 4 ou 3 paredes respectivamente, durante a colocação de implantes dentários imediatos.<sup>29</sup> Contudo, este último estudo, merece ser analisado com cautela, uma vez que é um relato de dois casos clínicos, indicando um baixo nível de evidência.

Graças às análises histomorfométricas feitas por Mendoza-Azpur et al., pôde ser observada uma percentagem significativamente maior de tecido mineralizado, nas amostras de áreas enxertadas com L-PRF, comparativamente às amostras contendo  $\beta$ -TCP, apresentando também uma celularidade mais elevada (Osteócitos recém-formados por  $\text{mm}^2$ :  $123,25 \pm 5,12$  Vs  $84,02 \pm 26,53$ ;  $p = 0,01$ ). Isto sugere uma maturação e remodelação óssea



precoce. Clark et al. também constataram que o osso era mais vital no grupo A-PRF ( $46 \pm 18\%$ ), comparativamente ao grupo que usava FDBA ( $29 \pm 14\%$ ). No entanto, estes investigadores observaram utilizando micro CT que a densidade do conteúdo mineral era maior no grupo FDBA.<sup>24</sup> Este último resultado deveu-se provavelmente às partículas de enxerto remanescentes nos grupos que contêm FDBA ( $11 \pm 9\%$  em comparação a  $3 \pm 3\%$  no grupo que combina L-PRF e FDBA). De facto, a reabsorção lenta do material de enxerto pode ser benéfica, proporcionando uma boa manutenção do espaço durante todo o processo de cicatrização. No entanto, uma boa cicatrização requer neovascularização e penetração do novo tecido na ferida que o material do enxerto ocupa. É possível que a adição de material de enxerto, como o FDBA ou outros tipos de enxertos ósseos, possa impedir a osteogénese, atrasando a cicatrização ou exigindo tempo adicional para a reabsorção. Pelo contrário, a cicatrização pode ser acelerada nos alvéolos enxertados com PRF, graças aos factores de crescimento que permitiriam uma remodelação e uma maturação mais rápidas do osso.

#### Avaliação dos tecidos moles peri-implantares:

A quantidade e a qualidade do osso peri-implantar não afeta apenas a osteointegração, mas influencia também a arquitectura do tecido mole subjacente.

Zhang et al. estudaram os efeitos benéficos do PRF na cicatrização gengival em comparação com a cicatrização natural, 7 dias, 1 mês e 3 meses após a extração. No sétimo dia, o grupo que utilizou PRF apresentava um alvéolo dentário parcialmente fechado e o tecido gengival não apresentava sinais de inflamação ou infecção, ao contrário do grupo controle, em que a maioria dos alvéolos não estavam fechados, apresentando uma pseudomembrana branca em nas superfícies, com uma ligeira inflamação local. Isto demonstrou que o PRF melhorou a cicatrização dos tecidos moles, o que é consistente com os estudos anteriores.<sup>30,31</sup> Os pacientes do grupo experimental referiram também menos dor e desconforto no pós-operatório, o que provavelmente se deveu à melhor cicatrização dos tecidos moles e à diminuição das infeções, devido ao grande número de células imunológicas. No entanto, estas indicações não devem ser consideradas como bases teóricas ideais, tendo em consideração as variações individuais. Segundo Boora et al., após um procedimento de colocação de implante dentário imediato com provisionalização imediata, foi observada uma redução da profundidade de sondagem e do

sangramento (3 meses após a colocação) com a utilização do PRF, indicando o sucesso da estabilização dos tecidos em redor do implante. Os resultados deste estudo apoiam a eficácia deste procedimento na manutenção da arquitectura gengival, o que está de acordo com estudos semelhantes.<sup>32,33,34</sup> Além disso, este procedimento ganhou popularidade recentemente, devido à eliminação do tempo de cicatrização dos alvéolos pós-extracionais, permitindo reduzir o tempo de tratamento e mantendo a arquitectura alveolar e gengival, reduzindo o desconforto do paciente ao preservar uma aparência estética adequada.

No estudo de Angelis et al., quando o PRF foi utilizado, observou-se um aumento significativo na espessura do tecido mole e uma melhor cicatrização, comparativamente à utilização do xenoenxerto apenas.

A epitelização e o encerramento mais rápidos das mucosas dos alvéolos permitem, proteger e isolar o tecido duro do restante do biofilme oral, levando a uma melhor cicatrização da sua parte.<sup>35</sup>

Além disso, utilizando uma escala visual analógica (VAS), verificou-se que o uso do xenoenxerto apenas resultou num aumento significativo da sensação de dor nos dias 2,3,4 e 5 ( $p < 0,05$ ) comparativamente aos outros grupos.<sup>28</sup>

No entanto, de acordo com Mendoza-Azpur et al. pôde verificar-se uma maior alteração no posicionamento da junção muco-gengival média com o PRF ( $1,73 \pm 1,34$  Vs  $0,88 \pm 0,88$  mm para o  $\beta$ -TCP) .<sup>27</sup> Esta alteração deve-se provavelmente ao facto de ter sido realizado um retalho de espessura total antes das extracções. De facto, dois estudos anteriores confirmaram que, se uma cirurgia de retalho fosse realizada durante a extracção dentária, acabaria por bloquear o suprimento sanguíneo para a parede óssea vestibular, aumentando assim a reabsorção óssea desta parede e o risco de recessão gengival.<sup>36,37</sup> Assim, recomenda-se que a extração dentária seja realizada da forma menos traumática possível sem efetuarmos a elevação de um retalho.

#### Colocação do implante; Osteointegração e estabilização do implante:

O sucesso dos implantes dentários está associado inicialmente à sua osteointegração e, posteriormente, à sua taxa de sobrevivência.<sup>38</sup> A osteointegração é descrita como a interacção efetiva entre o tecido ósseo e a superfície do implante.<sup>39</sup> Este processo é

caracterizado pela reabsorção óssea liderada pelos osteoclastos, seguida pela formação de novo osso pelos osteoblastos.<sup>40</sup>

Os investigadores tentaram acelerar e melhorar o processo de osteointegração, com o objectivo minimizar os problemas funcionais e estéticos do paciente, de forma mais célere.<sup>1</sup> Um estudo relatou que o PRF visa a apoptose dos osteoclastos, o que pode ter efeitos favoráveis no combate à reabsorção óssea.<sup>41</sup> Existe, portanto, um papel importante do PRF na limitação da osteoclastogênese.

A análise de frequência de ressonância (RFA) pode fornecer informações clinicamente relevantes sobre o estado do interface osso-implante a qualquer momento do tratamento ou dos exames realizados durante o *follow-up*. A RFA também permite avaliar a estabilidade do implante (ISQ) em função da rigidez do interface implante-osso, sendo afetada por factores como o tempo de cicatrização, a densidade óssea e a altura do implante exposto acima da crista ossea alveolar.<sup>42</sup>

No estudo realizado por Diana et al.<sup>43</sup>, o PRF não melhorou significativamente a estabilidade dos implantes imediatos com estabilidade primária adequada (ISQ > 60) comparativamente ao grupo controle. A estabilidade primária é definida como estabilidade biométrica imediatamente após a inserção do implante, é um factor determinante para o sucesso a longo prazo dos implantes com a prevenção de micromoção.<sup>44</sup> De facto, cada micrómetro de movimento induz stress, impedindo a formação e remodelação óssea. Micromoção <50 microns é aceitável, enquanto um micromoção > 150 microns pode causar encapsulamento fibroso, reabsorção óssea levando finalmente à falha do implante.<sup>45</sup> Uma estabilidade primária baixa é considerada quando o ISQ está inferior a 40. No grupo de estudo, 6/21 implantes tinham uma estabilidade primária <40 ISQ. Após 3 meses de cicatrização, 4 deles ganharam uma estabilidade secundária adequada (63,8 ISQ). A estabilidade secundária representa a melhoria da estabilidade através da nova formação óssea peri-implantar através de uma remodelação e uma osteo-condução gradual.<sup>46</sup> Isto pode sugerir que o PRF desempenha um papel relevante, na melhoria da nova formação óssea ao redor do implante e que poderá melhorar a regeneração óssea com estabilidade primária entre 30 e 60 ISQ.

Resultados semelhantes foram obtidos por Öncü et al.<sup>1</sup> De acordo com o estudo destes autores a aplicação do PRF aumentou a estabilidade do implante durante o período inicial de cicatrização, e uma simples aplicação deste material parece permitir uma osteointegração

mais rápida. De facto, o ISQ médio aumentou continuamente no grupo que utilizou o PRF, enquanto no grupo controle, um aumento foi observado apenas entre a 1ª e a 4ª semana. Além disso, a qualidade óssea demonstra ser um factor importante para a osteointegração. A taxa de sobrevivência do implante no osso tipo IV é menor do que em outros tipos.<sup>47,48</sup> No final do primeiro mês, os ISQ médios dos ossos tipo II e IV eram superiores no grupo PRF comparativamente ao grupo controle. Esta técnica é vantajosa, especialmente quando a qualidade óssea no local do implante é inadequada.

Tabrizi et al.<sup>49</sup> obtiveram resultados semelhantes, observando que a utilização do PRF melhorou a estabilidade de implantes dentários colocados na zona posterior da maxila durante o período de cicatrização. De facto, os RFA são significativamente diferentes entre o grupo de teste e o grupo de controle após 2 semanas ( $p = 0,04$ ), 4 semanas ( $p = 0,014$ ) e 6 semanas ( $p = 0,027$ ).

Outro estudo realizado por Arakeeb et al.<sup>38</sup> comparou o efeito do L-PRF e do laser (LLLT) na osteointegração. As medições foram efetuadas por tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT) na 1ª, 6ª e 12ª semanas após o procedimento. Estes autores observaram que na 6ª e 12ª semanas que o grupo L-PRF foi significativamente mais eficaz ( $p < 0,05$ ) com densidades ósseas mais elevadas, demonstrando um melhor desempenho na osteointegração ao redor dos implantes dentários em comparação ao grupo que utilizou o LLLT. Isto deve-se ao facto de o PRF estimular bastante a atividade osteoblástica e limitar a osteoclastogênese.<sup>41</sup>

Angelo et al.<sup>50</sup> estudaram a estabilidade biomecânica dos implantes em locais maxilares regenerados antes da colocação do implante. Estes autores compararam os efeitos do SHB (fosfato de cálcio auto-endurecedor) com ou sem a adição de PRF na regeneração óssea guiada. Quando o aPRF foi adicionado ao SHB monofásico (100% bTCP), a estabilidade biomecânica revelou-se superior (ITV:  $46,89 \pm 7,03$  Ncm) à obtida pelo MoSHB sozinho (ITV:  $42,51 \pm 7,03$  Ncm) e também superior ao grupo controle (ITV:  $27,87 \pm 6,66$  Ncm). A utilização do PRF em combinação com o SHB revelou ser favorável para alcançar uma estabilidade biomecânica superior ao nível do osso alveolar restaurado.

### Elevação do seio maxilar:

A região maxilar posterior está associada a desafios reais para o sucesso da reabilitação com implantes. De facto, a pneumatização dos seios maxilares após a perda de um dente resulta numa redução na qualidade óssea e numa reabsorção da crista ossea alveolar.<sup>51</sup> A elevação do seio maxilar é realizada pela elevação da membrana de Schneider, permitindo a interposição de enxertos ósseos e a colocação de implantes dentários de comprimento adequado para estabilidade a longo prazo do implante.<sup>52</sup>

A técnica de abordagem lateral, inicialmente descrita por Boyne e James e estabelecida por Tatum<sup>53</sup>, é a mais utilizada para aumentar o seio maxilar, permitindo a colocação de implantes dentários numa região pósterio superior, fortemente reabsorvida.

Entre os estudos selecionados, 4 deles estudaram a eficácia da adição do PRF ao DBBM na elevação sinusal. O DBBM é um biomaterial amplamente utilizado devido à sua semelhança com o osso humano e sua alta taxa de sucesso clínico.<sup>54</sup> No entanto, o DBBM apresenta falta de propriedades osteogênicas atuando principalmente como uma estrutura para a nova formação óssea. Além disso, a maturação deste tipo de material pode levar até 8 meses<sup>55</sup> antes do implante poder ser colocado com segurança no seio maxilar. Uma das soluções propostas, foi adicionar o PRF à preparação, para aumentar a formação óssea, melhorar a estabilidade do implante, promover a osteointegração e acelerar a maturação e cicatrização dos tecidos.

Uma revisão sistemática recente <sup>51</sup> mostrou resultados promissores quando o L-PRF foi utilizado como um material de preenchimento único ou em combinação com substitutos ósseos no seio maxilar.

De acordo com dois estudos feitos por Nizam et al.<sup>56</sup> e Bölükbası et al.<sup>57</sup>, após 6 meses de cicatrização, a adição do PRF ao DBBM não mostrou melhorias significativas ao nível da nova formação óssea, do contato entre o osso recém-formado e substituto ósseo, da percentagem de enxerto ósseo residual, da área de tecidos moles, ou ainda, melhorias no aumento da altura óssea. Estes resultados são apoiados por uma meta-análise recente<sup>58</sup> (2019), explicando que as evidências atuais que sustentam a necessidade de adicionar PRF ao



enxerto ósseo para aumento do seio maxilar, são limitadas. No entanto, os resultados semelhantes das 2 intervenções (com ou sem PRF) podem ser explicados pelo longo tempo de cicatrização do enxerto, não permitindo observar um potencial de aceleração da formação óssea durante o período inicial de cicatrização.

De facto, de acordo com o relato de caso realizado por Pichonato et al.<sup>52</sup>, após 4 meses de cicatrização, a adição do L-PRF permite um processo de cicatrização mais rápido, atestado por uma maior taxa de osso neoformado (2118102 VS 975 535 mm<sup>2</sup>) e uma quantidade menor de tecido fibroso no seio, comparativamente ao grupo sem L-PRF. Além disso, a osteointegração de implantes dentários colocados após 4 meses de cicatrização, foi alcançada com sucesso, alcançando valores de ISQ superiores a 68. A aceleração da cicatrização óssea permitiu a colocação mais precoce dos implantes, sendo possível 4 meses após o enxerto do seio maxilar com L-PRF, em comparação com o período convencional de 8 meses quando o DBBM é utilizado sozinho. No entanto, observa-se pela análise do CBCT que há uma taxa mais alta de reabsorção do seio maxilar quando L-PRF é misturado com DBBM. Esta maior reabsorção pode explicar-se pelo facto de uma quantidade menor de DBBM ter sido misturada com o PRF, ou pelas forças de compressão aplicadas durante a inserção do enxerto na cavidade sinusal, pela técnica cirúrgica, ou ainda, pela altura do osso residual.

Um ensaio clínico randomizado<sup>59</sup> realizado pelo mesmo investigador, encontrou resultados semelhantes. De facto, há um aumento na percentagem de nova formação óssea e uma taxa ligeiramente inferior de tecido fibroso, ocorrendo também uma menor taxa de enxerto residual na cavidade maxilar. O ISQ medido imediatamente após a colocação do implante foi significativamente maior no grupo controle ( $75,13 \pm 5,69$ ) em comparação ao grupo que utiliza o PRF ( $60,9 \pm 9,35$ ). Esta diferença pode ser atribuída aos diferentes tempos de cicatrização entre os 2 grupos (4 meses para o grupo de teste VS 8 meses para o grupo de controle). No entanto, quando o implante foi carregado, a estabilidade do grupo teste aumentou consideravelmente ( $76,08 \pm 5,86$ ), apresentando valores de ISQ semelhantes ao grupo usando DBBM sozinho ( $75,75 \pm 6,11$ ). Isto indica que o tempo de cicatrização do implante desempenha um papel crucial no aumento da estabilidade secundária. Contrariamente ao relato de caso acima referido, o CBCT não mostrou diferenças significativas em termos de taxa de absorção em todos os momentos. Uma das limitações destes dois estudos, é que os grupos são comparados em momentos diferentes, logo, não é possível confirmar se teria existido mais

osso recém-formado no grupo controle, no caso em que o implante foi colocado anteriormente. Finalmente, todos os estudos acima referidos, revelaram uma taxa de sobrevivência de 100%.

A combinação com partículas de material ósseo tem sido associada a um aumento de custos e a um aumento do risco de infecção. Por conseguinte, a elevação do seio maxilar utilizando PRF como único material de enxerto, foi introduzida recentemente.

O estudo clínico retrospectivo feito por Aoki et al.<sup>60</sup> mostra que a utilização do PRF isoladamente pode criar um espaço entre o soalho sinusal original e a membrana Schneideriana elevada e, que é um procedimento seguro, pois este último é capaz de proteger a membrana durante a colocação do implante, evitando perfurações. Além disso, este procedimento pode ser realizado em caso de baixa altura óssea residual (RBH), pois apresenta uma taxa de sucesso de 100% quando a RBH é maior ou igual a 4 mm. No entanto, deve ser feito com cautela no caso de RBH <4mm, pois neste caso a taxa de sucesso diminui (69,9%), com maior risco de perda de um implante. Isto demonstra claramente que a taxa de sobrevivência é afetada pela pré-existência de altura óssea remanescente entre o soalho do seio maxilar e a crista ossea alveolar. Além disso, 3 dos 4 pacientes que perderam um implante eram fumadores ou bruxomanos, factores que podem estar associados a um risco aumentado de perda do implante.<sup>61,62</sup>

## CONCLUSÕES

Em conclusão, o PRF parece reduzir as variações dimensionais da crista ossea alveolar em relação à cicatrização natural, mas parece ser menos eficaz na preservação do volume da crista, quando são testados outros substitutos ósseos.

Além disso, o PRF parece acelerar a cicatrização dos tecidos duros, com uma maturação e uma remodelação precoce do osso. Parece ainda melhorar a cicatrização dos tecidos moles. De facto, o PRF pode ser capaz de reduzir a inflamação e o risco de infecção das mucosas, podendo diminuir a dor e o desconforto pós-operatórios.

Além disso, a aplicação do PRF pode melhorar a estabilidade do implante dentário durante a fase inicial da osteointegração, e parece ser uma técnica vantajosa quando a qualidade óssea é inadequada.

Finalmente, a adição do PRF ao DBBM não parece ter qualquer efeito na elevação do seio maxilar após um período de cicatrização convencional, mas pode permitir uma cicatrização mais rápida após um período mais curto (4 meses), permitindo a colocação precoce do implante com uma osteointegração bem-sucedida.

Embora seja possível utilizar o PRF em quase todos os procedimentos em implantologia, o seu potencial benefício clínico nos resultados a longo prazo ainda não foi totalmente estabelecido.

Para fundamentar estas conclusões, são necessários futuros RCT bem concebidos com acompanhamento a longo prazo, incluindo a participação de um maior número de pacientes.

No que diz respeito à elevação do seio maxilar, é necessário realizar mais RCT investigando o uso do PRF como o único material de enchimento ou em combinação com outros substitutos ósseos.

Outro aspecto interessante que requer maior atenção é a investigação dos possíveis efeitos do PRF em pacientes medicamente comprometidos ou nas extracções com grave deficiência óssea. Podem também ser úteis estudos adicionais para verificar se a idade e o género influenciam o efeito do PRF.

Além disso, o número de membranas de PRF necessário para obter um benefício clínico continua a não ser claro. São necessárias outras RCT bem concebidas para estabelecer critérios de atuação clínica, definindo quando se encontra indicado e em que tipo de doentes se pode recomendar a utilização do PRF.

## REFERÊNCIAS

1. Öncü E, Alaaddinoglu EE. The effect of platelet-rich fibrin on implant stability. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015;30:578-582.
2. Zohrabian VM, Sonick M, Hwang D, Abrahams JJ. Dental implants. *Semin Ultrasound CT MR*. 2015; 36:415-426. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2015.09.002> PMID:26589695
3. Jenny G, Jauernik J, Bierbaum S, Bigler M, Gratz KW, Rucker M, Stadlinger B. A systematic review and meta-analysis on the influence of biological implant surface coatings on peri-implant bone formation. *J Biomed Mater Res A*. 2016; 104:2898-2910. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35805> PMID:27301790
4. Shemtov-Yona K, Rittel D. An overview of the mechanical integrity of dental implants. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:547384. <https://doi.org/10.1155/2015/547384> PMID:26583117 PMCID:PMC4637045
5. Wood DL, Hoag PM, Donnenfeld OW and Rosenfeld LD: Alveolar crest reduction following full and partial thickness flaps. *J Periodontol* 43: 141-144, 1972.
6. 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 Restor. Dent*. 2003, 23, 313–323.
7. Van der Weijden F, Dell'Acqua F, Slot DE: Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: A systematic review. *J Clin Periodontol* 36:1048, 2009
8. Gluckman, H. (2017). Platelet Rich Fibrin as an Adjunct to Implant Dentistry. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications*, 145-157
9. Sohn D, Moon JW, Moon KN, Cho SC, Kang PS. New bone Formation in the maxillary sinus using only absorbable gelatin sponge. *J Oral and Maxillofac Surg*. 2010;68:1327-1333.
10. Choukroun, J., & Miron, R. J. (2017). Platelet Rich Fibrin: A Second-Generation Platelet Concentrate. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications*, 1–14. <https://doi.org/10.1002/9781119406792.ch1>
11. devries RA, de Bruin M, Marx JJ, Hart HC, Van de Wiel A. Viability of platelets collected by apheresis versus the platelet-rich plasma technique: a direct comparison. *Transfusion science*. 1993; 14(4):391–8.

12. Anfossi G, Trovati M, Mularoni E, Massucco P, Calcamuggi G, Emanuelli G. Influence of propranolol on platelet aggregation and thromboxane B2 production from platelet-rich plasma and whole blood. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 1989;36(1):1–7.
13. Fijnheer R, Pietersz RN, de Korte D, Gouwerok CW, Dekker WJ, Reesink HW, et al. Platelet activation during preparation of platelet concentrates: a comparison of the platelet-rich plasma and the buffy coat methods. Transfusion. 1990;30(7):634–8.
14. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. J Dent Res. 2010;89(3): 219–29.
15. Al-Hamed F. S., Tawfik M. A., Abdelfadil E., & Al-Saleh M. A. Q. (2017). Efficacy of platelet-rich fibrin after mandibular third molar extraction: A systematic review and meta-analysis. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 75(6), 1124–1135. 10.1016/j.joms.2017.01.022
16. Whitmann DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an alternative to brin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg. 1997;55:1294-1299.
17. Dohan, S., Choukroun, J., Dohan, A., Donsimoni, J. M., Gabrieleff, D., Fioretti, F., Korb, G., & Dohan, D. (2004). Platelet Rich Fibrin (PRF): un nouveau biomatériau de cicatrisation: Biotechnologies et fibrine, plaquettes et cytokines, aspects immunitaires, implications thérapeutiques. 2 e partie: Plaquettes et cytokines. *Implantodontie*, 13(2), 99–108. <https://doi.org/10.1016/j.implan.2004.06.002>
18. Bolukbasi N, Ersanli 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;41:586-595.
19. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. 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;101:51-55.
20. 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;27:63-69
21. Avila, G.; Wang, H.-L.; Galindo-Moreno, P.; Misch, C.E.; Bagramian, R.A.; Rudek, I.; Benavides, E.; Moreno-Riestra, I.; Braun, T.; Neiva, R. The influence of the bucco-palatal distance on sinus augmentation outcomes. J. Periodontol. 2010, 81, 1041–1050.
22. Galindo-Moreno, P.; Moreno-Riestra, I.; Ávila-Ortiz, G.; Padial-Molina, M.; Gallas-Torreira, M.; Sánchez-Fernández, E.; Mesa, F.; Wang, H.L.; O'Valle, F. Predictive factors

for maxillary sinus augmentation outcomes: A case series analysis. *Implant. Dent.* 2012, 21, 433–440.

23. Zhang, Y., Ruan, Z., Shen, M., Tan, L., Huang, W., Wang, L., & Huang, Y. (2018). Clinical effect of platelet-rich fibrin on the preservation of the alveolar ridge following tooth extraction. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15(3), 2277–2286. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5696>
24. Clark, D., Rajendran, Y., Paydar, S., Ho, S., Cox, D., Ryder, M., Dollard, J., & Kao, R. T. (2018). Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontology*, 89(4), 379–387. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0466>
25. Boora, P., Rathee, M., & Bhorja, M. (2015). Effect of Platelet Rich Fibrin (PRF) on peri-implant soft tissue and crestal bone in one-stage implant placement: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(4), ZC18–ZC21. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/12636.5788>
26. Areewong, K., Chantaramungkorn, M., & Khongkhunthian, P. (2019). Platelet-rich fibrin to preserve alveolar bone sockets following tooth extraction: A randomized controlled trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21(6), 1156–1163. <https://doi.org/10.1111/cid.12846>
27. Mendoza-Azpur, G., Olaechea, A., Padiál-Molina, M., Gutiérrez-Garrido, L., O'Valle, F., Mesa, F., & Galindo-Moreno, P. (2019). Composite Alloplastic Biomaterial vs. Autologous Platelet-Rich Fibrin in Ridge Preservation. *Journal of Clinical Medicine*, 8(2), 223. <https://doi.org/10.3390/jcm8020223>
28. De Angelis, P., De Angelis, S., Passarelli, P. C., Liguori, M. G., Manicone, P. F., & D'Addona, A. (2019). Hard and Soft Tissue Evaluation of Different Socket Preservation Procedures Using Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin: A Retrospective Clinical and Volumetric Analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 77(9), 1807–1815. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.05.004>
29. Zhou, J., Li, X., Sun, X., Qi, M., Chi, M., Yin, L., & Zhou, Y. (2018). Bone regeneration around immediate placed implant of molar teeth with autologous platelet-rich fibrin Two case reports. *Medicine (United States)*, 97(44), 1–8.
30. Barone A, Ricci M, Romanos GE, Tonelli P, Alfonsi F and Covani U: Buccal bone deficiency in fresh extraction sockets: A prospective single cohort study. *Clin Oral Implants Res* 26: 823-830, 2015.
31. DohanDM, ChoukrounJ, DissA, DohanSL, DohanAJ, MouhyiJ and Gogly B: Platelet-rich brin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101: e37-e44, 2006.

32. Aroca S, Keglevich, Barbieri B, Gera L, Etienne D. Clinical evaluation of a modified coronally advanced ap alone or in combination with a platelet–rich brin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6- month study. *J Periodontol*. 2009;80(2):244-52.
33. Soadoun AP, Touati B. Soft tissue recession around implants: is it still unavoidable? — Part II. *Pract Proced Aesthet Dent*. 2007;19(2):81-87.
34. Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *J Clin Periodontol*. 2014;41(15):6–22.
35. Del Fabbro, M.; Bortolin, M.; Taschieri, S. Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing? A systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2011, 40, 891–900.
36. Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Bolz W and Huerzeler M: Tissue alterations after tooth extraction with and without surgical trauma: A volumetric study in the beagle dog. *J Clin Periodontol* 35: 356-363, 2008.
37. Beck TM and Mealey BL: Histologic analysis of healing after tooth extraction with ridge preservation using mineralized human bone allograft. *J Periodontol* 81: 1765-1772, 2010.
38. Arakeeb, M. A. A., Zaky, A. A., Harhash, T. A. H., Salem, W. S., & El-Mofty, M. (2019). Effect of combined application of growth factors and diode laser bio-stimulation on the Osseo integration of dental implants. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(15), 2520–2527. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.672>
39. Barone A, Covani U, Cornelini R, Gherlone E. Radiographic bone density around immediately loaded oral implants: A case series. *Clin. Oral Implants Res*. 2003; 14:610-15. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2003.00878.x>
40. Romanos, G. (2016). Biomolecular Cell-Signaling Mechanisms and Dental Implants: A Review on the Regulatory Molecular Biologic Patterns Under Functional and Immediate Loading. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 31(4), 939–951. <https://doi.org/10.11607/jomi.4384>
41. Kumar A, Mahendra J, Samuel S, Govindraj J, Loganathan T, Vashum Y, Mahendra L, Krishnamoorthy T. Platelet-rich fibrin/biphasic calcium phosphate impairs osteoclasts differentiation and promotes apoptosis by the intrinsic mitochondrial pathway in chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2018; 0:1-11. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0306> PMID:29958327

42. Sennerby L, Meredith N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis: biological and biomechanical aspects and clinical implications. *Periodontol 2000* 2008;47:51–66.
43. Diana, C., Mohanty, S., Chaudhary, Z., Kumari, S., Dabas, J., & Bodh, R. (2018). Does platelet-rich fibrin have a role in osseointegration of immediate implants? A randomized, single-blind, controlled clinical trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(9), 1178–1188. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.01.001>
44. Javed F, Romanos GE. The role of primary stability for successful immediate loading of dental implants. A literature review. *J Dent* 2010;38:612–20.
45. Szmukler-Moncler S, Salama H, Reinge-wirtz Y, Dubruille JH, Davies JE. Timing of loading and effect of micromotion on bone?dental implant interface: review of experimental literature. *J Biomed Mater Res* 1998;43:192–203.
46. Atsumi M, Park SH. Methods used to assess implant stability: current status. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;22:743–54.
47. Jaffin RA, Berman CL. The excessive loss of Brañemark fixtures in type IV bone: a 5-year analysis. *J Periodontol* 1991;62:2–4.
48. Muelas-Jimenez MI, Olmedo-Gaya MV, Manzano-Moreno FJ, Reyes-Botella C, Vallecillo-Capilla M. Long-term survival of dental implants with different prosthetic loading times in healthy patients: a 5-year retrospective clinical study. *J Prosthodont* 2017;26:99–106.
49. Tabrizi, R., Arabion, H., & Karagah, T. (2018). Does platelet-rich fibrin increase the stability of implants in the posterior of the maxilla? A split-mouth randomized clinical trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(5), 672–675. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.07.025>
50. Angelo, T., Marcel, W., Andreas, K., & Izabela, S. (2015). Biomechanical stability of dental implants in augmented maxillary sites: Results of a randomized clinical study with four different biomaterials and PRF and a biological view on guided bone regeneration. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/850340>
51. Ali S, Bakry SA, Abd-Elhakam H. Platelet-rich fibrin in maxillary sinus augmentation: a systematic review. *J Oral Implantol*. 2015;41: 746–753.
52. Pichotano, E. C., Molon, R. S. De, Guilherme, L., Paula, F. De, Souza, R. V. De, Jr, E. M., Zandim-barcelos, D. L., & Pichotano, E. C. (n.d.). *Journal of Oral Implantology Early placement of dental implants in maxillary sinus grafted with leukocyte and platelet-*

*rich fibrin ( L-PRF ) and deproteinized bovine bone mineral Department of Diagnosis and Surgery , School of Dentistry at Araraquara , Sa.*

53. Juzikis, E., Gaubys, A., & Rusilas, H. (2018). Uses of maxillary sinus lateral wall bony window in an open window sinus lift procedure: literature review. *Stomatologija*, 20(1), 14–21.
54. Hallman M, Thor A. Bone substitutes and growth factors as an alternative/complement to autogenous bone for grafting in implant dentistry. *Periodontol* 2000. 2008;47:172-192.
55. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, 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;101:299-303.
56. Nizam, N., Eren, G., Akcalı, A., & Donos, N. (2018). Maxillary sinus augmentation with leukocyte and platelet-rich fibrin and deproteinized bovine bone mineral: A split-mouth histological and histomorphometric study. *Clinical Oral Implants Research*, 29(1), 67–75. <https://doi.org/10.1111/clr.13044>
57. Bolukbasi, N., Ersanli, S., Keklikoglu, N., Basegmez, C., & Ozdemir, T. (2015). Sinus augmentation with platelet-rich fibrin in combination with bovine bone graft versus bovine bone graft in combination with collagen membrane. *Journal of Oral Implantology*, 4(5), 586–595. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-13-00129>
58. Liu et al Liu, R., Yan, M., Chen, S., Huang, W., Wu, D., & Chen, J. (2019). Effectiveness of Platelet-Rich Fibrin as an Adjunctive Material to Bone Graft in Maxillary Sinus Augmentation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trails. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7267062>
59. Pichotano, E. C., de Molon, R. S., de Souza, R. V., Austin, R. S., Marcantonio, E., & Zandim-Barcelos, D. L. (2019). Evaluation of L-PRF combined with deproteinized bovine bone mineral for early implant placement after maxillary sinus augmentation: A randomized clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21(2), 253–262. <https://doi.org/10.1111/cid.12713>
60. Aoki, N., Maeda, M., Kurata, M., Hirose, M., Ojima, Y., Wada, K., & Shibuya, Y. (2018). Sinus floor elevation with platelet-rich fibrin alone: A Clinical retrospective study of 1-7 years. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 10(10), e984–e991. <https://doi.org/10.4317/jced.55113>
61. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Smoking and dental implants: a systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2015;43:487- 498

62. Chrcanovic BR, Kisch J, Albrektsson T, Wennerberg A. Bruxism and dental implant failures: a multilevel mixed effects parametric survival analysis approach. *J Oral Rehabil.* 2016;43:813-82

