

FELIPE VILHENA BRILHANTE

**CONTRAÇÃO VOLUMÉTRICA DE DIFERENTES MATERIAIS
DE ENXERTOS NO PREENCHIMENTO DE CAVIDADES
SINUSAIS: ESTUDO PROSPECTIVO, PARALELO E
CONTROLADO**

Dissertação apresentada à Universidade Guarulhos
para obtenção do título de Doutor em Odontologia,
Área de Concentração Implantodontia

Orientador: Prof. Dr. Jamil Awad Shibli

Co-orientadores: Prof. Dra. Alessandra Cassoni
Ferreira

Prof. Dr. Elton Gonçalves Zenóbio

Guarulhos

2015

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas Fernando Gay da Fonseca

B857c

Brilhante, Felipe Vilhena

Contração volumétrica de diferentes materiais de enxertos no preenchimento de cavidades sinusais: estudo prospectivo, paralelo e controlado / Felipe Vilhena Brilhante. -- 2015.

38 f.; 31 cm.

Orientador: Profº. Dr. Jamil Awad Shibli

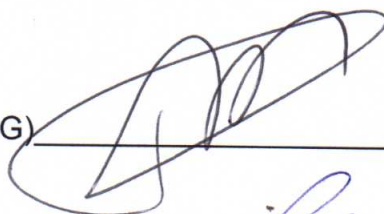
Tese (Doutorado em Odontologia) – Centro de Pós-Graduação e Pesquisa e Extensão, Universidade Guarulhos, Guarulhos, SP, 2015.

1. Levantamento de seio maxilar 2. Enxerto osso autógeno 3. Fibrina rica em plaquetas 4. Alteração dimensional 5. Tomografia computadorizada I. Título II. Shibli, Jamil Awad (Orientador). III. Universidade Guarulhos

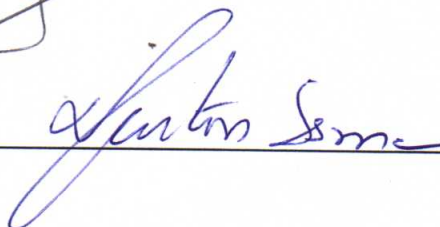
A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de DOUTORADO, intitulada "CONTRAÇÃO VOLUMÉTRICA DE DIFERENTES MATERIAIS DE ENXERTOS NO PREENCHIMENTO DE CAVIDADES SINUSAIS: ESTUDO PROSPECTIVO, PARALELO E CONTROLADO" em sessão pública realizada em 09 de dezembro de 2015 considerou o candidato Felipe Vilhena Brilhante aprovado.

COMISSÃO EXAMINADORA:

1. Prof. Dr. Jamil Awad Shibli (UnG)



2. Prof. Dr. Newton Sesma (FOUSP)



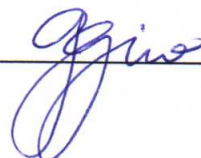
3. Prof. Dr. Ricardo Scarparo Navarro (UNICASTELO)



4. Prof. Dr. Marcelo de Faveri (UnG)



5. Profa. Dra. Gabriela Giro Araujo (UnG)



Guarulhos, 09 de dezembro de 2015.

Dedico os meus Pais Adalcides Brilhante e Eliana Brilhante por todo o empenho e dedicação e apoio em todos os momentos da vida e da pós graduação

A minha esposa Geiza Diniz de Magalhães por te sido minha incentivadora e por me confortar nos momentos de inseguraça.

Agradecimentos

À Deus por todas as oportunidades, por me dar força nos momentos difíceis iluminando o meu caminho.

Aos meus Pais Adalcides Conde Brilhante e Eliana Vilhena Brilhante que sempre apoiaram os meus sonhos possibilitando sempre a minha caminhada profissional, por todos os conselhos e orientações.

A minha esposa Geiza Diniz de Magalhães por te sido meu apoio nesta caminhada, um incentivo e fonte de inspiração.

Aos Professor Dr. Jamil Awad Shibli por todas oportunidades proporcionadas a mim, por ser um profissional admirável de grandes ensinamentos, mostrando-se sempre solícito e paciente.

À Professora Dra. Magda Feres, coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, e à Professora Dra. Luciene Cristina de Figueiredo, pela oportunidade de aperfeiçoamento profissional nesta renomada instituição.

Aos demais membros da equipe docente do Programa de Doutorado da UnG, professores Prof. Dr. Marcelo de Faveri, Profa. Dra. Marta Ferreira Bastos, Profa. Dra. Poliana Mendes Duarte, Prof. Dr. José Augusto Rodrigues, Prof. Dr. André Reis, Profa. Dra. Gabriela Giro Araujo e Profa. Dra. Alessandra Cassoni Ferreira pela atenção e pelos ensinamentos compartilhados.

Aos meus amigos de pós graduação Rafael de Oliveira Dias, Fernando Alves Feitosa, Fabio Borges e Fabio Cozzolino pelo acolhimento, momentos de alegria ensinamentos e amizade.

Se queremos progredir, não devemos repetir a história, mas fazer uma nova.

Mahatma Gandhi

RESUMO

Este estudo avaliou a alteração dimensional por meio de tomografia computadorizada de dois tipos de enxertos ósseos utilizados em procedimentos de reconstrução óssea de cavidades sinusais. A amostra foi constituída de 23 indivíduos com necessidade de levantamento de seio maxilar bilateral totalizando 46 seios maxilares. No lado controle, foi utilizado enxerto de osso autógeno enquanto no lado teste foi utilizado fibrina rica em plaquetas (PRF). Nos períodos de 14 e 180 dias foram realizadas mensurações por meio de tomografia computadorizada por dois observadores calibrados, a fim de se verificar possíveis alterações dimensionais. Foi utilizado o teste de Wilcoxon, para avaliar diferenças entre os grupos para cada tempo avaliado, e o teste de Mann-Whitney, para avaliar as diferenças entre grupos ($p < 0,05$). Os resultados obtidos demonstraram que, tanto o lado teste quanto o lado controle apresentaram alterações dimensionais nos enxertos utilizados no período de estudo. As cavidades sinusais preenchidas com enxerto autógeno apresentaram uma contração média de 36% enquanto o grupo PRF apresentou uma contração de 70% ($p < 0,001$). Conclui-se que o PRF não pode ser utilizado como material de enxerto *per se* da cavidade sinusal, embora o enxerto autógeno tenha apresentado contração volumétrica.

Palavras-chave: Levantamento de seio maxilar. Enxerto osso autógeno. Fibrina rica em plaquetas. Alteração dimensional. Tomografia computadorizada.

ABSTRACT

This study evaluated the dimensional change, by computed tomography, of two types of bone graft used in procedures of bone reconstruction of the maxillary sinus. The study evaluated 23 individuals that needed bilateral maxillary sinus lifting, in a total of 46 maxillary sinus cavities. On the control group autogenous bone graft was used while on platelet rich fibrin (PRF) was used on the test subjects. In the periods of 14 and 180 days, measurements were performed by computed tomography by two calibrated observers in order to verify possible dimensional changes. Differences between groups for each time was assessed by Wilcoxon test, and the Mann-Whitney test to assess differences between group ($p < 0.05$). The results showed that both test and control groups presented dimensional changes on the grafts used in the study period. The autogenous bone presented a volumetric contraction of 36% while the PRF group presented 70% ($p < 0.001$). Concluded that the PRF should not be selected as a graft *per se* although the autogenous bone graft presented volumetric contraction.

Keywords: Maxillary sinus lifting. Autogenous bone graft. Platelet rich-fibrin
Dimensional change. Computed tomography.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. ENXERTOS AUTÓGENOS	12
3. REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 Materiais de enxerto	13
3.2 Fibrina rica em plaquetas	14
3.3 Contração do enxerto no seio maxilar e sua influência	16
4. PROPOSIÇÃO	19
5. MATERIAIS E MÉTODOS	20
5.1. Delineamento experimental	20
5.2. Aspectos éticos	20
5.3. Caracterização da amostra	20
5.4. Procedimentos cirúrgicos	21
5.4.1 Obtenção do material de enxerto L-PRF	21
5.5. Avaliação tomográfica da área enxertada	22
5.5.1 Protocolo de aquisição das imagens	22
5.5.2 . Obtenção das imagens por tomografia computadorizada	22
5.5.3 Análise das imagens.....	22
5.6. Análise dos resultados	25
6. RESULTADOS	26
7.DISSCUSSÃO	28
8.CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

1. INTRODUÇÃO

O surgimento da implantodontia trouxe um novo paradigma a odontologia proporcionando reabilitações orais mais adequadas promovendo estabilidade oclusal, funcional e estética assim como uma maior previsibilidade e longevidade ao tratamento reabilitador. No entanto são necessários alguns fatores para o planejamento reabilitador implantossuportada, instalação e longevidade dos implantes. Um dos fatores principais é a presença de suporte ósseo para instalação de implantes e seu posicionamento tridimensional em relação ao planejamento protético. Desta forma, pacientes com deficiência de suporte ósseo adequado para a instalação de implantes ou tecido ósseo insuficiente para correto posicionamento tridimensional dos implantes para uma reabilitação favorável do ponto de vista estético e funcional, é necessário um tratamento cirúrgico prévio de enxertia óssea para aquisição de condições favoráveis proporcionando preservação, segurança e longevidade ao tratamento reabilitador protético.

Os enxertos ósseos tem sido utilizados na Odontologia para a recuperação de deficiências ósseas e, na escala evolutiva da história, diversas regiões atuaram como área doadora (Jang et al., 2014; Hasan et al., 2013; Mertens et al., 2013). As regiões ósseas doadoras inicialmente eram extra-orais e passaram a ser intra-orais, entretanto a remoção óssea dessas áreas sempre produzia uma grande morbidade pós-operatória e conseqüentemente um desconforto maior para o paciente. Por outro lado, nas reconstruções de maxilas totalmente atróficas são necessárias regiões doadoras com maior conteúdo ósseo por isso na maioria dos casos eram indicadas as regiões extra-orais, principalmente na região do osso ilíaco (Scheerlinck et al., 2013).

Tentando minimizar a morbidade pós-operatória e obter uma maior quantidade de material de enxertia, estudos vem demonstrando a utilização dos biomateriais como substitutos nas reconstruções ósseas (Berglundh;Lindhe, 1997; Khorsand et al., 2012; Caubet et al., 2015). O osso autógeno é considerado o “padrão ouro”, pois é o único que possui as propriedades de ósseocondução, osseoindução e osteogênese enquanto que a maioria dos biomateriais possuem apenas a propriedade de osteocondução.

Atualmente, estudos utilizando barreira composta de fibrina rica em plaquetas (PRF) associados a biomateriais particulados têm demonstrado resultados satisfatórios nas técnicas de regeneração óssea guiada. No entanto, os artigos tem utilizado o PRF como material coadjuvante dos enxertos ósseos. Estes estudos tem demonstrado que, quando o PRF é associado a biomateriais particulados, ele atua sendo um catalizador da renovação celular levando a resultados de maior quantidade de osso novo formado. Em busca de um preenchimento mais adequado para o levantamento de seio maxilar nas técnicas de enxertia óssea e, procurando minimizar a morbidade pós-operatória, um material com melhores características biológicas foi proposto: a avaliação do uso isolado de PRF no levantamento de seio maxilar.

A amplitude do seio maxilar é compreendida superiormente pelo assoalho da órbita, inferiormente pelo processo alveolar da maxila, medialmente pela cavidade nasal e lateralmente pela apófise zigomática. Possui íntima relação com pré-molares e molares, portanto a perda desses elementos desencadeia um processo de reabsorção óssea e expansão do seio maxilar (Wagner et al., 2015).

Uma das técnicas mais utilizadas de enxertia óssea é o levantamento de seio maxilar, considerada uma técnica de prognóstico favorável é utilizada em larga escala por profissionais para se obter tecido ósseo adequado para futura instalação de implantes (Chiapasco; Zaniboni, 2009). Descrita inicialmente por Tatum (1986) preconizava a confecção de uma janela cirúrgica na região de seio maxilar, seguida de elevação da membrana sinusal com posterior preenchimento utilizando enxerto particulado.

Schweikert et al. (2012), demonstraram, em um estudo em macacos, que utilizou a manutenção da janela óssea elevada após a técnica de levantamento de seio com uma miniplaca curvada parafusada a parede lateral o osso maxilar, que era possível obter-se a formação óssea.

Oliveira et al. (2013) propuseram a utilização de parafuso de enxerto de 2,0x12mm ou 2,0x14mm de altura para estabilização da janela sinusal após a técnica de elevação do seio, permitindo o preenchimento do seio apenas com coágulo sanguíneo. Contudo, o estudo pode concluir que, na segunda fase cirúrgica (7 a 8 meses após a primeira fase cirúrgica) foi observado que em 7 dos 10 casos que

utilizou esta técnica, não houve formação óssea adequada para instalação de implantes inviabilizando a utilização desta técnica para enxertia óssea.

2. ENXERTOS AUTÓGENOS

Quando falamos em enxertos ósseos devemos possuir o conhecimento dos tipos existentes e suas indicações. Os enxertos autógenos que são considerados o padrão ouro por serem o único material que possui as propriedades de osteoindução, osteocondução e osteogênese. Para adquirirmos os enxertos autógenos, diversas áreas intra-orais e extra-orais podem tornar-se doadoras. As formas utilizadas para reconstruções de maxila podem ser: blocos ósseos ou particuladas (Martuscelli et al., 2014; Becktor et al., 2008).

Para a obtenção de uma boa quantidade de tecido ósseo para enxertia, temos que buscar os acessos intraorais de região de sínfise mandibular ou de ramo mandibular. Em casos mais severos de reabsorção óssea e de maxilas atróficas, opta-se pela retirada do tecido ósseo de áreas extraorais como calota craniana, tíbia e íliaco por possuírem uma quantidade maior de tecido ósseo. Estes locais, doadores quando acessados, acabam levando a uma área cirúrgica a mais e, conseqüentemente a um aumento no tempo cirúrgico gerando um pós-operatório mais delicado e que pode trazer um desconforto maior para o paciente (Misch, 1999; Sohn et al., 2007).

Dentre as principais áreas doadoras extra-orais dos enxertos autógenos podemos citar a calota craniana e a crista íliaca, ambas possuem vantagens e desvantagens em sua utilização. Chiapasco et al. (2009) dividiram em nove categorias os defeitos ósseos e sugeriram protocolos cirúrgicos para cada categoria encontrada. Em casos de maxilas atróficas severas com defeitos em altura e espessura combinadas e pneumatização do seios maxilares, propuseram o protocolo cirúrgico através de osteotomia Le Fort I com reposicionamento baixo e para frente da maxila, em associação com a interposição de enxertos ósseos autógeno da crista íliaca.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Materiais de enxerto

Com o intuito de diminuir a morbidade cirúrgica trans-operatória e o desconforto pós-operatório devido à abertura de dois ou mais leitos cirúrgicos buscando cada vez mais a utilização de biomateriais e indicado cada vez menos a enxertia autógena.

Diversos biomateriais tem sido propostos e utilizados como substitutos de enxertia ósseas com finalidade de instalação de implantes como os enxertos autógenos, os xenógenos (bovino, suíno e equino) e os sintéticos (hidroxiapatita, β -tricálcio fosfato, biovidros, etc). Entretanto, sabemos que um adequado biomaterial possui as propriedades de osseoindução, ósseocondução e osteogênese. O único biomaterial que possui tais propriedades é o osso autógeno (Becktor et al., 2008). Portanto, tem-se tentado associar propriedades biológicas aos biomateriais existente no mercado com intuito de aprimoramento das propriedades dos mesmos.

Através de uma revisão de literatura, Browaeys et al. (2007) levantaram 26 artigos entre os anos de 1994 a 2004, com estudo em animais para observar a eficácia de diferentes biomateriais usados em preenchimento em cirurgia de levantamento de seio maxilar. O estudo pode comprovar que, no geral, o enxerto autógeno é o material mais escolhido para os levantamentos de seio maxilar por possuir alta osteocondução e, por depender menos da migração endosteal de osso oriundo do assoalho do seio maxilar. No entanto, este material tem demonstrado uma reabsorção de 40% do seu volume. Outro fator constatado foi que, a utilização da mistura do osso autógeno e osso bovino mineral mostrou-se benéfica para os enxertos atuando como um material de reabsorção lenta, portanto mantendo os espaços durante este processo. Entretanto foi observado que o osso desmineralizado congelado possui resultados inferiores aos outros materiais.

Mordenfeld et al. (2014) acompanharam longitudinalmente quatorze pacientes em um período de dez anos em que foram realizadas cirurgias de levantamento de seio utilizando osso liofilizado bovino misturado ao osso autogeno na proporção 80:20. O estudo pode concluir que, a mistura de biomaterial de origem bovina com o osso autógeno foi crucial para estabilidade dos implantes ao longo dos anos.

Atualmente tem se tornado uma tendência a mistura com proporções de 50% de biomaterial substituto ósseo de reabsorção lenta com 50% de osso autógeno nas diversas técnicas empregadas nos enxertos ósseos assim como no levantamento de seio maxilar. Recentemente um artigo demonstrou o uso de BioOss misturado com células ósseas mesenquimais da crista íliaca em levantamentos de seio(grupo teste) e como BioOss misturado ao osso autógeno(grupo controle). Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos(Rickert et al., 2014).

3.2. Fibrina rica em plaquetas

A fibrina rica em plaquetas (PRF) apareceu no mercado através do estudo de Choukroun publicado em 2001 e, desde então, tem sido proposto o uso deste biomaterial extraído do sangue do próprio paciente como uma barreira mecânica e um estimulador biológico que modula a remodelação óssea proporcionando melhor qualidade ao novo tecido ósseo formado.

O PRF é a segunda geração de concentrado de plasma e consiste em um concentrado de fibrina utilizado para aceleração cicatricial dos tecidos moles e duros através da estimulação de uma maior angiogênese e proteção da ferida cirúrgica com a liberação de citocinas e leucócitos. Este biomaterial possui a qualidade de ser totalmente natural pois diferente do plasma rico em plaquetas não é associado nem um tipo de reação química (Dohan et al., 2006; Choukroun et al., 2006). As plaquetas possuem uma vida útil de 10 dias em média e durante este período secretam granulos como α -grânulos que contém proteínas que irão promover a coagulação através de fatores de coagulação como β - tromboglobulina, fibronectina, trombospondina, fibrinogênio. Também são liberados neste processo fatores de crescimento, inibidores de fibrinólise e imunoglobulinas, além disso são aderidos a membrana plaquetária o colágeno e a trombina que são responsáveis pela hemostasia. Durante este processo são liberados citocinas que acabam estimulando a migração e proliferação de células dentro da rede de fibrina. Também são liberados fatores que irão regular o processo inflamatório e cicatricial fibrosa como o TGF β -1 e os PDGFs responsáveis pela migração, proliferação e sobrevivência de

células mesenquimais responsáveis pelo mecanismo de remodelação do tecido cicatricial (Dohan et al., 2006).

Um estudo avaliou a concentração dos fatores de crescimento encontrados no concentrado do PRF determinando a existência de fatores de crescimento de derivados de plaqueta (PDGF), transformadores de fator de crescimento β (TGF- β), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento de insulina 1(IGF-1). Tais fatores presentes no plasma são importantes por exercerem efeitos quimiotáticos estimuladores de osteoblastos, o TGF- β importante na promoção de matriz óssea e o PDGF-AB atuar no mecanismo de reparação de cartilagem ambos processos importantes na reparação e estimulação óssea (Su et al., 2009)

Um estudo promissor utilizou L-PRF em alvéolos dentários após a extração demonstrando uma melhor resposta cicatricial de tecido ósseo e tecido mole (Hauser et al., 2013). Seguido do estudo que utilizou o L-PRF para preenchimentos de espaços entre implante instalados imediatamente pós extração e crista óssea vestibular. O estudo pode constatar a manutenção de crista óssea, rápida cicatrização do tecido mole e conseqüentemente a manutenção de papila (Marrelli et al., 2013). Novos estudos em modelo animal tem demonstrado que a utilização do PRF quando combinado com outros biomateriais como o biovidro, hidroxiapatita e β -tricalciofosfato tem demonstrado um aumento significativo no ganho ósseo (Acar et al., 2014)

Jeong et al. (2014), através de um estudo de avaliação histológica em cães, observaram o comportamento do material L-PRF como material único de enxerto em cirurgias de levantamento de seio associadas a instalação de implantes. Os dados histológicos do estudo levaram a concluir que o material não possui uma previsibilidade quanto à formação óssea quando utilizado na técnica de levantamento de seio com instalação de implantes simultânea. Entretanto, outros estudos mostram que a técnica de levantamento de seio maxilar associado a imediata instalação de implantes utilizando apenas membranas do L-PRF para preenchimento do seio maxilar, leva a uma formação óssea (Tajima et al., 2013; Simonpieri et al., 2011; Mazor et al., 2009). Outros estudos comprovam que a simples inserção de implantes para manutenção da membrana sinusal promove uma

formação de coágulo que, como consequência, estimula a formação óssea (Borges et al., 2011; Mangano et al., 2010). Entretanto, estas técnicas possuem a limitação de ser necessária uma altura de osso remanescente maxilar de, no mínimo, 4 mm para se obter o travamento dos implantes (Garlini et al., 2010).

Recentemente, um estudo em modelo animal foi desenvolvido usando barreira de titânio comparando o tratamento ao PRF e outros biomateriais e mostrou que houve semelhança na formação óssea do PRF quando comparada a outros biomateriais (Ozdemir et al., 2013).

Desta maneira, torna-se questionável se o concentrado de fibrina seria capaz de ser usado como preenchimento do seio com finalidade de formação óssea devido à manutenção da membrana sinusal levantada, mesmo sem instalação de implantes. Contudo, ainda existem poucas publicações a respeito do L-PRF e estudos ainda controversos sobre a verdadeira forma de atuação e aplicabilidade na Odontologia.

3.3. Contração do enxerto no seio maxilar e sua influência

Da mesma maneira que o ganho de tecido ósseo através das técnicas de enxerto de levantamento de seio são importantes, torna-se essencial a manutenção volumétrica deste material no seio maxilar para posterior instalação dos implantes. Estudos mostram que diferentes materiais ósseos respondem de maneira diferente à reabsorção e renovação óssea e celular podendo sofrer maiores contrações promovidas pela atividade osteoclástica portanto possuem menor estabilidade de manutenção do seu volume no processo de remodelação (Lundgren et al., 1996; Jensen et al., 1998).

Outro estudo avaliou a sobrevida de implantes instalados em maxilas que passaram por procedimento de levantamento de seio maxilar (Hallman et al., 2002a). O material enxertado usado foi a mistura de 80% de hidroxiapatita bovina e 20% de osso autógeno. Foi feito um acompanhamento tomográfico de 3 meses e 12 meses após os enxertos e 1 ano após a carga funcional dos implantes instalados. Antes das instalações das próteses sobre implante, seis implantes foram perdidos levando a taxa de sobrevida de 90,7%. Todos os paciente receberam restaurações

fixas sobre implante com uma taxa de sobrevida de 100% após a instalação das próteses. Após 1 ano das próteses instaladas, foi observado que não houve perda óssea em espessura, entretanto ocorreu uma pequena perda óssea em altura que foi estatisticamente significativa (Hallman et al., 2002a). Ainda no mesmo ano, Hallman et al. (2002b) complementaram sua observação através de um estudo histológico. Avaliaram o contato entre o tecido ósseo e a superfície dos implantes no grupo teste(hidroxiapatita e osso) e grupo controle(osso autógeno)comprovando que, apesar de pequena contração volumétrica do grupo controle em comparação com o grupo teste não houve diferença estatística no contato entre osso e implante demonstrando que a mistura de hidroxiapatita bovina e osso autógeno na proporção de 80:20 pode ser um material adequado para os enxertos ósseos.

Estudos utilizando diferentes formas de inserção dos enxertos autógenos no levantamento de seio demonstraram que ocorre uma contração volumétrica desses materiais onde a perda de volume no seio maxilar e osso autógeno particulado se apresentou maior do que quando usado enxerto autógeno em bloco (Sbordone et al, 2013).

Sbordone et al. (2014) defendem a utilização de osso humano liofilizado em bloco para levantamento de seio maxilar demonstrando uma contração volumétrica em um acompanhamento em 6 meses semelhante a esse material quando comparados com enxerto em bloco do íliaco. Os dados do estudo sugerem que a realização de levantamento de seio maxilar com materiais ósseos alogênicos na forma de blocos poderiam ser considerados, mesmo quando a espessura do soalho residual é inferior a 3 mm.

Estudos mostram que a contração volumétrica do seio maxilar quando usado diversos tipos de biomateriais é evidente a diminuição do volume do enxerto ao longo dos primeiros seis meses de remodelação, independentemente da composição do enxerto. Desta forma sugere-se a utilização de uma quantidade maior de biomaterial contando com a reabsorção que ocorrerá (Kuhl et al., 2014; Korac et al., 2013; Won et al., 2011).

Outro estudo importante foi o de Cosso et al. (2014) que através de tomografia computadorizada avaliaram as mudanças dimensionais dos enxertos comparando a mistura de hidroxiapatita com osso autógeno na proporção de 80:20

comparado ao enxerto autógeno em levantamento de seio maxilar bilateral. Foi realizado um acompanhamento tomográfico de 15 e 180 dias após as instalações dos enxerto ósseos. O estudo pode comprovar que a contração volumétrica no lado controle onde for utilizado apenas enxerto autógeno demonstrou uma maior contração volumétrica do material no período de remodelação comprovando uma maior estabilidade da dimensão volumétrica do lado teste onde for utilizado a mistura de hidroxiapatita com osso autógeno.

No estudo de Berberi et al. (2015) que analisaram enxertos mineralizados de osso cortical (MCBA) através de tomografia computadorizada cone beam após levantamento de seio maxilar nos tempos de 2 semanas, 4 meses e 12 meses e quantificaram através de um *software* o volume ósseo em centímetros cúbicos. O estudo pode constatar que após 12 meses houve uma perda de 20,63% no volume ósseo mesmo com implantes já instalados.

4. PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar, por meio de tomografia computadorizada de feixe cônico, a contração volumétrica de enxertos ósseo autógeno comparado à fibrina rica em plaquetas (L-PRF) utilizado para o preenchimento da cavidade sinusal no levantamento de seio maxilar.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Delineamento experimental

Este estudo prospectivo avaliou a contração de 2 tipos de enxerto em pacientes submetidos à reconstrução bilateral da região posterior da maxila, com a finalidade de reabilitação com próteses implantossuportadas. O fator estudado foi a porcentagem de contração do preenchimento do seio maxilar com osso autógeno (**Grupo controle**) comparado ao coágulo com enxerto de L-PRF (**Grupo teste**), após realização de elevação do assoalho do seio maxilar. Dois grupos experimentais foram constituídos, sendo a variável de resposta estudada alteração dimensional volumétrica, em porcentagem por meio de tomografia computadorizada 3D.

5.2. Aspectos éticos

Este estudo prospectivo, paralelo e controlado foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade de Guarulhos (CEP-UnG processo n 241.602/2013) e está de acordo com as normas e diretrizes da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta a pesquisa com envolvimento de seres humanos.

Os indivíduos selecionados receberam informações verbais e escritas sobre o estudo. Aqueles que se dispuseram a participar leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5.3. Caracterização da amostra

Foram selecionados 23 pacientes (11 homens e 12 mulheres) totalizando 46 cavidades sinusais com idade entre 33 e 70 anos que necessitavam de levantamento de seio maxilar bilateralmente e que apresentavam remanescente ósseo alveolar de no máximo 3mm de altura de remanescente ósseo entre a crista do rebordo e o assoalho do seio maxilar. Os critérios de exclusão desse estudo foram: indivíduos com evidências clínicas e radiográficas pré-operatórias de alterações locais e sistêmicas que contra indicassem o procedimento de elevação de assoalho do seio maxilar sem a inserção simultânea de implantes osseointegrados, e não apresentar diabetes *mellitus*, hábitos de alcoolismo e tabagismo, assim como

portadores de patologias do seio maxilar e cirurgias de seio maxilar prévia tipo Caldwell Luc.

5.4. Procedimentos cirúrgicos

Todos os procedimento cirúrgicos foram realizados sob anestesia local utilizando articaína. Após anestesia do nervo infra-orbitário, alveolar superior posterior, nervo alveolar superior médio e nervo palatino maior, foi feita uma incisão no topo da crista do rebordo alveolar e incisões relaxantes anteriormente à região de canino e na região de molares, acessada a parede vestibular do seio maxilar por meio de um retalho mucoperiosteal. Uma janela de formato retangular com ângulos arredondados, de tamanho variável conforme tamanho do seio maxilar foi realizada com auxílio de uma broca esférica diamantada em baixa velocidade, sob irrigação contínua de soro fisiológico. Após delimitação da osteotomia lateral, a membrana de Schneiderian foi cuidadosamente descolada da superfície cortical interna do seio maxilar, usando curetas de levantamento de seio para esse procedimento começando na parede inferior da cavidade e se estendendo para as paredes anterior, medial e posterior até que a altura planejada fosse obtida. A porção de osso da parede lateral que fica aderida na membrana sinusal, após a osteotomia, foi empurrada para dentro da cavidade sinusal, funcionando com assoalho e compartimentando o enxerto.

5.4.1. Obtenção do material de enxerto autógeno e fibrina

Para os pacientes do grupo PRF, os procedimentos foram realizados previamente ao ato cirúrgico com a utilização de scalp 21G, adaptador para tubo a vácuo e tubo a vácuo de 10m. Foram coletadas entre a 4 a 8 tubos de sangue dependendo da quantidade necessária para preenchimento da cavidade sinusal. De acordo com o protocolo de Choukrum logo após a coleta os tubos foram levados para a centrífuga PRF Process por 12 minutos em 2700 rpm. Após processamento do sangue os tubos foram removidos no momento cirúrgico do preenchimento e removido dos tubos os concentrados de fibrina e descartados os restos sanguíneos desnecessários da porção inferior do tubo, em seguida sem qualquer preparo dos concentrados eles foram inseridos na cavidade sinusal em formato gelatinoso e

então, foi realizado fechamento do retalho mucoperiosteal com sutura contínua festonada com nylon 5.0.

Para o grupo enxerto de osso autógeno, os fragmentos foram obtidos da região de sínfise ou ramo ascendente da mandíbula, posteriormente à osteotomia e levantamento da mucosa sinusal.

5.5. Avaliação tomográfica da área enxertada

5.5.1. Protocolo de aquisição das imagens

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação tomográfica, com tomadas em 14 e 180 dias pós-operatórios utilizando-se o tomógrafo Cone Beam I-Cat (Kavo). Essa avaliação teve como objetivo mensurar a formação óssea e comparar o grau de contração do L-PRF (teste) e osso autógeno (controle), entre os respectivos intervalos de tempo de reparo.

5.5.2. Obtenção das imagens por tomografia computadorizada

Para obtenção das imagens, foi utilizado um aparelho de tomografia computadorizada iCAT[®] (Kavo), FOVE (FIRE OF VIEW) DE 250, PITCH de 1 mm de espessura de corte com reconstruções de 0,8 mm no plano axial, tendo como referência o plano oclusal. O *software* VOXAR 3D[™] (Barco Medical Imaging - Belgica), versão 4.2, foi utilizado para a obtenção das imagens.

5.5.3. Análise das imagens

Para obtenção do volume dos enxertos, foi utilizada a técnica de soma das áreas, um método de cálculo de volume de imagens sequenciais de tomografia computadorizada (figura 1). Esse método requer a delimitação manual da área do enxerto com um “mouse” em cada secção de TC até a sua cobertura total. Esse procedimento foi realizado por dois observadores experientes de forma cega. Para cada secção, o software calcula o volume em cm³ dentro da região delimitada de interesse, levando em consideração a espessura do corte. O volume individual de cada corte é adicionado ao volume das secções precedentes. Quando o enxerto estiver completamente delimitado nas imagens sequenciais, a função volumetria do

software é acionada e o resultado final obtido automaticamente é igual ao volume do enxerto. Esses procedimentos foram realizados em todos os exames no primeiro momento (14 dias) e reavaliados no segundo momento (180 dias).

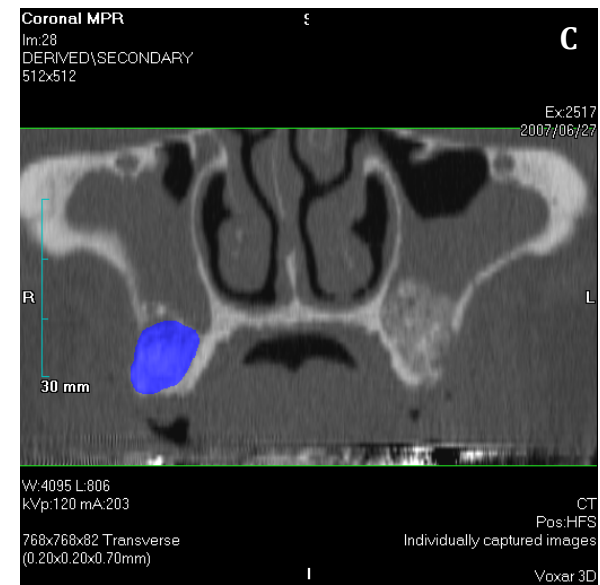
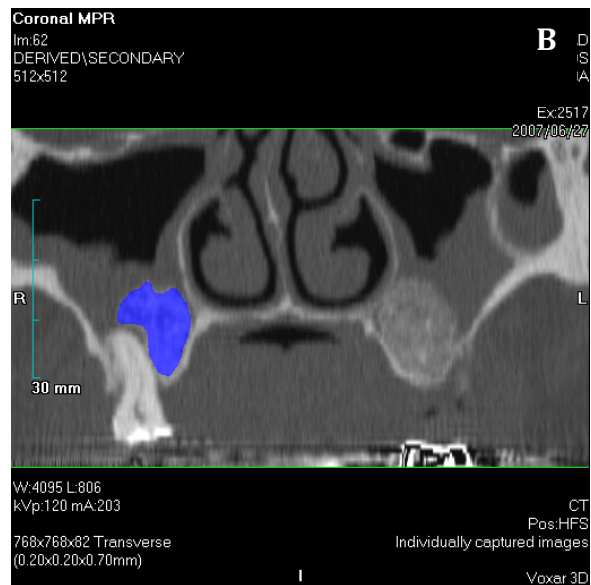


Figura 1. Mensurações volumétrica da imagem tomográfica inicial (A); delimitação da área, corte delimitado (B) e delimitação subsequente de cada corte (C)

5.6 Análise dos resultados

Os dados volumétricos de cada grupo foram avaliados pelo teste de Wilcoxon ($p < 0,05$). As contrações do volume dos enxertos foram comparadas entre os grupos pelo teste de Mann-Whitney. A análise de concordância para os exames de mensuração de volume para o grupo teste na 1ª data de observação revelou um valor de Kappa igual a 1, sendo, portanto, considerado excelente. Em relação à 2ª data de observação para o grupo teste, o Kappa obtido foi de 0,72, sendo considerado bom.

6. RESULTADOS

Todos os pacientes incluídos na amostra populacional foram avaliados. Os dados estão apresentados na Figura 2. Todas as cavidades sinusais preenchidas, independentemente do tipo de enxerto, apresentaram retrações significativas ($p < 0,001$). Esta contração média do volume variou entre $3,40 \text{ cm}^3$ e $2,07 \text{ cm}^3$ para o grupo osso autógeno e $3,43 \text{ cm}^3$ e $1,41 \text{ cm}^3$ para o PRF.

Quando os dados foram analisados para a porcentagem de contração, ou seja, a quantidade percentual de enxerto remanescente comparado quantidade volumétrica do enxerto inserido, a fibrina apresentou uma contração de quase 70% do volume inicial quando comparado aos 36,76% do grupo do osso autógeno (Figura 3). Esta contração embora tenha sido drástica, não evitou a inserção de implantes no grupo PRF mas foi necessária uma nova intervenção com enxertia (dados não apresentados).

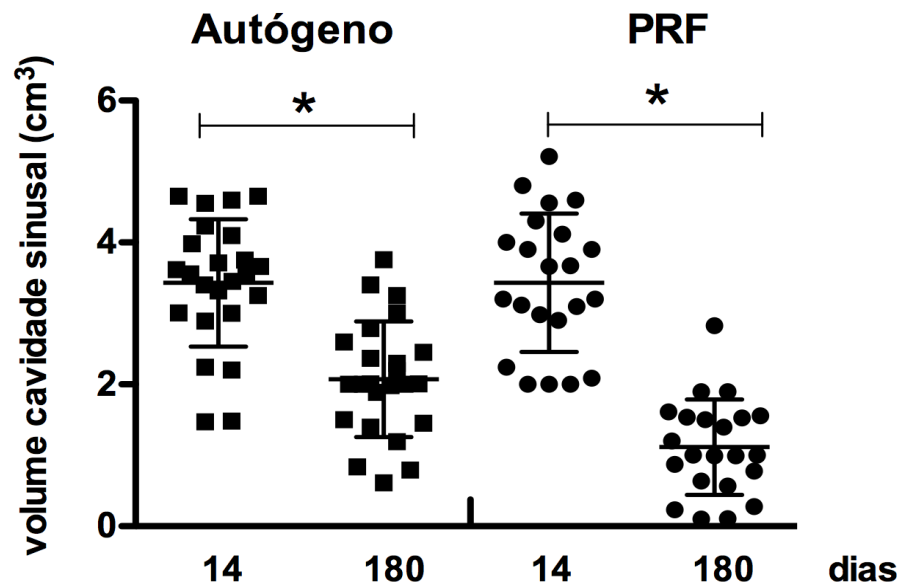


Figura 2. Dot-plot das dimensões da cavidade sinusal (cm^3) 14 dias após procedimento de enxertia (momento zero) e 180 dias após a cicatrização do enxerto (tempo final) para os grupos de enxerto autógeno e PRF. Teste de Wilcoxon * $p < 0,001$.

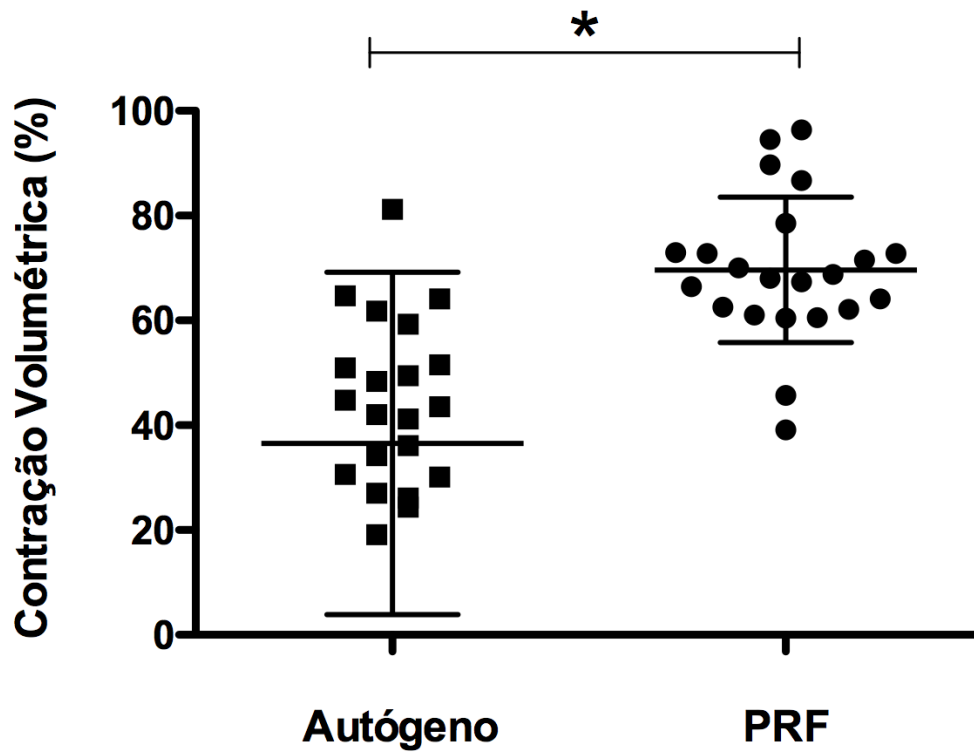


Figura 3. Dot-plot das proporções de contração volumétrica para cada indivíduo dos grupos osso autógeno e PRF. Teste de Mann-Whitney * $p < 0,05$.

7. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar o impacto do tipo de biomaterial na contração volumétrica do enxerto após levantamento da mucosa sinusal. O grupo PRF apresentou 69,9% de contração, aproximadamente 2 vezes maior que o grupo controle (enxerto autógeno intra-oral). Embora o resultado obtido pareça óbvio, uma vez que comparamos materiais de diferentes consistências (sólido particulado x gel de concentrado sanguíneo), estudos prévios (Dohan-Erferest et al., 2013) tem discutido a eficiência do agregado plaquetário rico em plaquetas e leucócitos na manutenção da mucosa sinusal, como descrito previamente (Lundgren et al., 2004; Borges et al., 2010, Palma et al., 2010). Estes estudos utilizaram implantes como mantenedores de espaço, criando uma cavidade potencialmente osteogênica dentro da cavidade sinusal, suprimindo a necessidade de inserção de algum tipo de material de enxertia. No presente estudo o grupo teste apresentou uma discreta formação óssea, quando comparada ao grupo controle (dados não apresentados). Além dos fatores mecânicos inerentes à qualidade física do gel do PRF e da força de pressão negativa da mucosa sinusal, outros fatores foram primordiais na obtenção desses resultados.

O procedimento de elevação da mucosa sinusal e enxertia vem apresentando excelentes resultados, permitindo a instalação de implantes em áreas posteriores atroficas da maxila (Boyne; James, 1980; Misch, 2000; Kaufman, 2003; Sorní et al., 2005). Esta técnica cirúrgica pode empregar diferentes materiais de enxertia, que podem ser utilizados sozinhos ou em associação ao enxerto ósseo autógeno (Browaeys et al., 2007; Pjetursson et al., 2008). Estudos que avaliaram este procedimento cirúrgico reportaram que todos os tipos de enxertos sofrem alterações dimensionais em grau e significância clínica de menor ou maior porte (Jensen et al., 1998; Johansson et al., 2001; Hallman et al., 2002a; Schelegel et al., 2003).

As alterações dimensionais dos diferentes tipos de enxerto relatados na literatura podem influenciar não somente no volume ósseo obtido após o procedimento de levantamento de seio maxilar como também

alterar a estabilidade dos implantes instalados (Browaeys et al., 2007; Cosso et al. 2014).

A fibrina rica em plaquetas possui vários fatores de crescimento e proteínas presentes em sua composição, sem no entanto apresentar função osteoindutora. Similar ao ocorrido, quando utilizando rh-BMP-2 (Moreno et al. 2013), a quantidade de formação óssea foi maior que o nosso grupo teste, provavelmente devido à propriedade osteoindutora da BMP que, mesmo sem a utilização de algum material como arcabouço, resultou em ganhos ósseos verticais maiores, compensando a utilização da membrana de colágeno bovino como carreador. Outro ponto importante foi que, mesmo associando os fatores de crescimento da L-PRF e os possíveis fatores associados às células da mucosa sinusal (Srouji et al., 2009) o material *per se* não foi capaz de suportar a força da pressão negativa da respiração.

Por outro lado, o nosso estudo também evidenciou a contração de 36% do enxerto autógeno em conformidade com estudos prévios (Cosso et al., 2014; Spin Neto et al., 2015). Essa contração foi associada à remodelação óssea do enxerto autógeno na cavidade sinusal. A presença de partículas ósseas na cavidade sinusal estimularia um processo de remodelação, apesar do uso de osso autógeno particulado facilitar a nutrição celular dentro do seio maxilar, inicialmente pela difusão no coágulo e subsequentemente pelos vasos sanguíneos neoformados, a presença de pequenas partículas de osso que não podem ser rigidamente fixadas, sofrem micromovimentos, inibindo assim a formação óssea (Slotte et al., 2003).

Neste estudo utilizou-se a técnica de soma das áreas com imagens obtidas por tomografia computadorizada tridimensional. Estudos como os de Breiman et al. (1982) e de Moss et al. (1981) mostraram que os erros percentuais médios dos cálculos de volume utilizando esta técnica estavam dentro de uma faixa de 5% a 10% quando comparados aos volumes determinados pela técnica de deslocamento da água, indicando que essa técnica pode ser utilizada em medições confiáveis do volume dos enxertos, validando o método utilizado no presente.

No presente estudo, o fato da concordância inter-examinadores ter sido considerada excelente, nos dois períodos experimentais para o grupo controle ($\kappa = 1$ e $\kappa = 0,79$ para 14 e 180 dias respectivamente), assim como para o grupo teste ($\kappa = 1$ na análise de 14 dias; e $\kappa = 0,72$, para 180 dias), denotam que a análise da imagem da TC-3D pode ser considerada uma ferramenta precisa e reprodutível na determinação do volume de enxerto a ser utilizado como também de possíveis alterações dimensionais nos períodos reparacionais.

No presente estudo, houve diferença significativa em relação à alteração dimensional observada, sendo quase 50% menor a contração do grupo controle quanto comparada ao teste. Entretanto, quando a análise é realizada comparando-se a alteração dimensional do grupo teste e controle nos dois períodos experimentais, verifica-se que o grupo controle apresentou menor alteração dimensional, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,0011$). Os achados desta pesquisa indicam uma redução de volume de 70% para o grupo teste, enquanto o grupo controle apresentou 36% de redução comprando as imagens de 14 e 180 dias, sendo este último ratificado por estudo anteriores (Browaeys et al., 2007; Cosso et al. 2014).

Não há na literatura um grande número de trabalhos que avaliem o uso de TC 3D na mensuração de alterações dimensionais volumétricas dos diferentes materiais de enxerto utilizados em procedimentos de aumento de seio maxilar. As pesquisas existentes relatam apenas as alterações dimensionais lineares dos materiais enxertados após a realização do levantamento da cavidade sinusal e o grau de reabsorção do material utilizando histomorfometria (Jensen et al., 1998; Hatano et al., 2004). Os resultados obtidos pela presente pesquisa apontam para a relevância do acompanhamento das alterações dimensionais dos enxertos usados no levantamento de seio maxilar e estão em concordância com os achados de Peleg et al. (1999) e Còsso et al. (2013) e reafirmaram a importância do método de análise por imagem obtido pela tomografia computadorizada.

8. CONCLUSÃO

Dentro das limitações deste estudo prospectivo, paralelo e controlado longitudinal, pode-se concluir que o PRF não pode ser utilizado como material de enxerto *per se* da cavidade sinusal no levantamento de seio maxilar, embora o enxerto autógeno tenha apresentado contração volumétrica.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Acar A, Yolcu Ü, Gül M, Keleş A, Erdem N, Altundag S. Micro-computed tomography and histomorphometric analysis of the effects of platelet-rich fibrin on bone regeneration in the rabbit calvarium. *Arch Oral Biol.* 2014 Oct 14;60(4):606-614

Becktor J, Hallström H, Isaksson S, Sennerby L. The Use of Particulate Bone Grafts From the Mandible for Maxillary Sinus Floor Augmentation Before Placement of Surface-Modified Implants: Results From Bone Grafting to Delivery of the Final. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:780-786.

Berberi A, Bouserhal L, Nader N, Assaf B, Nassif B, Bouserhal J, Salameh Z. Evaluation of Three-Dimensional Volumetric Changes After Sinus Floor Augmentation with Mineralized Cortical Bone Allograft. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015 Sep;14(3):624-9.

Berglundh T, Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 1997 Apr;8(2):117-24.

Borges F, Dias R, Piattelli A, Onuma T, Cardoso L, Salomão M, Scarano A, Ayub E, Shibli J. Simultaneous Sinus Membrane Elevation and Dental Implant Placement Without Bone Graft: A 6-Month Follow-Up Study. *J Periodontol* 2011;82:403-412.

Breiman RS, Beck JW, Korobkin M, Glenny R, Akwari OE, Heaston DK, Moore AV, Ram PC. Volume determinations using computed tomography. *AJR Am J Roentgenol.* 1982 Feb;138(2):329-33.

Browaeys H, Bouvry P, Bruyn H. A literature review on biomaterials in sinus augmentation procedures. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2007 Sep;9(3):166-77.

Caubet J, Ramis J, Murguialday M, Morey M, Monjo M. Gene expression and morphometric parameters of human bone biopsies after maxillary sinus floor elevation with autologous bone combined with Bio-Oss or BoneCeramic. *Clin Oral Implants Res.* 2015 Jun;26(6):727-35

Chiapasco M, Zaniboni M. Methods to Treat the Edentulous Posterior Maxilla: Implants With Sinus Grafting. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 67:867-871

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:E56-60.

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 Mar;101(3):299-303.

Cosso M, Brito R, Piattelli A, Shibli J, Zenóbio E. Volumetric dimensional changes of autogenous bone and the mixture of hydroxyapatite and autogenous bone graft in humans maxillary sinus augmentation. A multislice tomographic study. *Clin. Oral Impl. Res.* 2014 Nov;25(11):1251-6

Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:E37-44).

Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:E45-50.

Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:E51-5.

Garlini G, Redemagni M, Donini M, Maiorana C. Maxillary sinus elevation with an alloplastic material and implants: 11 years of clinical and radiologic follow-up.

Hallman M, Hedin M, Sennerby L, Lundgren S. A prospective 1-year clinical and radiographic study of implants placed after maxillary sinus floor augmentation with bovine hydroxyapatite and autogenous bone. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002a Mar;60(3):277-84.

Hallman M, Sennerby L, Lundgren S. A clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2002b Sep-Oct;17(5):635-43.

Hasan Z, Gore S, Ashford B, Clark J. Options for Configuring the Scapular Free Flap in Maxillary, Mandibular, and Calvarial Reconstruction. 2013 Sep;132(3):645-55. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 May;68(5):1152-7.

Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard JP, Ammann P. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant Dent.* 2013 Jun;22(3):295-303.

Jang H, Kim N, Lee W, Kim H, Cha I, Nam W. Mandibular condyle and infratemporal fossa reconstruction using vascularized costochondral and calvarial bone grafts. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2014;40:83-86

Jensen T, Sennerby L. Histologic analysis of clinically retrieved titanium microimplants placed in conjunction with maxillary sinus floor augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998 Jul-Aug;13(4):513-21.

Jeong SM, Lee CU, Son JS, Oh JH, Fang Y, Choi BH. Simultaneous sinus lift and implantation using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014 Sep;42(6):990-4.

Khorsand A, Ghahroudi A, Motahhari P, Rad M, Shayesteh Y. Histological evaluation of Accell Connexus® and Bio-Oss® on quality and rate of bone healing: a single blind experimental study on rabbit's calvarium. *J Dent.* 2012;9(2):116-27.

Korac S, Wu G, Hassan B, Liu Y, Wismeijer D. A retrospective analysis of the resorption rate of deproteinized bovine bone as maxillary sinus graft material

on cone beam computed tomography. *Clin. Oral Impl. Res.* 2014 Jul;25(7):781-5.

Kuhl S, Payer M, Kirmeier R, Wildburger A, Wegscheider W, Jakse N. The influence of bone marrow aspirates and concentrates on the early volume stability of maxillary sinus grafts with deproteinized bovine bone mineral – first results of a RCT. *Clin. Oral Impl. Res.* 25, 2014, 221–225

Lundgren S, Moy P, Johansson C, Nilsson H. Augmentation of the maxillary sinus floor with particulated mandible: a histologic and histomorphometric study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996 Nov-Dec;11(6):760-6.

Mangano C, Piattelli A, Tettamanti L, Mangano F, Mangano A, Borges F, Iezzi G, d'Avila S, Shibli J. Engineered Bone by Autologous Osteoblasts on Polymeric Scaffolds in Maxillary Sinus Augmentation: Histologic Report. *J Oral Implantol.* 2010;36(6):491-6.

Marrelli M, Tatullo M. Influence of PRF in the healing of bone and gingival tissues. Clinical and histological evaluations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Jul;17(14):1958-62.

Martuscelli R, Toti P, Sbordone L, Guidetti F, Ramaglia L, Sbordone C. Five-year outcome of bone remodelling around implants in the maxillary sinus: assessment of differences between implants placed in autogenous inlay bone blocks and in ungrafted maxilla. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Sep;43(9):1117-26.

Mazor Z, Horowitz R, Del Corso M, Prasad H, Rohrer M, Dohan Ehrenfest D. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol.* 2009 Dec;80(12):2056-64.

Mertens C, Decker C, Seeberger R, Hoffmann J, Sander A, Freier K. Early bone resorption after vertical bone augmentation – a comparison of calvarial and iliac grafts. *Clin. Oral Impl. Res.* 24, 2013, 820–825.

Misch M. The Harvest of Ramus Bone in Conjunction with Third Molar Removal for Onlay Grafting Before Placement of Dental Implants. *J Oral Maxillofac Surg* 57: 1376-1379, 1999.

Mordenfeld A, Albrektsson T, Hallman M. A 10-Year Clinical and Radiographic Study of Implants Placed after Maxillary Sinus Floor Augmentation with an 80:20 Mixture of Deproteinized Bovine Bone and Autogenous Bone. *Clin Implant Dent and Related Research*, Volume 16, Number 3, 2014.

Oliveira G, Olate S, Pereira L, Pozzer L, Asprino L, Moraes M, Barbosa A. Maxillary sinus floor augmentation using blood without graft material. Preliminary results in 10 patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Oct;71(10):1670-5.

Ozdemir H, Ezirganli S, Isa Kara M, Mihmanli A, Baris E. Effects of platelet rich fibrin alone used with rigid titanium barrier. *Arch Oral Biol*. 2013 May;58(5):537-44.

Rickert D, Vissink A, Slot J, Sauerbier S, Meijer J, Raghoobar M. Maxillary sinus floor elevation surgery with BioOss® mixed with a bone marrow concentrate or autogenous bone: test of principle on implant survival and clinical performance. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Feb;43(2):243-7.

Sbordone C, Toti P, Guidetti F, Califano L, Bufo P, Sbordone L. Volume changes of autogenous bone after sinus lifting and grafting procedures: A 6-year computerized tomographic follow-up. *J Cranio-Maxillo-Facial Surgery* .41, 2013; 235-241.

Sbordone C, Toti P, Guidetti F, Califano L, Pannone G, Sbordone L. Volumetric changes after sinus augmentation using blocks of autogenous iliac bone or freeze-dried allogeneic bone. A non-randomized study. *J Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 42, 2014; 113-118.

Scheerlinck L, Muradin M, Bilt A, Meijer G, Koole R, Cann E. Donor Site Complications in Bone Grafting: Comparison of Iliac Crest, Calvarial, and Mandibular Ramus Bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013;28:222–227.

Schweikert M, Botticelli D, Scala J, Salata L, Lang N. Use of a titanium device in lateral sinus floor elevation: an experimental study in monkeys. *Clin. Oral Impl. Res.* 23, 2012; 100–105.

Simonpieri A, Choukroun J, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Simultaneous Sinus-Lift and Implantation Using Microthreaded Implants and Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin as Sole Grafting Material: A Six-Year Experience. *Implant Dent* 2011;20:2–12.

Sohn D, Ahn M, Lee W, Yeo D, Lim S. Piezoelectric Osteotomy for Intraoral Harvesting of Bone Blocks. *J Periodontics Restorative Dent* 2007;27:127–131.

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. *CalcifTissue Int* 2009;84:138-145.

Su C, Kuo Y, Tseng Y, Su C, Burnouf T. In vitro release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF): a proposal to optimize the clinical applications of PRF. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Jul;108(1):56-61.

Tajima N, Ohba S, Sawase T, Asahina I. Evaluation of Sinus Floor Augmentation with Simultaneous Implant Placement Using Platelet-Rich Fibrin as Sole Grafting Material. *Int J Oral Maxillofac IMplants* 2013;28:77–83.

Tatum O. H. Maxillary Sinus and implant reconstructions. *Dent Clin North Amer* 30:207,1986.

Wagner F, Dvorak G, Pillerstorff R, Traxler H, Nemeč S, Pietschmann P, Seemann R. Anatomical preconditions for the palatal sinus floor augmentation- A three-dimensional feasibility study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Jun 18. pii: S1010-5182(15)00169-9.

Won Y, Kim S, Oh Ji, Lim S. Clinical Evaluation of Demineralized Bone Allograft for Sinus Lifts in Humans: A Clinical and Histologic Study. *Implant Dentistry.* 20, 2011; 6: 460-464.