

Fernando Duque Lessa Bastos

**Efetividade da L-PRF na elevação do assoalho do seio maxilar:
revisão sistemática e metaanálise**

**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto – 2017**

Fernando Duque Lessa Bastos

**Efetividade da L-PRF na elevação do assoalho do seio maxilar:
revisão sistemática e metaanálise**

**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto – 2017**

Fernando Duque Lessa Bastos

**Efetividade da L-PRF na elevação do assoalho do seio maxilar:
revisão sistemática e metaanálise**

Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária sob a orientação do Prof. José Paulo de Macedo.

Atesto a originalidade do presente trabalho.

Fernando Duque Lessa Bastos

RESUMO

Objetivo:

Analisar a efetividade da L-PRF (fibrina rica em plaquetas e leucócitos) na neoformação óssea em procedimentos cirúrgicos de elevação do assoalho do seio maxilar com fixação simultânea de implantes por meio da revisão sistemática da literatura e metaanálise.

Materiais e Métodos:

Uma pesquisa bibliográfica digital e manual, sem restrição de idioma, data ou desenho do estudo, foi realizada na PubMed/MEDLINE, Cochrane CENTRAL, Web of Science, literatura cinzenta e periódicos em linha, até janeiro de 2017. Foram selecionados estudos em humanos onde a L-PRF foi utilizada como único material de enxerto na elevação do assoalho do seio maxilar via acesso lateral com fixação simultânea de implantes. Estudo de comparação: elevação do assoalho do seio maxilar, via acesso lateral, sem enxerto.

Resultados:

Foi aplicada a metaanálise proporcional sobre os resultados dos estudos das técnicas com L-PRF e sem enxerto, com um intervalo de confiança (IC) de 95%. A proporção combinada da média de ganho ósseo foi de 94% (95% IC = 0,83 a 0,99) para os procedimentos realizados com L-PRF em um total de 110 medidas, e de 69% (95% IC = 0,55 a 0,82) para os procedimentos sem enxerto em um total de 342 medidas durante os 6 meses de acompanhamento. A proporção combinada da sobrevivência dos implantes foi de 99% (95% IC = 0,97 a 0,99) para os procedimentos realizados com L-PRF em um total de 110 implantes, e de 97% (95% IC = 0,96 a 0,99) para os procedimentos sem enxerto em um total de 482 implantes, durante 6 meses a 7 anos de acompanhamento.

Conclusão:

Os coágulos de L-PRF apresentaram um efeito estatisticamente significativo sobre a neoformação óssea na elevação do assoalho do seio maxilar via acesso lateral com a instalação simultânea de implantes, porém eles não apresentaram diferença estatisticamente significativa sobre a sobrevivência dos implantes, quando comparado aos procedimentos sem enxerto, durante os 6 meses a 7 anos de acompanhamento.

Palavras-Chaves:

Metaanálise, elevação do assoalho do seio maxilar; fibrina rica em plaquetas e leucócitos; implantes dentários.

ABSTRACT

Aim:

Evaluate the effectiveness of leucocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) on new bone formation in maxillary sinus floor augmentation with immediate implant placement via a systematic review and meta-analysis.

Materials and Methods:

An electronic and hand search without date, language or study design restriction was conducted in PubMed/MEDLINE, Cochrane CENTRAL, Web of Science, grey literature and online journals, to January 2017. Only human studies where L-PRF was applied alone to augment the sinus floor height by lateral sinus approach with immediate implant placement were selected. Comparator studies: maxillary sinus floor augmentation by lateral sinus approach with immediate implant placement without the use of grafting material.

Results:

A proportional meta-analysis was performed on the outcomes from L-PRF and without grafting techniques studies with the 95% confidence intervals (CI). The pooled proportion of mean bone gain was 94% (95% CI = 0,83 to 0,99) in L-PRF therapy from a total of 110 measures, and 69% (95% CI = 0,55 to 0,82) in the technique without grafting from a total of 342 measures during the 6 months follow-up. The pooled proportion of implant survival was 99% (95% CI = 0,97 to 0,99) in L-PRF therapy from a total of 110 implants, and 97% (95% CI = 0,96 to 0,99) in the technique without grafting from a total of 482 implants, during 6 months to 7 years follow-up.

Conclusion:

The L-PRF clots showed a statistically significant effect on new bone formation in sinus floor elevation via lateral sinus approach with simultaneous implant placement, however they didn't show statistically significant difference on implant survival, when compared to no grafting procedures, during 6 months to 7 years follow-up.

Key-Words:

Meta-analysis, sinus floor elevation; sinus lift; leucocyte- and platelet-rich fibrin; dental implant.

DEDICATORIA

Dedico este trabalho à minha família, por seu amor e eterna compreensão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor José Paulo de Macedo pela confiança no desenvolvimento deste trabalho;

Agradeço ao Professor Doutor Eduardo Seixas Cardoso pelo auxílio na triagem e análise da qualidade dos artigos selecionados nesta revisão;

Agradeço a Professora Conceição Manso pela gentileza nos esclarecimentos sobre a análise estatística;

Agradeço ao restante do Corpo Docente da Medicina Dentaria, com quem pude interagir, pela atenção e gentileza;

Agradeço aos funcionários da Faculdade de Ciências da Saúde, principalmente aqueles ligados ao atendimento clínico, por sua eficiência e disponibilidade;

Agradeço aos amigos pela ajuda nesta caminhada;

Agradeço a Deus por ter nos proporcionado tudo isto.

« Je le pensais, Dieu le guérit »

Ambroise Paré
(1510–1590)

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE TABELAS	i
ÍNDICE DE FIGURAS	ii
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	iii
I. INTRODUÇÃO	1
II. MATERIAIS E MÉTODOS	4
II. 1. Pergunta PICOS	4
II. 2. Medida dos resultados	4
II. 3. Estratégia da busca bibliográfica	5
II. 4. Critérios de inclusão e exclusão	6
II. 5. Processo de triagem	6
II. 6. Extração dos dados	7
II. 7. Avaliação do viés e da qualidade	7
II. 8. Análise estatística	7
III. RESULTADOS	8
III. 1. Pesquisa bibliográfica	8
III. 2. Características dos estudos selecionados	9
III. 3. Avaliação do viés e da qualidade	10
III. 4. Síntese dos resultados e metaanálise	10
IV. DISCUSSÃO	15
V. CONCLUSÃO	18
VI. BIBLIOGRAFIA	19

ÍNDICE DE TABELAS

<i>Tabela I. Descritores e estratégia da pesquisa bibliográfica</i>	5
<i>Tabela II. Critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão)</i>	6
<i>Tabela III. Artigos excluídos</i>	8
<i>Tabela IV. Principais características dos estudos selecionados</i>	11
<i>Tabela V principais características dos estudos selecionados e conclusões</i>	12

ÍNDICE DE FIGURAS

- FIGURA 1. (A) TUBO DE COLETA DE SANGUE APÓS A CENTRIFUGAÇÃO. (A) E (B) O COÁGULO DE FIBRINA AMARELADO (L-PRF) É OBSERVADO NO MEIO DO TUBO DE COLETA E ESTA PRONTO PARA SER UTILIZADO.* 2
- FIGURA 2. FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE TRIAGEM E SELEÇÃO BIBLIOGRÁFICA EM FORMATO PRISMA* 9
- FIGURA 3. GRÁFICO DA METAANÁLISE PROPORCIONAL DOS ESTUDOS DE SÉRIE DE CASOS SOBRE O GANHO ÓSSEO MÉDIO, APÓS 6 MESES DE INTERVENÇÃO, NOS CASOS DE ELEVAÇÃO DO ASSOALHO DO SEIO MAXILAR COM L-PRF (A) E SEM ENXERTO (B).* 14
- FIGURA 4. GRÁFICO DA METAANÁLISE PROPORCIONAL DOS ESTUDOS DE SÉRIE DE CASOS SOBRE O PERCENTUAL DE IMPLANTES MANTIDOS APÓS ELEVAÇÃO DO ASSOALHO DO SEIO MAXILAR COM L-PRF (A) E SEM ENXERTO (B). PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO MÍNIMO DE 6 MESES, E MÁXIMO DE 7 ANOS.* 14

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ECR	Ensaio Clínico Randomizado
e.g.	exempli gratia (por exemplo)
IC	Intervalo de Confiança
L-PRF	fibrina rica em plaquetas e leucócitos
min.	minutos
n	Tamanho da amostra
PRGF	Plasma Rico em Fatores de Crescimento
PRP	Plasma Rico em Plaquetas
rpm	rotações por minuto

I. INTRODUÇÃO

Atualmente a utilização de implantes dentários osseointegrados no tratamento de pacientes edêntulos, parciais ou totais, tornou-se uma terapia frequente e segura (Pjetursson *et alii.*, 2012). Entretanto, a previsibilidade de tal procedimento é dependente de uma série de fatores, dentre eles a quantidade de osso alveolar presente no sítio de fixação dos implantes (Angelo *et alii.*, 2015). Particularmente, a região posterior da maxila edêntula apresenta um risco maior para a reabilitação com implantes dentários devido a atrofia fisiológica do processo alveolar, associada, ou não, a pneumatização do seio maxilar, o que conseqüentemente ocasiona uma redução na quantidade de osso alveolar disponível para a fixação de implantes (Esposito *et alii.*, 2006). Com a finalidade de corrigir esta deficiência óssea, e oferecer ao sítio implantar condições para a fixação de implantes, diferentes técnicas cirúrgicas de enxertia óssea da maxila posterior atrofica estão descritas na literatura (Pjetursson *et alii.*, 2008).

Boyne e James (1980) e posteriormente Kent e Block (1989) foram os primeiros a descrever a técnica de elevação do assoalho do seio maxilar por acesso lateral. Ambos os trabalhos descreveram a utilização do osso autógeno, colhido da crista ilíaca, para a enxertia da cavidade do seio maxilar, com a colocação dos implantes dentários em um segundo tempo cirúrgico. A técnica da fixação imediata dos implantes dentários associada a elevação do assoalho do seio maxilar, por acesso através da crista óssea alveolar, foi primeiro descrita por Tatum (1986) e posteriormente modificada por Summers (1994) . Tanto a técnica por acesso lateral quanto a técnica por acesso através da crista, ou transalveolar, são as duas técnicas cirúrgicas mais utilizadas, e apresentam, ambas, baixas taxas de complicações (Froum *et alii.*, 2013).

A utilização de enxertos ósseos autógenos já foi considerada a conduta mais adequada para procedimentos de aumento ósseo em razão de suas propriedades ósseo indutivas. No entanto, a coleta deste tipo de enxertos envolve a manipulação cirúrgica de uma região doadora e assim a realização de um procedimento cirúrgico adicional, o que aumenta a morbidade à totalidade do procedimento (Fillingham & Jacobs, 2016). Com a finalidade de evitar as desvantagens associadas a coleta destes enxertos, a literatura sugere a utilização de substitutos ósseos de origem biológica ou sintética, sem, contudo, chegar a um consenso sobre a indicação de um único material (McAllister & Haghghat, 2007; Horowitz *et alii.*, 2014). Todavia, estes biomateriais apresentam também desvantagens, como o custo mais elevado associado, a dificuldade no controle da infecção instalada, e o risco de transmissão

de doenças associado aos materiais de origem bovina, que podem causar a doença de Creutzfeldt–Jakob (Kim *et alii.*, 2016). Portanto, a realização de procedimentos de enxertia sem a utilização de osso autógeno ou de substitutos ósseos pode ser uma conduta desejável. A aplicação dos agregados plaquetários nas cirurgias de aumento ósseo foi inicialmente proposta por sua propriedade de liberação de fatores de crescimento. A primeira geração destes agregados inclui, principalmente, o plasma rico em plaquetas (PRP) (Marx *et alii.*, 1998) e o plasma rico em fatores de crescimento (PRGF) (Anitua, 1999). Porém, eles apresentam como possíveis desvantagens, uma maior complexidade técnica, o tempo para a obtenção, e a utilização de substâncias aditivas como: anticoagulantes (e.g. citrato de sódio), e coagulantes como o cloreto de cálcio e/ou a trombina bovina (Jovani-Sancho *et alii.*, 2016). E ainda, especificamente a trombina bovina apresenta risco de indução de coagulopatias imunomediadas (Randleman *et alii.*, 2010). A segunda geração dos agregados plaquetários, a fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L–PRF) foi desenvolvida por Choukroun e colaboradores (2001) com o intuito de facilitar a obtenção e a utilização destes agregados sem o emprego de substâncias aditivas. O protocolo para a aquisição da L–PRF inclui: a coleta por venopunção de 1 a 8 tubos de sangue (9 a 10ml, sem anticoagulante) do utente implicado, e a imediata centrifugação dos tubos coletados a 2700 rpm/12 min. ou 3000 rpm/10 min. (Dohan *et alii.*, 2006a) Após a centrifugação, o coágulo de fibrina que se forma naturalmente no meio do tubo (L–PRF) está pronto para ser utilizado (Fig. 1). Faz-se importante lembrar que estes agregados plaquetários são extratos de células do tecido sanguíneo do utente em causa e deste modo classificados como um enxerto autógeno, e não como um produto farmacológico (Dohan *et alii.*, 2014).

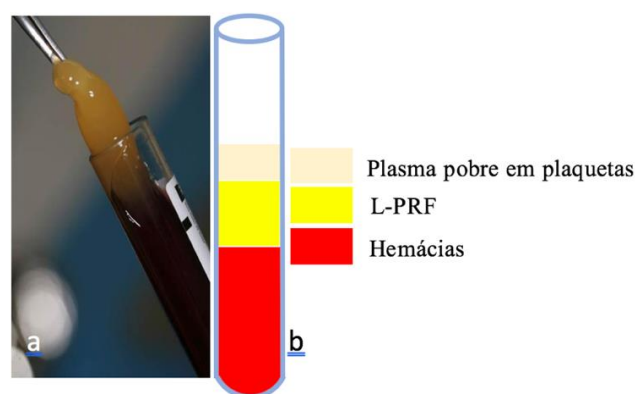


Figura 1. (a) tubo de coleta de sangue após a centrifugação. (a) e (b) O coágulo de fibrina amarelado (L–PRF) é observado no meio do tubo de coleta e esta pronto para ser utilizado.

Duque-Lessa-Bastos, F. (2017). Efetividade da L–PRF na elevação do assoalho do seio maxilar: revisão sistemática e metaanálise. Porto. UFP

A L-PRF é um concentrado ou agregado plaquetário autógeno que apresenta uma arquitetura tridimensional particular formada por espessas fibras de fibrina polimerizada onde ficam retidos componentes celulares e proteicos do sangue total (Dohan *et alii.*, 2009; Dohan *et alii.*, 2010). Rico em fibrina, plaquetas, leucócitos e citocinas, a L-PRF age como um regulador imunitário com capacidade de controlo do processo inflamatório. E ainda, libera os fatores de crescimento, retidos em sua malha de fibrina, de forma lenta e continua por um período de 7–14 dias (Dohan *et alii.*, 2006b; Dohan *et alii.*, 2010). Os principais fatores de crescimento derivados da desgranulação das plaquetas são: os 3 isómeros de fatores de crescimento derivados das plaquetas (AA, BB e AB), as 2 formas do fator transformador de crescimento ($\beta 1$ e $\beta 2$), fator de crescimento vascular endotelial, fator básico de crescimento de fibroblasto-2 e fator de crescimento epidérmico (Smith *et alii.*, 2015). O objetivo esperado destes fatores de crescimento, quando utilizados localmente, em cirurgia oral, é estimular e acelerar a cicatrização dos tecidos moles e duros (Dohan *et alii.*, 2006b). O coágulo de L-PRF também pode ser transformado em uma membrana de cerca de 1mm de espessura através da sua compressão em instrumento especificamente desenvolvido para este fim, o *PRF box*® (Process for PRF, Nice, França) (Dohan, 2010). As potenciais indicações clínicas para aplicação da L-PRF na cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar incluem, por exemplo, a proteção e/ou oclusão de perfurações da membrana mucosa do seio (Diss *et alii.*, 2008), e a sua utilização isolada, ou em associação com outros biomateriais, nos procedimentos cirúrgicos de enxertia do seio (Mazor *et alii.*, 2009; Simonpieri *et alii.*, 2011; Tajima *et alii.*, 2013).

Ainda que a elevação do assoalho do seio maxilar seja tradicionalmente realizada com o auxílio de biomateriais que se interpõe entre a membrana do seio e o osso alveolar residual, Lundgren e colaboradores (2003) foram os primeiros a descrever o potencial osteogênico do coágulo sanguíneo natural dentro da cavidade sinusal, sem a interposição de qualquer biomaterial. Após este estudo, outros autores (Gabbert *et alii.*, 2009; de Oliveira *et alii.*, 2013; Bassi *et alii.*, 2015) também confirmaram a capacidade do coágulo sanguíneo em promover a neoformação óssea e a osseointegração de implantes dentários instalados simultaneamente a elevação da membrana do seio maxilar, sem a utilização de enxertos. Efetivamente, no coágulo sanguíneo normal, tal como na L-PRF, também se observa a presença de fatores de crescimento derivados das plaquetas, porém em menor concentração. O coágulo humano natural contém em sua composição cerca de 5% de plaquetas em quanto que a L-PRF contém cerca de 97% (Dohan *et alii.*, 2010).

O objetivo desta revisão sistemática da literatura foi avaliar a efetividade da L-PRF aplicada isoladamente aos procedimentos cirúrgicos de elevação do assoalho do seio maxila, por acesso lateral, com a fixação simultânea de implantes, em pacientes saudáveis, ou com doença sistêmica leve ou moderada (ASA I e II (ASA, 2014)).

II. MATERIAIS E MÉTODOS

O protocolo desta revisão foi guiado segundo as recomendações PRISMA-P (Moher *et alii.*, 2015). Os parâmetros PRISMA (Moher *et alii.*, 2009) e a tabela de observâncias AMSTAR (Shea *et alii.*, 2007) também foram seguidos com o objetivo de aumentar a qualidade e a transparência da pesquisa. A pergunta central da pesquisa foi fragmentada e planeada segundo a estratégia PICOS: (population (P), intervention (I), comparisons (C), outcomes (O), study design (S)) (Schardt *et alii.*, 2007). A presente revisão recebeu o acordo para sua publicação e registro na base de dados PROSPERO sob o número CRD42017060817.

II. 1. Pergunta PICOS

A seguinte questão PICOS foi criada para guiar a estratégia de pesquisa: É a L-PRF efetiva na neoformação óssea em pacientes ASA I e II, quando utilizada para a elevação do assoalho do seio maxilar, via acesso lateral, e fixação simultânea de implantes, comparada a não utilização de enxerto intrassinusal?

II. 2. Medida dos resultados

A variável primária analisada foi a quantidade média de osso ganho em altura (milímetros) no interior da cavidade do seio maxilar após 6 meses da elevação da membrana do seio. Foram avaliados estudos onde a L-PRF foi utilizada como único material de enxertia e estudos onde não foi utilizado qualquer tipo de enxerto, apenas o coágulo sanguíneo, formado naturalmente no interior do seio. A variável secundária analisada foi o número de implantes mantidos em boca (sobrevivência) após no mínimo 6 meses de intervenção nos dois grupos de estudo (L-PRF e sem enxerto).

II. 3. Estratégia da busca bibliográfica

Foi realizada uma procura digital por trabalhos realizados em humanos em 3 bases de dados em linha: Cochrane (CENTRAL)(Cochrane-Library, 2017), MEDLINE/PubMed (PubMed, 2017), e Web of Science (Web-of-Science), sem limitação de data ou idioma, até janeiro de 2007. Foram realizadas ainda procuras manuais nos seguintes periódicos em linha: Periodontology 2000, Journal of Dental Research, Clinical Implant Dentistry and Related Research, Journal of Clinical Periodontology, Clinical Oral Implants Research, Journal of Periodontology, European Journal of Oral Implantology, International Journal of Oral and Maxillofacial Implants, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, selecionados respetivamente por apresentarem fator de impacto decrescente segundo InCites Journal Citation Reports (InCites, 2016). Trabalhos não publicados e não indexados nas bases de dados tradicionais (*grey literature*) foram procurados nas bases de dados em linha Open Grey (Open-Grey, 2017) e Grey Literature Report (Grey-Literature-Report, 2017), como recomendado na tabela de observâncias AMSTAR (Shea *et alii.*, 2007). Também foi realizado a procura por novos trabalhos na seção de referências dos artigos selecionados (cruzamento de referências). A última pesquisa por artigos foi realizada em janeiro de 2017. Os descritores ou palavras chaves, assim como a estratégia de busca nas 3 bases de dados em linha são apresentados na *Tabela I*.

Tabela I. Descritores e estratégia da pesquisa bibliográfica

Estratégia da Pesquisa (PICOS)	Descritores (negrito)
População (P)	Humanos com atrofia posterior da maxila (#1, Humans) saudáveis ou com doença sistêmica leve ou moderada (ASA I e II) para os quais está indicada a cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar
Intervenção (I)	Utilização da L-PRF (#2 leucocyte platelet rich fibrin OR platelet rich fibrin OR L-PRF OR PRF), obtido através do protocolo de centrifugação de 2700 rpm/12 min. ou 3000 rpm/10 min., como único biomaterial de enxertia no procedimento cirúrgico para a elevação do assoalho do seio maxilar via acesso lateral (#3 maxillary sinus floor augmentation OR sinus augmentation therapy OR sinus floor elevation OR sinus membrane elevation OR sinus lift OR maxillary sinus lift OR sinus elevation)
Comparação (C)	Procedimento cirúrgico para a elevação do assoalho do seio maxilar via acesso lateral, sem a utilização de biomateriais de enxertia (#4 maxillary sinus floor augmentation OR sinus augmentation therapy OR sinus floor elevation OR sinus membrane elevation OR sinus lift OR maxillary sinus lift OR sinus lift elevation AND without graft* OR graft free OR nongrafted OR graftless)
Resultado (O)	Neoformação óssea, avaliada a partir de exame de imagem, onde se pode mensurar (em milímetros) o ganho em altura óssea alveolar, e a sobrevivência dos implantes durante o período estudado.
Modelo do estudo (S)	Ensaio clínico randomizado, estudos prospetivos, estudos retrospectivos, e séries de casos
Estratégia de busca	
1ª busca	#1 AND #2 AND #3 [Title/Abstract/Keywords]
2ª busca	#1 AND #4 [Title/Abstract/Keywords]
Base de dados de procura	
Data	Sem restrição
Idioma	Sem restrição
Bases de dados digitais	MEDLINE/PubMed, Cochrane (CENTRAL), e Web of Science, periódicos em linha, e grey literature

Duque-Lessa-Bastos, F. (2017). *Efetividade da L-PRF na elevação do assoalho do seio maxilar: revisão sistemática e meta-análise*. Porto. UFP.

II. 4. Critérios de inclusão e exclusão

A presente revisão procurou por ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos, estudos retrospectivos, e séries de casos de no mínimo 5 casos, realizados em humanos ASA I e II (ASA, 2014) onde foi investigado o ganho ósseo após a elevação da membrana do seio maxilar, via acesso lateral, servindo-se da L-PRF como único material de enxertia, ou sem a utilização de material de enxertia, associada a fixação simultânea de implantes dentários. Os dois protocolos mais aceitos para a obtenção da L-PRF por meio da centrifugação (2700 rpm/ 12 min. ou 3000 rpm/ 10 min.) foram incluídos. Foram excluídos estudos em humanos com idade menor que 18 anos, estudos em modelo animal, estudos *in vitro* e estudos onde não foi possível a extração dos dados necessários para análise. Os critérios de inclusão e exclusão detalhados são apresentados na *Tabela II*.

Tabela II. Critérios de Elegibilidade (inclusão e exclusão)

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Estudos em humanos ASA I e II	Estudos, em humanos menores que 18 anos, em modelo animal ou <i>in vitro</i>
Ensaios clínicos randomizados, estudos prospectivos, estudos retrospectivos, séries de casos de no mínimo 5 casos	Estudos de revisão, série de casos menores que 5 casos
Estudos sobre o ganho ósseo alveolar após o procedimento cirúrgico para a elevação do assoalho do seio maxilar via acesso lateral ao seio maxilar que tenham utilizada L-PRF ou nenhum material de enxertia associado a fixação simultânea de implantes dentários	Estudos sobre o ganho ósseo alveolar após o procedimento cirúrgico para a elevação do assoalho do seio maxilar via acesso transalveolar ao seio maxilar, ou qualquer outro estudo de ganho ósseo não relacionado ao seio maxilar, ou que tenham utilizado materiais e/ou enxertos ósseos, autógenos, alógeno, xenógenos ou aloplásticos, ou sem a fixação simultânea de implantes dentários
Estudos onde o agregado plaquetário utilizado foi a L-PRF	Estudos onde o agregado plaquetário utilizado não foi a L-PRF, (cola de fibrina, PRP, PRGF)
Estudos onde foi possível a extração dos dados de ganho ósseo para seios maxilares tratados com L-PRF e sem enxerto, e o número de implantes mantidos após 6 meses	Estudos onde não foi possível a extração dos dados

Duque-Lessa-Bastos, F. (2017). *Efetividade da L-PRF na elevação do assoalho do seio maxilar: revisão sistemática e metaanálise*. Porto. UFP.

II. 5. Processo de triagem

O processo de procura e triagem dos artigos foi efetuado por dois revisores. Primeiro, foram analisados o título e o resumo de cada estudo. Após a concordância dos revisores, foram excluídos aqueles que não estavam de acordo com os critérios de inclusão desta revisão. Por último, a íntegra dos artigos selecionados foi examinada por ambos revisores. Aquelas publicações que preenchiam todos os critérios de inclusão foram selecionadas para a análise dos dados.

II. 6. Extração dos dados

Os seguintes dados, quando presentes, foram extraídos dos estudos incluídos: autor/data, modelo do estudo, período de acompanhamento do estudo, número de sujeitos/seios maxilares tratados, idade média e gênero dos sujeitos, número de implantes fixados/perdidos, média e desvio padrão da altura óssea alveolar inicial (em milímetros), média e desvio padrão do ganho ósseo (em milímetros) 6 meses após a intervenção, número de coágulos e/ou membranas de L-PRF utilizadas por seio maxilar (quando aplicável), exame de imagem utilizado para mensuração da altura óssea alveolar, dimensão dos implantes fixados, marca comercial, momento da carga protética sobre os implantes, complicações, observações e conclusões dos estudos.

II. 7. Avaliação do viés e da qualidade

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos, foi realizada de forma independente por dois revisores. A estimação do viés associado aos ensaios clínicos randomizados foi realizada por meio da planilha de análise da Colaboração Cochrane (Higgins *et alii.*, 2011). Os estudos não randomizados (estudos prospectivos e retrospectivos) foram examinados através da escala NOS (Wells *et alii.*, 2017), e os estudos de série de casos foram avaliados segundo a lista de análise de qualidade do IHE (Guo *et alii.*, 2016).

II. 8. Análise estatística

Para a análise descritiva da amostra foram extraídos, ou calculados, dos artigos incluídos, as médias e os desvios padrões das medidas da altura óssea alveolar inicial, o ganho ósseo e o número de implantes mantidos em no mínimo 6 meses após a intervenção. Estes valores foram identificados para cada um dos dois grupos de estudos incluídos nesta revisão: seios maxilares tratados com L-PRF e seios maxilares tratados sem enxerto. Os dados foram analisados em uma planilha eletrônica Excel (Microsoft Excel para Mac, versão 15.33, 2017).

Com o objetivo de determinar a Efetividade da L-PRF na elevação do assoalho do seio maxilar, o grupo de estudos onde o procedimento foi realizado com L-PRF, e o grupo de estudos onde o procedimento foi realizado sem enxerto foram analisados isoladamente por meio da metaanálise proporcional. Para a análise do ganho ósseo, a altura intrassinusal,

criada pela elevação e estabilização da membrana do seio maxilar pelos implantes, e a média do ganho ósseo após 6 meses, foram utilizadas para calcular o tamanho do efeito do ganho ósseo de cada estudo, e de cada grupo (L-PRF e sem enxerto), dentro de um intervalo de confiança (IC) de 95%. Para a análise da sobrevivência dos implantes, o número de implantes fixados e o número de implantes mantidos, em no mínimo 6 meses, foi utilizado para calcular o tamanho do efeito da sobrevivência dos implantes em cada estudo, e em cada grupo (L-PRF e sem enxerto), dentro de um IC de 95%. A presença de diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de intervenções (L-PRF e sem enxerto) foi aceita quando seus intervalos de confiança combinados não se sobrepusessem.

Estes dados foram analisados com auxílio do programa informático StatsDirect (StatsDirect, versão 3.1.0).

III. RESULTADOS

III. 1. Pesquisa bibliográfica

Como resultado da pesquisa bibliográfica digital e manual 436 artigos foram identificados, dos quais 65 eram duplicados e conseqüentemente removidos. Um total de 371 artigos foram selecionados para a análise do título e do resumo. Destes, 24 artigos foram selecionados para revisão completa do texto. Após exame do texto, 15 artigos foram excluídos (Tabela III) por não estarem de acordo com os critérios de inclusão desta revisão (Tabela II). Um total de 9 artigos, publicados entre 2009 e 2016, preenchem os critérios de inclusão (Tabela II) e foram selecionados para análise e extração dos dados. A *Figura 2* apresenta o fluxograma do processo de triagem e seleção segundo as recomendações PRISMA (Moher *et alii.*, 2009).

Tabela III. Artigos excluídos

Autor (data)	Razão para a exclusão
Bassi et alii. (2015)	Falta ou impossibilidade de extração dos dados para análise
Becktor et alii. (2004)	Falta ou impossibilidade de extração dos dados para análise
Busenlechner et alii. (2016)	Falta ou impossibilidade de extração dos dados para análise
Chipaila et alii. (2014)	Relato de 1 caso
de Oliveira et alii. (2013)	Fixação dos implantes dentários em um 2º tempo
Gabbert et alii. (2009)	Falta ou impossibilidade de extração dos dados para análise
Kaneko et alii. (2012)	Falta ou impossibilidade de extração dos dados para análise
Rammelsberg et alii. (2015)	Falta ou impossibilidade de extração dos dados para análise
Rasmusson et alii. (2010)	Falta ou impossibilidade de extração dos dados para análise
Sani <i>et alii.</i> (2008)	Relato de 1 caso
Sohn <i>et alii.</i> , (2008)	Falta ou impossibilidade de extração dos dados para análise
Sohn <i>et alii.</i> (2011)	Falta ou impossibilidade de extração dos dados para análise
Stefanski <i>et alii.</i> (2016)	Falta ou impossibilidade de extração dos dados para análise
Thor <i>et alii.</i> (2007)	Falta ou impossibilidade de extração dos dados para análise
Zhao <i>et alii.</i> (2015)	Relato de 1 caso

Duque-Lessa-Bastos, F. (2017). *Efetividade da L-PRF na elevação do assoalho do seio maxilar: revisão sistemática e metaanálise*. Porto. UFP.

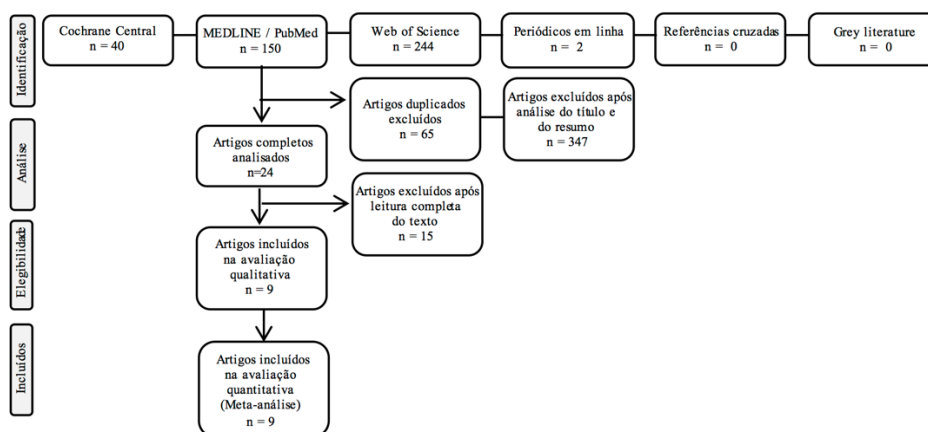


Figura 2. Fluxograma do processo de triagem e seleção bibliográfica em formato PRISMA

Duque-Lessa-Bastos, F. (2017). *Efetividade da L-PRF na elevação do assoalho do seio maxilar: revisão sistemática e metaanálise*. Porto. UFP.

III. 2. Características dos estudos selecionados

Foram incluídos nesta revisão sistemática 1 ensaio clínico randomizado (Borges *et alii.*, 2011), 3 estudos prospectivos (Cricchio *et alii.*, 2011; Cricchio *et alii.*, 2013; Falah *et alii.*, 2016), 2 estudos retrospectivos (Ribem & Thor, 2015; Cara-Fuentes *et alii.*, 2016), e 3 séries de casos (Mazor *et alii.*, 2009; Simonpieri *et alii.*, 2011; Tajima *et alii.*, 2013). O número de pacientes tratados variou de 6 (Tajima *et alii.*, 2013) a 84 (Cricchio *et alii.*, 2011) em um total de 235 indivíduos tratados. Foram elevados os assoalhos de 289 seios maxilares pela técnica de acesso lateral com a fixação simultânea de 592 implantes dentários, 110 implantes com a utilização da L-PRF e 482 implantes sem enxerto. Um estudo realizou o carregamento imediato do implante após sua colocação (Cricchio *et alii.*, 2013), o restante informou carga protética, em média, em 6 meses.

A complicação mais comum foi a perfuração da membrana do seio maxilar, relatada em 5 artigos (Borges *et alii.*, 2011; Cricchio *et alii.*, 2011; Simonpieri *et alii.*, 2011; Ribem & Thor, 2015; Falah *et alii.*, 2016), um total de 38 perfurações (13%) em 289 cirurgias. Todos os estudos com exceção de um (Cara-Fuentes *et alii.*, 2016) informam a utilização de antibióticos no período pós-operatório. A ocorrência de infecção pós-operatória é mencionada em 1 estudo (Cara-Fuentes *et alii.*, 2016). Antisséptico bucal foi recomendado em 4 estudos (Mazor *et alii.*, 2009; Borges *et alii.*, 2011; Simonpieri *et alii.*, 2011; Tajima *et alii.*, 2013), onde a solução de clorexidina a 0,12% foi a mais utilizada com exceção de 1 estudo (Tajima *et alii.*, 2013), onde foi utilizado o cloreto de benzetônio. As principais características dos estudos incluídos nesta revisão são apresentadas na *Tabela IV*.

III. 3. Avaliação do viés e da qualidade

Para avaliar o risco de viés de publicação e a qualidade dos trabalhos selecionados foram utilizadas escalas de análise específicas para o desenho de cada estudo. Para a análise dos 3 estudos de séries de casos foi utilizada a escala IHE (Guo *et alii.*, 2016). Nesta avaliação 2 artigos (Mazor *et alii.*, 2009; Simonpieri *et alii.*, 2011) informaram o financiamento parcial da pesquisa pela mesma fundação de pesquisa (LoB5, França), que declara em seu sitio Internet, interesse no fomento de pesquisas no campo dos agregados plaquetários. Um destes estudos (Simonpieri *et alii.*, 2011) apresenta como coautor o inventor da técnica de obtenção da L-PRF, Dr. Joseph Choukroun. Logo, estes 2 artigos apresentavam um risco mais alto de oferecerem viés de publicação. A ultima série de casos analisada, (Tajima *et alii.*, 2013) apresenta, distintamente, qualidade moderada. Na avaliação da escala de NOS (Wells *et alii.*, 2017), para os estudos prospetivos, retrospectivos e caso-controle, todos os estudos foram avaliados como de baixo risco de viés de publicação e, portanto, com alta qualidade (Cricchio *et alii.*, 2011; Cricchio *et alii.*, 2013; Riben & Thor, 2015; Cara-Fuentes *et alii.*, 2016; Falah *et alii.*, 2016). A escala da Colaboração Cochrane (Higgins *et alii.*, 2011), para a análise de ensaios clínicos randomizados, foi utilizada no único estudo com este delineamento (Borges *et alii.*, 2011) e retornou um risco de viés moderado.

III. 4. Síntese dos resultados e metaanálise

Os valores médios da altura óssea alveolar residual, encontrados antes da cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar, foram de $2,59 \pm 1,16$ mm em um total de 110 medidas para seios maxilares tratados com L-PRF, e de $4,93 \pm 2,09$ mm em um total de 342 medidas para seios maxilares tratados sem enxerto. A média do ganho ósseo em altura, avaliada após 6 meses de intervenção, foi de $9,84 \pm 1,63$ mm em um total de 110 medidas para seios maxilares tratados com L-PRF, e de $5,88 \pm 2,53$ mm em um total de 342 medidas para seios maxilares tratados sem enxerto. Nenhum implante dentário foi perdido dos 110 implantes instalados nos seios maxilares enxertados com L-PRF, durante o período de acompanhamento mínimo de 6 meses, e máximo de 6 anos. Foi observado uma perda de 11 implantes dentários (2%) dos 482 implantes instalados nos seios maxilares tratados sem enxerto, durante o período de acompanhamento mínimo de 6 meses, e máximo de 7 anos.

Tabela IV. Principais características dos estudos selecionados

Grupo	Autor (data)	Desenho do Estudo Acompanhamento	n. pacientes /seios maxilares tratados	\bar{x} Idade (anos) gênero	implantes fixados/ perdidos (% sobrevivência)	$\bar{x} \pm s$ altura óssea inicial antes da intervenção (mm)	$\bar{x} \pm s$ ganho ósseo 6 meses após a intervenção (mm)	n. coágulos / membranas L-PRF por seio maxilar	Exame de imagem
L-PRF	Mazor <i>et alii.</i> (2009)	Série de casos 6 meses	20 / 25	54 14 Fem. 6 Masc.	41 / 0 (100%)	2,90 \pm 0,90	10,10 \pm 0,90	5 / 3	Ortopantomografia CBCT
	Simonpieri <i>et alii.</i> (2011)	Série de casos 2-6 anos	20 / 23	60 12 Fem. 8 Masc.	52 / 0 (100%)	1,80 \pm 0,50	10,40 \pm 1,20	5 / 3	Radiografia intraoral Ortopantomografia
	Tajima <i>et alii.</i> (2013)	Série de casos 6 meses	6 / 9	68 6 Fem. 0 Masc.	17 / 0 (100%)	4,28 \pm 1,00	7,50 \pm 2,14	2-3 / NI	Ortopantomografia TAC
S/enxerto	Borges <i>et alii.</i> (2011)	ECR (<i>boca-dividida</i>) 6 meses	15/15	58 11 Fem. 6 Masc.	28 / 1 (96%)	5,89 \pm 2,89	7,91 \pm 3,60 n=27	NA	Ortopantomografia CBCT
	Cricchio <i>et alii.</i> (2011)	Prospetivo 1-6 anos	84/96	54 38 Fem. 46 Masc.	239 / 3 (99%)	4,70 \pm 2,47	6,60 \pm 1,63 n=92	NA	Radiografia intraoral Ortopantomografia TAC
	Cricchio <i>et alii.</i> (2013)	Prospetivo 2 anos	10 / 10	48 8 Fem. 2 Masc.	21/0 (100%)	4,40 \pm 1,50	5,70 \pm 3,40 n=18	NA	Radiografia intraoral
	Riben e Thor (2015)	Retrospectivo 1,5-7 anos	36 / 53	65 32 Fem. 25 Masc.	87 / 5 (94%)	4,38 \pm 2,37	6,00 \pm 2,44 n=82	NA	Radiografia intraoral Ortopantomografia
	Cara-Fuentes (2016)	Caso-controle 12 meses	26 / 28	49 15 Fem. 11 Masc.	38 / 1 (97%)	4,90 \pm 0,85	2,65 \pm 0,89 n=37	NA	Radiografia intraoral Ortopantomografia
	Falah <i>et alii.</i> (2016)	Prospetivo 12 meses	18 / 30	52 10 Fem. 8 Masc.	69 / 1 (99%)	5,61 \pm 1,20	6,14 \pm 1,34 n=68	NA	Ortopantomografia CBCT

CBCT, tomografia computadorizada cone beam; **compr.**, comprimento; **diâm.**, diâmetro; **ECR**, Ensaio Clínico Randomizado; **Fem.**, feminino; **HU**, unidade Hounsfield; **Masc.**, masculino; **ml**, mililitros; **mm**, milímetros; **n.**, número; **Ncm**, Newtons por centímetro; **NI**, não informado; **NA**, não aplicável; **s**, desvio padrão; **TAC**, tomografia axial computadorizada; \bar{x} , média.

Duque-Lessa-Bastos, F. (2017). Efetividade da L-PRF na elevação do assoalho do seio maxilar: revisão sistemática e metaanálise. Porto. UFP

Tabela V Principais características dos estudos selecionados e conclusões

Grupo	Autor (data)	diâm. x compr. implantes (mm)	Marca implante	Carga Prótese (meses)	Complicações	Observações / Conclusões
L-PRF	Mazor <i>et alii.</i> (2009)	3,25; 3,75; 4; 4,3; 5 x 11,5; 13; 15	Nanotite Certain, Biomet 3i, EUA MIS Implants Technologies Ltd., Israel Intra-Lock Ossean, Intra-Lock, EUA	6 a 7	Não foram observadas perfurações na membrana do seio maxilar; Não foram observadas complicações no pós-operatório	Histomorfometria. O estudo informa que as biópsias ósseas obtidas do centro da região sinusal enxertada apresentavam um tecido ósseo vivo bem organizado com uma média de 33% \pm 5% de matriz óssea. Uma análise radiográfica e histológica após 6 meses do procedimento cirúrgico permite concluir que a utilização da L-PRF como único material de preenchimento durante a cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar, e a instalação simultânea de implantes, produziu um volume de osso regenerado até o ápice dos implantes.
	Simonpieri <i>et alii.</i> (2011)	4,5 x 13 4,3 x 11,5 ou 13	Astra Tech, EUA Intra-Lock, Intra-Lock, EUA	6	3 casos de perfuração da membrana do seio maxilar tratados com membrana de L-PRF; Não foram observadas complicações no pós-operatório	A utilização da L-PRF como único material de enxertia durante a cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar com a instalação simultânea de implantes parece ser uma opção cirúrgica segura e que promove regeneração óssea natural.
	Tajima <i>et alii.</i> (2013)	4 x 10; 11,5; 13	NobelSpeedy Groovy, Nobel Biocare, EUA	6	Não foram observadas perfurações na membrana do seio maxilar; Não foram observadas complicações no pós-operatório	O estudo informa que o torque de estabilização primária dos implantes foi de 20 a 30 Ncm. O estudo apresenta uma tabela com as variáveis analisadas e com os resultados. A média da densidade e a média do volume ósseo neoformado, em torno dos implantes, foi em média de 323 \pm 156,2 HU e de 0,70 \pm 0,31ml, respectivamente. A utilização da L-PRF como único material de preenchimento na cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar associada a fixação simultânea de implantes pode promover a regeneração óssea natural.

CBCT, tomografia computadorizada cone beam; **compr.**, comprimento; **diâm.**, diâmetro; **ECR**, Ensaio Clínico Randomizado; **Fem.**, feminino; **HU**, unidade Hounsfield; **Masc.**, masculino; **ml**, mililitros; **mm**, milímetros; **n.**, numero; **Ncm**, Newtons por centímetro; **NI**, não informado; **NA**, não aplicável; **s**, desvio padrão; **TAC**, tomografia axial computadorizada; \bar{x} , média.

Duque-Lessa-Bastos, F. (2017). *Efetividade da L-PRF na elevação do assoalho do seio maxilar: revisão sistemática e metaanálise*. Porto. UFP

Tabela IV (continuação)

S/enxerto	Borges <i>et alii.</i> (2011)	4 x 15; 18	Conus, INP, Brasil	6	1 caso de perfuração da membrana do seio maxilar <2mm, deixada sem tratamento; 1 caso de infecção pós-operatória	Os implantes colocados simultaneamente a elevação da membrana do seio maxilar sem a utilização de material de enxertia resultou na formação óssea em um período de 6 meses.
	Cricchio <i>et alii.</i> (2011)	3,75; 5 x 10; 11,5; 13; 15	Brånemark System MkIII TiUnite, Nobel Biocare, EUA Brånemark System MkIII Groovy, Nobel Biocare, EUA	6	11 casos de perfuração da membrana (11,5%), 6 casos <5mm e 5 casos >5mm; Os autores não informam sobre casos de complicações no pós-operatório	O estudo apresenta uma tabela onde expõe todos os dados demográficos. A elevação da membrana mucosa do seio maxilar com a fixação simultânea de implantes sem a utilização de enxertos ou substitutos ósseos gera uma formação óssea previsível com uma taxa de sobrevivência dos implantes de 98,7% durante o período de acompanhamento de até 6 anos. O osso formado no interior do seio maxilar permaneceu estável durante o acompanhamento ao longo termo.
	Cricchio <i>et alii.</i> (2013)	3,75; 5 x 11,5; 13	Brånemark System MkIII TiUnite, Nobel Biocare, EUA Brånemark System MkIII Groovy, Nobel Biocare, EUA	imediate	Não foram observadas perfurações na membrana do seio maxilar; Os autores não informam sobre casos de complicações no pós-operatório	O estudo apresenta uma tabela onde expõe todos os dados demográficos. A elevação da membrana mucosa do seio maxilar com a fixação e a colocação em carga imediata de implantes sem a utilização de qualquer material de enxertia apresentou resultados previsíveis após 2 anos de carga funcional.
	Riben e Thor (2015)	NI x 9; 11; 13; 15; 17	Astra Tech, OsseoSpeed, EUA	6	20 casos de laceração da membrana (38%) com 37 implantes instalados (43%)	O estudo apresenta uma tabela onde expõe todos os dados demográficos e os dados estatísticos. A técnica apresentada oferece um método de aumentar a altura óssea da região posterior da maxila edêntula. Ela deve ser considerada custo-eficaz, uma vez que é sem enxerto.
	Cara-Fuentes (2016)	4,0 ±0,4 x 11,1 ±1,0	Zimmer Biomet, EUA Phibo, Espanha	6	5 casos de sinusite, sangramento e supuração observados	O estudo apresenta uma tabela resumo do estudo. Os resultados indicam que a elevação da membrana mucosa do seio maxilar, sem a utilização de qualquer material de enxertia, é uma técnica válida no tratamento dos casos de atrofia posterior da maxila.
	Falah <i>et alii.</i> (2016)	NI	MIS Implants Technologies Ltd., Israel	6	3 casos de perfuração da membrana do seio maxilar (2mm) Não foram observadas complicações no pós-operatório	O coágulo sanguíneo pode ser considerado um material de enxertia osteogênico, para onde células ósseo progenitoras podem migrar, se diferenciar e regenerar o osso.

CBCT, tomografia computadorizada cone beam; **compr.**, comprimento; **diâm.**, diâmetro; **ECR**, Ensaio Clínico Randomizado; **Fem.**, feminino; **HU**, unidade Hounsfield; **Masc.**, masculino; **ml**, mililitros; **mm**, milímetros; **n.**, numero; **Ncm**, Newtons por centímetro; **NI**, não informado; **NA**, não aplicável; **s**, desvio padrão; **TAC**, tomografia axial computadorizada; \bar{x} , méd
Duque-Lessa-Bastos, F. (2017). *Efetividade da L-PRF na elevação do assoalho do seio maxilar: revisão sistemática e meta-análise*. Porto. UFP.

A sobreposição dos intervalos de confiança (IC) combinados da metaanálise proporcional mostrou diferença significativa para o ganho ósseo em 6 meses para os seios maxilares tratados com L-PRF 94% (95% IC = 0,83 a 0,99; n=110) quando comparados aos seios tratados sem enxerto 69% (95% IC = 0,55 a 0,82; n=342) (Figura 3).

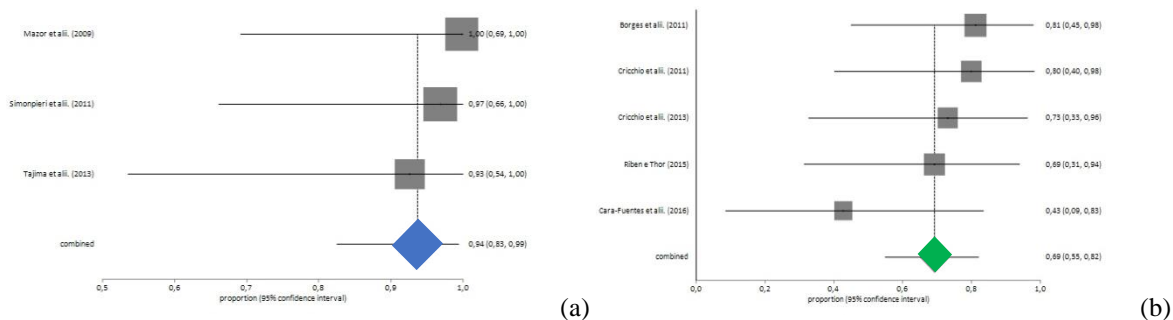


Figura 3. Gráfico da metaanálise proporcional dos estudos de série de casos sobre o ganho ósseo médio, após 6 meses de intervenção, nos casos de elevação do assoalho do seio maxilar com L-PRF (a) e sem enxerto (b).

Duque-Lessa-Bastos, F. (2017). Efetividade da L-PRF na elevação do assoalho do seio maxilar: revisão sistemática e metaanálise. Porto. UFP.

O estudo de Falah e colaboradores (2016) não foi incluído na metaanálise sobre o ganho ósseo em 6 meses por falta de dados para análise.

Contudo, a sobreposição dos intervalos de confiança (IC) combinados da metaanálise proporcional não mostrou diferença significativa na sobrevivência dos implantes instalados em seios maxilares tratados com L-PRF 99% (95% IC = 0,97 a 0,99; n=110) quando comparados aos seios tratados sem enxerto 97% (95% IC = 0,96 a 0,99; n=482). Os estudos descreveram um acompanhamento mínimo de 6 meses e máximo de 7 anos (Figura 4).

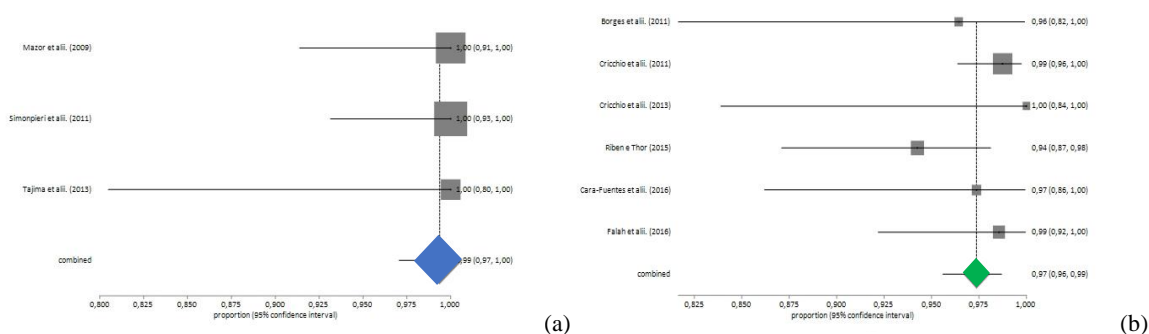


Figura 4. Gráfico da metaanálise proporcional dos estudos de série de casos sobre o percentual de implantes mantidos após elevação do assoalho do seio maxilar com L-PRF (a) e sem enxerto (b). Período de acompanhamento mínimo de 6 meses, e máximo de 7 anos.

Duque-Lessa-Bastos, F. (2017). Efetividade da L-PRF na elevação do assoalho do seio maxilar: revisão sistemática e metaanálise. Porto. UFP.

IV. DISCUSSÃO

Nos últimos anos a L-PRF tem sido utilizada como biomaterial de enxertia, isoladamente, ou em associação a outros biomateriais, nas cirurgias de elevação do assoalho do seio maxilar. Entretanto, nenhum ensaio clínico randomizado foi encontrado, até janeiro de 2017, onde a L-PRF tenha sido utilizada isoladamente e comparada a outros biomateriais, para o estudo de sua efetividade. No entanto, a utilização isolada da L-PRF foi descrita em algumas séries de casos onde foi realizada a instalação simultânea de implantes dentários (Mazor *et alii.*, 2009; Simonpieri *et alii.*, 2011; Tajima *et alii.*, 2013) e observado ganho ósseo estatisticamente significativo. Porém, como indicado por Lundgren e colaboradores (2004), a simples elevação e sustentação da membrana do seio maxilar pode induzir a neoformação óssea intrassinusal. Esta evidência tem como base o princípio da regeneração óssea guiada (Wang & Boyapati, 2006) que aplicada ao seio maxilar revela que a elevação e sustentação da membrana sinusal, por meio dos implantes, permite que o coágulo sanguíneo, formado naturalmente em baixo da membrana, e à volta dos implantes, estimule a neoformação óssea nesta região (Lundgren *et alii.*, 2017). Contrariamente, outros estudos sugerem a utilização, do osso autógeno ou de substitutos ósseos, para a elevação do assoalho do seio maxilar, sem, contudo, chegar a um consenso sobre a efetividade de um único material (McAllister & Haghighat, 2007; Horowitz *et alii.*, 2014). Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a efetividade do L-PRF quando utilizada como único material de enxertia na cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar, via acesso lateral, associada a instalação simultânea de implantes dentários, através da revisão sistemática e metaanálise.

Além de analisar os resultados da utilização da L-PRF na cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar, a presente revisão também os comparou aos resultados dos estudos onde os procedimentos foram realizados sem enxerto, isto é, apenas com o coágulo sanguíneo natural. Para o desenvolvimento deste trabalho foi realizada uma pesquisa abrangente em 3 bases de dados bibliográficas em ciências da saúde, a busca por estudos em periódicos em linha, a análise das referências cruzadas, e a pesquisa por trabalhos na literatura cinzenta (grey literature). E ainda, para evitar o viés de publicação, a procura bibliográfica foi realizada sem restrição de idioma ou de data de publicação. Igualmente, para evitar o viés associado aos estudos realizados apenas com indivíduos sem alterações sistêmicas (ASA I) foram também aceitos estudos onde os utentes podiam ser classificados como ASA II.

No grupo de estudos de seios maxilares atroficos tratados com L-PRF foram selecionadas apenas séries de casos (Mazor *et alii.*, 2009; Simonpieri *et alii.*, 2011; Tajima *et alii.*, 2013).

Apesar de serem estes os estudos com maior potencial de viés, estes foram os únicos estudos encontrados, até janeiro de 2017, que preenchiam os critérios de inclusão desta revisão. Apenas artigos com mais de 5 casos consecutivos foram analisados, ficaram excluídos assim relatos de 1 a 5 casos isolados. O propósito desta estratégia foi aumentar as chances de capturar séries com maior precisão de resultados.

Para o grupo de seios maxilares tratados sem enxerto, apenas 1 ensaio clínico randomizado pôde ser incluído nesta revisão (Borges *et alii.*, 2011). Foram também incluídos 3 estudos prospectivos (Cricchio *et alii.*, 2011; Cricchio *et alii.*, 2013; Falah *et alii.*, 2016) e 2 estudos retrospectivos (Ribben & Thor, 2015; Cara-Fuentes *et alii.*, 2016). No entanto, apesar do desenho de alguns destes estudos conterem grupo controle, os resultados relativos ao grupo teste foram analisados como série de casos, e os resultados dos grupos controles não foram aproveitados. O intuito desta abordagem foi avaliar a enxertia da maxila posterior atrofica, via acesso lateral, associada a instalação simultânea de implantes, como um procedimento padrão, comum entre os estudos, sem considerar as diferenças metodológicas entre eles.

O estudo de Cricchio e colaboradores (2013) foi o único incluído nesta revisão que realizou o carregamento protético imediato dos implantes dentários instalados. Estes autores relatam um torque médio de estabilidade primária de 37,5 Ncm (35 à 45 Ncm, n= 4) para casos unitários, e de 27 Ncm (20 à 40 Ncm, n=14) para casos múltiplos. Bem como observaram uma correlação positiva entre a altura óssea residual e o valor de torque de inserção dos implantes, o que afeta também a estabilidade primária destes últimos. Esta importante relação entre estabilidade primária, neoformação óssea, osseointegração, e sobrevivência dos implantes é, em parte, esclarecida pelo trabalho de Brunski (1999). Este autor descreve que micromovimentos, durante a fase inicial de cicatrização óssea, interferem na ossificação e na revascularização óssea e favorecem a formação de um tecido cicatricial fibroso não calcificado, o que pode ocasionar falha na osseointegração dos implantes instalados.

A sobreposição dos intervalos de confiança (IC) combinados da metaanálise proporcional não mostrou diferença significativa na sobrevivência dos implantes instalados em seios tratados com L-PRF 99% (95% IC = 0,97 a 0,99) ou sem enxerto 97% (95% IC = 0,96 a 0,99), em acompanhamento mínimo de 6 meses e máximo de 7 anos. Apesar destes percentuais de sobrevivência se referirem a implantes instalados em associação imediata a cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar, estes valores não são muito diferentes daqueles apresentados por implantes instalados em osso alveolar já regenerado (Moraschini *et alii.*, 2015). Nota-se assim, que para a obtenção da estabilidade primária e subsequente

sobrevivência dos implantes, a quantidade e qualidade do osso alveolar residual, na região do seio maxilar, são mais importantes do que o material de enxerto aí colocado.

A sobreposição dos intervalos de confiança (IC) combinados da metaanálise proporcional mostrou diferença significativa para o ganho ósseo em 6 meses dos seios maxilares tratados com L-PRF 94% (95% IC = 0,83 a 0,99) quando comparados aos seios tratados sem enxerto 69% (95% IC = 0,55 a 0,82). Este achado é provavelmente produto da diferença da concentração de plaquetas entre a L-PRF e o coágulo fisiológico, e da consequentemente liberação dos fatores de crescimento, que favorecem um maior estímulo ao crescimento ósseo nos casos tratados com L-PRF (Dohan *et alii.*, 2010). Todavia, poucos estudos experimentais foram incluídos nesta revisão, assim um maior número de ensaios experimentais se faz necessário para futuras análises destes resultados.

Tajima e colaboradores (2013) alertam para a existência de uma correlação positiva entre o comprimento do implante e o ganho ósseo intrassinusal. Estes autores esclarecem que como os implantes servem de suporte para a membrana do seio maxilar o espaço criado para a neoformação óssea é diretamente dependente do comprimento do implante exposto no interior do seio maxilar. Decerto, a instalação simultânea de implantes dentários associada a elevação da membrana mucosa do seio maxilar é essencial para o sucesso deste procedimento. Por oposição, a não utilização de um meio adequado para a sustentação da membrana, contraindica a utilização de materiais compressíveis como a L-PRF, ou mesmo o coágulo natural, sob o risco de não se conseguir manter o espaço suficiente para a neoformação óssea intrassinusal (Thor *et alii.*, 2007; Lambert *et alii.*, 2011). Igualmente, esta técnica não é recomendável em seios maxilares atróficos onde não se obtenha a estabilidade primária dos implantes aí fixados (Tajima *et alii.*, 2013).

Outras revisões sistemáticas avaliaram o efeito da L-PRF na cirurgia de elevação do assoalho do seio maxilar (Ali *et alii.*, 2015; Castro *et alii.*, 2017). Porém, estes estudos incluíram grupos de artigos que analisaram não só técnicas e acessos diferentes (Ali *et alii.*, 2015; Castro *et alii.*, 2017), como também outras técnicas de enxertia do osso alveolar (Castro *et alii.*, 2017). Contudo, ainda que estas duas revisões tenham efetuado uma análise crítica do tema, e tenham concluído que a L-PRF apresenta um efeito positivo sobre a regeneração óssea, nenhuma delas realizou metaanálise.

V. CONCLUSÃO

A metaanálise proporcional sobre os resultados dos estudos onde a L-PRF foi utilizada como único enxerto nos procedimentos cirúrgicos de elevação do assoalho do seio maxila, em pacientes saudáveis, ou com doença sistêmica leve ou moderada (ASA I e II), associada a fixação simultânea de implantes dentários, revelou diferença estatisticamente significativa para o ganho ósseo, mas não revelou diferença estatisticamente significativa para a sobrevivência dos implantes dentários, quando comparados aos resultados dos estudos sem enxerto, no período de acompanhamento mínimo de 6 meses e máximo de 7 anos.

VI. BIBLIOGRAFIA

- Ali, S., *et alii.* (2015). Platelet-Rich Fibrin in Maxillary Sinus Augmentation: A Systematic Review. *Journal of Oral Implantology*, 41(6), pp.746-53.
- Angelo, T., *et alii.* (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*, 2015850340.
- Anitua, E. (1999). Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 14(4), pp.529-35.
- ASA. 2014. *American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System* [Em linha]. Disponível em: <http://www.asahq.org/Home/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System> [Consultado em janeiro 2017].
- Bassi, A. P., *et alii.* (2015). Maxillary sinus lift without grafting, and simultaneous implant placement: a prospective clinical study with a 51-month follow-up. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 44(7), pp.902-7.
- Becktor, J. P., *et alii.* (2004). Survival analysis of endosseous implants in grafted and nongrafted edentulous maxillae. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 19(1), pp.107-115.
- Borges, F. L., *et alii.* (2011). Simultaneous sinus membrane elevation and dental implant placement without bone graft: a 6-month follow-up study. *Journal of Periodontology*, 82(3), pp.403-12.
- Boyne, P. J., James, R. A. (1980). Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *Journal of Oral Surgery*, 38(8), pp.613-6.
- Brunski, J. B. (1999). In vivo bone response to biomechanical loading at the bone/dental-implant interface. *Advances in Dental Research*, 1399-119.
- Busenlechner, D., *et alii.* (2016). Graftless Full-Arch Implant Rehabilitation with Interantral Implants and Immediate or Delayed Loading-Part I: Reconstruction of the Edentulous Maxilla. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 31(4), pp.900-905.
- Cara-Fuentes, M., *et alii.* (2016). Long-term outcome of dental implants after maxillary augmentation with and without bone grafting. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 21(2), pp.e229-35.
- Castro, A. B., *et alii.* (2017). Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(2), pp.225-234.
- Chipaila, N., *et alii.* (2014). Graftless sinus augmentation technique with contextual placement of implants: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 8437.
- Choukroun, J., *et alii.* (2001). Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie*, 4255-62.
- Cochrane-Library. 2017. *Cochrane Library* [Em linha]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search?searchRow.searchOptions.searchProducts=clinicalTrialsDoi> [Consultado em janeiro 2017].
- Cricchio, G., *et alii.* (2013). Immediate loading of implants placed simultaneously with sinus membrane elevation in the posterior atrophic maxilla: a two-year follow-up study on 10 patients. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 16(4), pp.609-17.
- Cricchio, G., *et alii.* (2011). Sinus bone formation and implant survival after sinus membrane elevation and implant placement: a 1- to 6-year follow-up study. *Clinical Oral Implants Research*, 22(10), pp.1200-12.

de Oliveira, G. R., *et alii.* (2013). Maxillary sinus floor augmentation using blood without graft material. Preliminary results in 10 patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 71(10), pp.1670-5.

Diss, A., *et alii.* (2008). Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a 1-year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 105(5), pp.572-9.

Dohan, D. M. (2010). How to optimize the preparation of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF, Choukroun's technique) clots and membranes: introducing the PRF Box. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 110(3), pp.275-8; author reply 278-80.

Dohan, D. M., *et alii.* (2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscle, Ligaments and Tendons Journal*, 4(1), pp.3-9.

Dohan, D. M., *et alii.* (2006a). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(3), pp.e37-44.

Dohan, D. M., *et alii.* (2006b). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(3), pp.e51-5.

Dohan, D. M., *et alii.* (2010). Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *Journal of Periodontology*, 81(4), pp.546-55.

Dohan, D. M., *et alii.* (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, 27(3), pp.158-67.

Esposito, M., *et alii.* (2006). The efficacy of various bone augmentation procedures for dental implants: a Cochrane systematic review of randomized controlled clinical trials. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 21(5), pp.696-710.

Falah, M., *et alii.* (2016). Graftless sinus augmentation with simultaneous dental implant placement: clinical results and biological perspectives. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(9), pp.1147-53.

Fillingham, Y., Jacobs, J. (2016). Bone grafts and their substitutes. *The Bone & Joint Journal*, 98-b(1 Suppl A), pp.6-9.

Froum, S. J., *et alii.* (2013). Effect of maxillary sinus membrane perforation on vital bone formation and implant survival: a retrospective study. *Journal of Periodontology*, 84(8), pp.1094-9.

Gabbert, O., *et alii.* (2009). Implants placed in combination with an internal sinus lift without graft material: an analysis of short-term failure. *Journal of Clinical Periodontology* 36(2), pp.177-83.

Grey-Literature-Report. 2017. *Grey Literature Report* [Em linha]. Disponível em: <http://www.greylit.org/home> [Consultado em janeiro 2017].

Guo, B., *et alii.* (2016). A principal component analysis is conducted for a case series quality appraisal checklist. *Journal of Clinical Epidemiology*, 69199-207.e2.

Higgins, J. P., *et alii.* (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*, 343d5928.

Horowitz, R. A., *et alii.* (2014). Bone grafting: history, rationale, and selection of materials and techniques. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 35(4 Suppl), pp.1-6;quiz7.

InCites 2016. InCites Journal Citation Reports. *InCites Journal Citation Reports dataset*.

- Jovani-Sancho, M. D., *et alii.* (2016). Platelet-Rich Plasma: A Study of the Variables that May Influence Its Effect on Bone Regeneration. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 18(5), pp.1051-1064.
- Kaneko, T., *et alii.* (2012). New bone formation in nongrafted sinus lifting with space-maintaining management: a novel technique using a titanium bone fixation device. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(3), pp.e217-24.
- Kent, J. N., Block, M. S. (1989). Simultaneous maxillary sinus floor bone grafting and placement of hydroxylapatite-coated implants. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(3), pp.238-42.
- Kim, Y., *et alii.* (2016). The Risk of Prion Infection through Bovine Grafting Materials. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 18(6), pp.1095-1102.
- Lambert, F., *et alii.* (2011). Influence of space-filling materials in subantral bone augmentation: blood clot vs. autogenous bone chips vs. bovine hydroxyapatite. *Clinical Oral Implants Research*, 22(5), pp.538-45.
- Lundgren, S., *et alii.* (2004). Bone reformation with sinus membrane elevation: a new surgical technique for maxillary sinus floor augmentation. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 6(3), pp.165-73.
- Lundgren, S., *et alii.* (2003). Spontaneous bone formation in the maxillary sinus after removal of a cyst: coincidence or consequence? *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 5(2), pp.78-81.
- Lundgren, S., *et alii.* (2017). Sinus floor elevation procedures to enable implant placement and integration: techniques, biological aspects and clinical outcomes. *Periodontology 2000*, 73(1), pp.103-120.
- Marx, R. E., *et alii.* (1998). Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 85(6), pp.638-46.
- Mazor, Z., *et alii.* (2009). 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. *Journal of Periodontology*, 80(12), pp.2056-64.
- McAllister, B. S., Haghghat, K. (2007). Bone augmentation techniques. *Journal of Periodontology*, 78(3), pp.377-96.
- Moher, D., *et alii.* (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), pp.1006-1012.
- Moher, D., *et alii.* (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, 4(1), pp.1.
- Moraschini, V., *et alii.* (2015). Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(3), pp.377-88.
- Open-Grey. 2017. *Open Grey* [Em linha]. Disponível em: <http://www.opengrey.eu/> [Consultado em janeiro 2017].
- Pjetursson, B. E., *et alii.* (2008). A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. *Journal of Clinical Periodontology* 35(8 Suppl), pp.216-40.
- Pjetursson, B. E., *et alii.* (2012). A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clinical Oral Implants Research*, 23 Suppl 622-38.
- PubMed. 2017. *PubMed* [Em linha]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> [Consultado em].

- Rammelsberg, P., *et alii.* (2015). Radiographic monitoring of changes in bone height after implant placement in combination with an internal sinus lift without graft material. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 17 Suppl 1e267-74.
- Randleman, C. D., Jr., *et alii.* (2010). Persistence of antibodies to the topical hemostat bovine thrombin. *Journal of the American College of Surgeons*, 211(6), pp.798-803.
- Rasmusson, L., *et alii.* (2010). Stability Evaluation of Implants Integrated in Grafted and Nongrafted Maxillary Bone: A Clinical Study from Implant Placement to Abutment Connection. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 14(1), pp.61-66.
- Riben, C., Thor, A. (2015). Follow-Up of the Sinus Membrane Elevation Technique for Maxillary Sinus Implants without the Use of Graft Material. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 18(5), pp.895-905.
- Sani, E., *et alii.* (2008). Sinus membrane elevation in combination with placement of blasted implants: A 3-year case report of sinus augmentation without grafting material. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 37(10), pp.966-969.
- Schardt, C., *et alii.* (2007). Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 716-16.
- Shea, B. J., *et alii.* (2007). Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*, 7(1), pp.10.
- Simonpieri, A., *et alii.* (2011). Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience. *Implant Dentistry*, 20(1), pp.2-12.
- Smith, P. C., *et alii.* (2015). Research on growth factors in periodontology. *Periodontology 2000*, 67(1), pp.234-250.
- Sohn, D. S., *et alii.* (2011). Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone. *Implant Dentistry*, 20(5), pp.389-95.
- Sohn, D. S., *et alii.* (2008). New bone formation in the maxillary sinus without bone grafts. *Implant Dentistry*, 17(3), pp.321-326.
- Stefanski, S., *et alii.* (2016). Implant survival following sinus membrane elevation without grafting and immediate implant installation with a one-stage technique: an up-to-40-month evaluation. *Clinical Oral Implants Research*.
- Summers, R. B. (1994). A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compendium*, 15(2), pp.152, 154-6, 158 passim; quiz 162.
- Tajima, N., *et alii.* (2013). Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 28(1), pp.77-83.
- Tatum, H., Jr. (1986). Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dental Clinics of North America*, 30(2), pp.207-29.
- Thor, A., *et alii.* (2007). Bone formation at the maxillary sinus floor following simultaneous elevation of the mucosal lining and implant installation without graft material: an evaluation of 20 patients treated with 44 Astra Tech implants. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(7 Suppl 1), pp.64-72.
- Wang, H. L., Boyapati, L. (2006). "PASS" principles for predictable bone regeneration. *Implant Dentistry*, 15(1), pp.8-17.

Web-of-Science. *WEB OF Science* [Em linha]. Disponível em: <https://login.webofknowledge.com/> [Consultado em janeiro 2017].

Wells, G. A., *et alii*. 2017. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses* [Em linha]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [Consultado em janeiro 2017].

Zhao, J. H., *et alii*. (2015). Clinical application of platelet-rich fibrin as the sole grafting material in maxillary sinus augmentation. *Journal of the Formosan Medical Association*, 114(8), pp.779-80.