



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CAMPUS SOBRAL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

**JOSÉ SANDRO PONTE**

**AVALIAÇÃO HISTOMORFOMÉTRICA DE ALVÉOLOS DENTÁRIOS HUMANOS  
PÓS-EXTRAÇÃO TRATADOS COM FIBRINA AUTÓLOGA, FOSFATO DE  
CÁLCIO BIFÁSICO OU SUA ASSOCIAÇÃO**

**SOBRAL**

**2020**

JOSÉ SANDRO PONTE

**AVALIAÇÃO HISTOMORFOMÉTRICA DE ALVÉOLOS DENTÁRIOS HUMANOS  
PÓS-EXTRAÇÃO TRATADOS COM FIBRINA AUTÓLOGA, FOSFATO DE  
CÁLCIO BIFÁSICO OU SUA ASSOCIAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará como requisito final à obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.  
Linha de pesquisa: Análises Integrativas de Sistemas Biológicos.

Orientador: Prof. Dr. Igor Iuco Castro da Silva.

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Miranda de Melo

SOBRAL

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

P1a PONTE, JOSE SANDRO.  
AVALIAÇÃO HISTOMORFOMÉTRICA DE ALVÉOLOS DENTÁRIOS HUMANOS PÓS-EXTRAÇÃO  
TRATADOS COM FIBRINA AUTÓLOGA, FOSFATO DE CÁLCIO BIFÁSICO OU SUA ASSOCIAÇÃO /  
JOSE SANDRO PONTE. – 2020.  
88 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação  
em Biotecnologia, Sobral, 2020.

Orientação: Prof. Dr. IGOR IUCO CASTRO DA SILVA.

Coorientação: Prof. Dr. MARCELO MIRANDA DE MELO .

1. FIBRINA. 2. FOSFATOS DE CÁLCIO. 3. MATERIAIS BIOCOMPATÍVEIS. 4. ENXERTO DE  
OSSO ALVEOLAR. 5. REGENERAÇÃO ÓSSEA. I. Título.

---

CDD 660.6

JOSÉ SANDRO PONTE

**AVALIAÇÃO HISTOMORFOMÉTRICA DE ALVÉOLOS DENTÁRIOS HUMANOS  
PÓS-EXTRAÇÃO TRATADOS COM FIBRINA AUTÓLOGA, FOSFATO DE  
CÁLCIO BIFÁSICO OU SUA ASSOCIAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito final à obtenção do título de Mestre em Biotecnologia. Linha de pesquisa: Análises Integrativas de Sistemas Biológicos.

Aprovado em: 31/03/2020.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Igor Iuco Castro, da Silva (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dr. Marcelo Miranda de Melo (Coorientador)  
Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dr. Luiz Vieira da Silva Neto (Membro Interno)  
Universidade Estadual Vale do Acaraú

---

Prof. Dr. Marcelo Magalhães Dias (Membro Externo)  
Universidade Federal do Ceará

---

Profa. Dra. Iracema Matos de Melo (Membra Externa)  
Universidade Federal do Ceará

## RESUMO

A manutenção do rebordo ósseo alveolar é prerrogativa para o sucesso da terapia com implantes, seguindo este aspecto a utilização de biomateriais (enxertos e membranas) em técnicas de regeneração óssea guiada são indicadas como um padrão reconhecido para reconstruções ósseas. Os biomateriais evoluíram com o passar dos anos, nesta vertente, um concentrado plaquetário, a fibrina rica em plaquetas (PRF) desponta como um biomaterial autólogo, com poder cicatricial e de reparo tecidual. Sua aplicação isolada ou em sinergismo com outro biomaterial poderia gerar resultados promissores no reparo alveolar. O objetivo deste trabalho foi analisar histomorfometricamente alvéolos dentários humanos pós-extração tratados com fibrina autóloga, fosfato de cálcio bifásico ou uma associação de ambos. Foram selecionados dezesseis leitos cirúrgicos em quinze pacientes voluntários, normossistêmicos, entre vinte e quarenta e cinco anos, recrutados na clínica odontológica da UFC Sobral, com indicação de enxerto pós-exodontia de pré-molares superiores para manutenção de rebordo alveolar e posterior implante. Todos foram submetidos a exames radiográficos e tomográficos para diagnóstico da condição óssea antes da cirurgia de enxerto e antes do implante. A conduta cirúrgica foi dividida em duas etapas, com intervalo de oito meses, a primeira para remoção do elemento dentário e enxertia do biomaterial, a segunda objetivando a coleta óssea e a inserção do implante. Ao final de oito meses, cinco participantes não seguiram com a pesquisa. Na segunda etapa cirúrgica obtivemos onze amostras de dez pacientes, que foram divididos em três grupos. Cada grupo de pacientes recebeu um tipo de tratamento por alvéolo dentário: preenchimento com fibrina autóloga na forma de plug recoberto por membrana de fibrina (G1), fibrina associada a enxerto aloplástico a base de hidroxiapatita e beta fosfato tricálcio recobertos por membrana de colágeno (G2) ou enxerto aloplástico a base de beta fosfato tricálcio recoberto por membrana de colágeno (controle). A avaliação histomorfométrica de cada amostra foi baseada em três microtomias e dez campos histológicos por microtomia, sendo analisada a média e o desvio padrão de osso neoformado, tecido conjuntivo, biomaterial remanescente e outras estruturas. Os dados paramétricos foram analisados por ANOVA e pós-testes de Tukey e significância estatística de 5% ( $p < 0,05$ ) e seguiram avaliação de normalidade com o teste de Jarque-Bera (JB). Houve maior média de osso neoformado em G1 (68,83% 4,95) em comparação a G2 (35,69% 7,86) e controle (16,28% 13,90). O controle teve maior presença de tecido conjuntivo (61,56 % 11,85), seguido do G2 (32,67% 13,69) e G1 (13,95% 3,48). Houve maior presença de biomaterial em G2 (15,75% 11,63), mas sem diferença estatística para o grupo controle (8,43% 3,10). O parâmetro outras estruturas, seguiu sem diferenças estatísticas, G1 (17,21% 5,53), G2 (15,88 % 7,06) e controle (13,73 % 4,78). O bom padrão de regeneração óssea obtido com uso de fibrina isolada sugere a eficácia e a efetividade desta modalidade terapêutica, estimulando o uso clínico deste concentrado plaquetário no consultório odontológico.

**Palavras-chave:** Fibrina. Fosfatos de cálcio. Materiais biocompatíveis. Enxerto de Osso Alveolar. Regeneração Óssea.

## ABSTRACT

The maintenance of the alveolar bone ridge is prerogative for the success of implant therapy, following this aspect the use of biomaterials (grafts and membranes) in guided bone regeneration techniques are indicated as a recognized standard for bone reconstructions. Biomaterials have evolved over the years, in this aspect, a platelet concentrate, platelet-rich fibrin (PRF) emerges as an autologous biomaterial, with healing and tissue repair power. Its application alone or in synergism with another biomaterial could generate promising results in alveolar repair. The aim of this work was to histomorphometrically analyze human dental alveoli after extraction treated with autologous fibrin, biphasic calcium phosphate or an association of both. Sixteen surgical beds were selected in fifteen voluntary, normosystemic patients, between twenty and forty-five years old, recruited at the dental clinic of UFC Sobral, with indication of post-extraction graft of upper premolars for maintenance of the alveolar ridge and subsequent implantation. All underwent radiographic and tomographic exams to diagnose bone condition before graft surgery and before implantation. The surgical procedure was divided into two stages, with an interval of eight months, the first for removing the dental element and grafting the biomaterial, the second aiming at bone collection and implant insertion. After eight months, five participants did not continue with the survey. In the second surgical step, we obtained eleven samples from ten patients, which were divided into three groups. Each group of patients received a type of treatment by dental socket: filling with autologous fibrin in the form of a plug covered by a fibrin membrane (G1), fibrin associated with an alloplastic graft based on hydroxyapatite and beta tricalcium phosphate covered by a collagen membrane (G2) or alloplastic graft based on beta tricalcium phosphate covered by collagen membrane (control). The histomorphometric evaluation of each sample was based on three microtomies and ten histological fields per microtomy, analyzing the mean and standard deviation of newly formed bone, connective tissue, remaining biomaterial and other structures. Parametric data were analyzed by ANOVA and Tukey's post-tests and statistical significance of 5% ( $p < 0.05$ ) and followed normality assessment with the Jarque-Bera (JB) test. There was a higher mean of neoformed bone in G1 (68.83% 4.95) compared to G2 (35.69% 7.86) and control (16.28% 13.90). The control had a greater presence of connective tissue (61.56% 11.85), followed by G2 (32.67% 13.69) and G1 (13.95% 3.48). There was a greater presence of biomaterial in G2 (15.75% 11.63), but without statistical difference for the control group (8.43% 3.10). The other structures parameter followed without statistical differences, G1 (17.21% 5.53), G2 (15.88% 7.06) and control (13.73% 4.78). The good bone regeneration pattern obtained with the use of isolated fibrin suggests the efficacy and effectiveness of this therapeutic modality, stimulating the clinical use of this platelet concentrate in the dental office.

**Keywords:** Fibrin. Calcium phosphates. Biocompatible materials. Alveolar bone grafting. Bone Regeneration.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	- Regeneração tecidual guiada para alvéolos dentários humanos.....	16
<b>Figura 2</b>	- Vias celulares de reabsorção de biomateriais em diferentes escalas de tamanho.....	18
<b>Figura 3</b>	- Evolução das pesquisas brasileiras sobre biomateriais para regeneração óssea.	19
<b>Figura 4</b>	- Diferentes apresentações clínicas utilizadas de fibrina autóloga.....	36
<b>Figura 5</b>	- Regeneração óssea guiada .....	37
<b>Figura 6</b>	- Fotomicrografias representativas dos grupos analisados.....	40
<b>Figura 7</b>	- Análise da porcentagem entre grupos experimentais .....	41

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1</b>	- Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo das publicações nos últimos três anos sobre uso de PRF na regeneração óssea recuperada no Pubmed.....	22
<b>Quadro 2</b>	- Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo das publicações nos últimos cinco anos sobre uso de Boneceramic na regeneração óssea recuperadas do Pubmed.....	25
<b>Tabela 1</b>	- Distribuição de pacientes nos grupos experimentais.....	35



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatório Não Esteroide
ASA	Sociedade Americana de Anestesiologia
HA	Hidroxiapatita
I-PRF	Fibrina Rica em Plaquetas Injetável
ITI	Equipe Internacional de Implantodontia
L-PRF	Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
PRF	Fibrina Rica em Plaquetas
PRP	Plasma rico em plaquetas
ROG	Regeneração óssea guiada
RTG	Regeneração tecidual guiada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCP	Fosfato tricálcio
UFC	Universidade Federal do Ceará
CFO	Conselho Federal de Odontologia

## AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará (UFC) pela oportunidade e apoio oferecido de voltar à minha casa, a Universidade Federal do Ceará, para o desenvolvimento de uma pesquisa tão prazerosa de se realizar.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de mestrado (DS, código 001).

À minha esposa, Luiza e aos meus filhos, Amaury e Lucca, saibam que tudo que faço é pensando em vocês, obrigado por estarem sempre comigo.

Às minhas funcionárias, Carol e Sheila, pela iniciativa de divulgar o estudo, por terem abdicado de alguns fins de semana para podermos estar aqui na clínica e operar os pacientes da pesquisa e pelos excelentes registros das fotos, de uma forma cuidadosa e profissional. Sinto-me feliz em ter vocês na minha equipe, sem vocês eu não teria conseguido realizar estas 25 cirurgias, foram sensacionais como sempre na conduta e no comprometimento.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Igor Iuco Castro da Silva, pela orientação atenta no desenvolver dessa pesquisa e pelas percepções de conduta acadêmica, saiba que foram importantes na definição de minhas observações.

Ao Prof. Dr. Marcelo Miranda de Melo, meu coorientador, pela forma, gentileza e educação que sempre me recebeu. Pelas orientações e disponibilidade nos momentos de dúvida, meu muito obrigado.

Ao Prof. Dr. Anderson Weiny Barbalho Silva, pela sempre disponibilidade como profissional em resolver nossas demandas e paciência em conduzir nossas dúvidas, verdadeiramente um ser humano impar.

Aos futuros colegas de profissão, alunos de iniciação científica, acadêmicos Anderson Ângelo e Yasmin Teles, pela grande ajuda prestada na reta final da pesquisa e por sempre me atenderem quando necessário, obrigado!

Aos colegas que fiz no mestrado, especialmente Jesus Guerrero e Haydée Gina, pelas nossas gargalhadas, conversas e ajuda mútua, meu muito obrigado.

A todos funcionários da pós-graduação que sempre me atenderam com educação e cordialidade: Delane, Sr. Almino, Marcelo, Jessé, Edilda, dentre outros, que mesmo sem saber o nome, houve um respeito mútuo.

Por fim, aos pacientes que acreditaram e confiaram na nossa proposta, se entregando ao nosso estudo e confiando no nosso trabalho realizado.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
2.1 Osseointegração e enxertos ósseos .....	14
2.2 Regeneração Óssea Guiada .....	15
2.3 Biomateriais .....	16
2.4 Fibrina Autóloga .....	20
2.5 Fosfato de cálcio bifásico .....	23
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>27</b>
<b>4. HIPÓTESES .....</b>	<b>28</b>
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
5.1 Objetivo geral .....	29
5.2 Objetivos específicos .....	29
<b>6. MANUSCRITO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO .....</b>	<b>30</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>50</b>
<b>APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....</b>	<b>69</b>
<b>APÊNDICE B – Sequência clínica, tomográfica e cirúrgica do grupo 1 (Fibrina).....</b>	<b>71</b>
<b>APÊNDICE C – Sequência clínica, tomográfica e cirúrgica do grupo 2 (Fibrina associada a Fosfato de Cálcio Bifásico), .....</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICE D – Sequência clínica, tomográfica e cirúrgica do grupo controle (Fosfato de Cálcio Bifásico).....</b>	<b>73</b>
<b>APÊNDICE E - Segmentação de imagem para análise histomorfométrica. ....</b>	<b>74</b>
<b>APÊNDICE F - Distribuição de média percentual (desvio padrão) de cada parâmetro avaliado. ....</b>	<b>75</b>
<b>APÊNDICE G - Testes estatísticos ANOVA TUKEY.....</b>	<b>76</b>
<b>APÊNDICE H - Teste de Jarque-Bera (JB).....</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO A – Diretrizes para autores .....</b>	<b>80</b>
<b>ANEXO B – Parecer do CEP .....</b>	<b>84</b>

<b>ANEXO C – Parecer de conformidade da língua portuguesa da versão final para defesa da dissertação.....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO D - Instruções para defesa de dissertação (regimento interno do PPGB) .....</b>	<b>88</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A necessidade do homem em substituir os dentes perdidos vem desde a antiguidade. Através de estudos arqueológicos, há evidências de tentativas de fixações efetuadas por egípcios e povos pré-colombianos utilizando diferentes materiais de substituição de origem animal, assim como de origem mineral (PEIXOTO et al, 2007).

A partir de 1960, com a descoberta da osseointegração realizada pelo médico sueco Branemark, que defini o processo no qual o implante dentário de titânio, mantém uma relação fixa, estável e saudável com o tecido ósseo, propiciando uma reabilitação dos elementos dentários perdidos, houve uma revolução nas condutas vinculadas as reconstruções do complexo maxilo mandibular dos pacientes (FAVERANI et al, 2011).

A reabilitação com implantes permite a possibilidade de reabilitação protética fixa do complexo maxilo mandibular, permitindo novamente o reestabelecimento das funções estética e fonética adequadas, além de reestabelecer a autoestima do paciente (CARVALHO et al, 2006).

Em pacientes com uma condição óssea deficiente, as propostas de enxertia, para posterior colocação de implantes, mudaram a visão da odontologia e fizeram o cirurgião dentista entrar em um mundo promissor com relação aos resultados que aos poucos tornaram-se mais estáveis e mais estéticos (RODOLFO et al, 2017).

Ao passar dos anos, houve a necessidade de outras alternativas para que as reconstruções ósseas pudessem propiciar as reabilitações com os implantes. Surgiram os biomateriais, que se definem como produtos naturais ou sintéticos, que atuam com o objetivo de recuperar sistemas biológicos que sofreram agressões parciais ou totais. Com esta ideologia as reconstruções ósseas se tornaram mais corriqueiras e mais aceitas pelos pacientes, já que foram reduzidas as etapas mórbidas em cirurgias para remoção de blocos ósseos de outras áreas do paciente para realização das enxertias (PASCHE et al, 2016).

Os enxertos ósseos com materiais sintéticos (aloplásticos) se tornaram comuns, de maneira que a indicação e a escolha dos materiais disponíveis que se encontram no mercado atualmente está diretamente ligada a vantagens e limitações que cada produto proporciona e a habilidade do cirurgião (DANTAS et al, 2011).

Um protocolo de obtenção de fibrinas rica em plaquetas (PRF), desenvolvido na França, que consistia em um biomaterial de origem autóloga com função de reparo tecidual. A partir da malha de fibrina que se obtém, há liberação de fatores de crescimento, angiogênese

(formação de novos vasos sanguíneos), controle imunológico e diferenciação celular a partir do aproveitamento de células tronco circulantes (CHOUKROUN et al, 2006).

A conduta cirúrgica atual, com o advento dos biomateriais, se tornou bem mais previsível com relação às reconstruções ósseas e teciduais na cavidade oral. Esta previsibilidade e o acesso mais fácil aos biomateriais por parte da população torna aos poucos estas reconstruções como o padrão de eleição em alguns casos cirúrgicos menos complexos, reduzindo o trauma cirúrgico, a morbidez e o custo de todo o processo reabilitador (PASCHE et al, 2016).

Os avanços nas modalidades de protocolos de enxerto ósseo e tecnologia de prognóstico capaz de monitorar as respostas funcionais dos implantes são encorajadores. A reabilitação com implante para os maxilares desdentados é cada vez mais o tratamento de escolha para muitos pacientes (HENRY et al, 2002).

As pesquisas sobre o desenvolvimento de biomateriais cresce a cada instante. Biomateriais de origem xenógena (de outra espécie), como o osso bovino e biomateriais aloplásticos (origem sintética), como as hidroxiapatitas, tornaram as regenerações ósseas guiadas (ROG) e as regenerações teciduais guiadas (RTG) mais previsíveis e com resultados finais mais animadores. A utilização da fibrina autóloga está sendo muito estudada para utilização em processos de reparo tecidual (tecido ósseo e tecido mole) na cavidade bucal, no entanto, a sua utilização e posterior avaliação histológica isolada para quantificar e avaliar qualidade do osso formado em alvéolos humanos frescos pós exodontia e em comparação a um biomaterial sintético como o fosfato cálcio bifásico comercial ainda não foi bem caracterizada e elucidada na literatura científica.

O presente trabalho objetiva uma comparação da condição óssea pela análise histológica, observando a diferença quantitativa e qualitativa dos achados pós cirúrgicos a partir da utilização de um material autólogo, no caso a fibrina, e do biomaterial aloplástico sintético, no caso o fosfato cálcio bifásico comercial (60% de hidroxiapatita e 40% de  $\beta$ -tricálcio fosfato), a partir da enxertos pós-remoção de elementos dentários da região de pré-molares superiores, para manutenção do rebordo ósseo e posterior reabilitação com implantes dentários.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Osseointegração e enxertos ósseos**

Branemark, médico sueco, que a partir de estudos em tíbias de coelhos, acidentalmente descobriu o processo da osseointegração do titânio ao tecido ósseo, fez com que o sonho de reabilitar próximo ao natural se tornasse mais concreto e palpável. A partir do processo de osseointegração a substituição com sucesso dos dentes naturais perdidos por parafusos de titânio aderidos aos tecidos ósseos constitui um dos maiores avanços clínicos nos tratamentos odontológicos. Atualmente, os implantes são empregados com altas taxas de sucesso, principalmente nas reabilitações de mandíbula, devido a região possuir mais quantidade e melhor qualidade óssea. Técnicas bem conduzidas para reabilitações com implantes são essenciais para o sucesso final do procedimento (FAVERANI et al, 2011).

A osseointegração trouxe a necessidade de reconstrução do tecido ósseo perdido após a exodontia do dente. Inicialmente os enxertos eram realizados com osso autógeno, deixando a cirurgia mórbida, cansativa tanto para o profissional como para o paciente, traumatizante do ponto de vista psicológico e clínico, com um custo financeiro mais elevado e um tempo cirúrgico maior pela complexidade do caso em se abrir dois leitos cirúrgicos (DANTAS et al, 2011).

A indicação inicial em reconstruções ósseas era a remoção de blocos de osso autólogos (do próprio paciente) para reconstruir outros locais que indicavam deficiência óssea objetivando as reabilitações propostas. Os blocos de osso autólogos eram removidos geralmente da região posterior da mandíbula e regiões do mento, logo abaixo dos incisivos inferiores (áreas doadoras) e eram transferidos para as áreas receptoras. Os blocos eram fixados com pequenos parafusos para se manterem estáveis e sem nenhum tipo de movimento, permitindo assim a integração ao tecido ósseo do paciente. Após um período de meses, os pacientes realizavam os implantes na região enxertada (RODOLFO et al, 2017).

Outras opções cirúrgicas para recuperação ou manutenção do tecido ósseo para inserção de implantes, como a lateralização do nervo alveolar inferior na região mandibular, o uso de implantes curtos, técnicas de enxertia com telas de titânio foram sendo aprimoradas ao longo dos anos para que fossem colocados implantes em regiões de defeitos ósseos (PINTO et al, 2007).

### 2.3 Regeneração Óssea Guiada

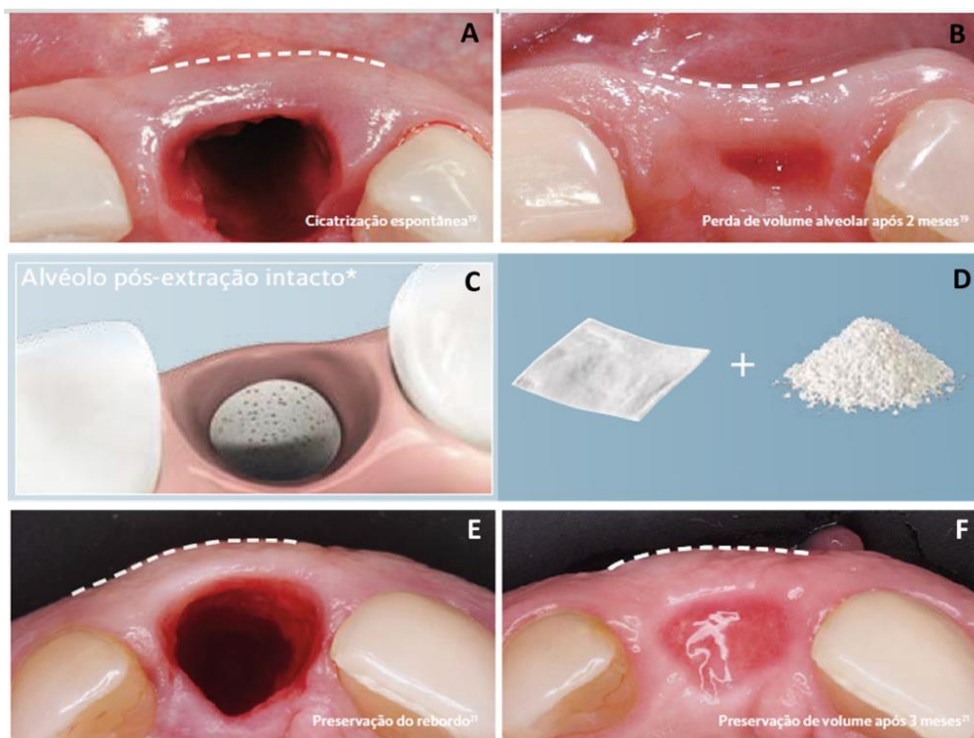
O osso é uma forma de tecido conjuntivo, composto de células (osteoblastos, osteoclastos e osteócitos) e uma matriz extracelular, que se subdivide em uma parte orgânica e uma inorgânica. Sua parte extracelular tem a presença de colágeno que confere uma plasticidade e a presença de hidroxiapatita que confere uma rigidez. A estrutura óssea é dividida em cortical mais externa e uma medular mais interna. A parte externa composta de um osso mais compacto e denso. A parte interna composta de um tecido ósseo menos denso, com uma forma mais trabecular, mais espaçada e esponjosa (TANG et al, 2016).

Quando um dente é removido, ocorre a formação de um coágulo que é gradativamente substituído por um tecido de granulação na base e periferia do alvéolo. A partir deste processo ocorre após a primeira semana a neoformação óssea, com matriz osteóide presente na base do alvéolo com espículas ósseas não calcificadas. Em 38 dias ocorre o preenchimento de dois terços do alvéolo a partir do osteóide que desencadeou um processo de mineralização de baixo para cima (da base do alvéolo em direção coronal). Neste período o primeiro sinal de reabsorção da crista alveolar pode ser observado, paralelamente ocorre uma repitelização contínua, que cobre completamente o alvéolo 6 semanas após a remoção do dente. Devido a presença de vasos sanguíneos e fontes celulares, o processo de regeneração do rebordo alveolar se dá a partir do osso antigo nas paredes laterais e apical da área, prossegue em direção ao centro da ferida, levando a uma síntese de proteínas da matriz extracelular mais avançada na região apical do que na região coronal (MEZZOMO et al, 2011).

O conceito de regeneração óssea guiada repousa no princípio do tecido lesado poder se regenerar a partir do povoamento de células no decorrer da cicatrização. A técnica de regeneração óssea guiada consiste no preenchimento da área lesada a partir de um biomaterial associado a uma membrana biocompatível, que realiza o papel de barreira física, evitando assim a invasão do tecido conjuntivo adjacente, ou seja, permite que o tecido ósseo tenha tempo de regenerar sem ser invadido pelo tecido conjuntivo (Figura 1). O principal objetivo da ROG é obter um osso com volume e qualidade adequado na área de defeito crítico com alta previsibilidade e baixo risco de complicação (RAMIRES et al, 2019 ; CORTELLI et al, 2005).



**Figura 1** – Regeneração tecidual guiada para alvéolos dentários humanos.



Legenda: Alvéolo dentário imediato após extração (A). Acompanhamento de 2 meses da região sem preenchimento, com reabsorção do rebordo alveolar (B). Alvéolo pós-exodontia intacto (C) e conjunto de membrana de barreira e enxerto granular para regeneração tecidual guiada (D). Alvéolo dentário imediato após extração (E). Acompanhamento de 3 meses da região com preenchimento, com manutenção do rebordo alveolar (F). Fonte: Adaptado de Geistlich.

Os enxertos ósseos são associados a técnica de regeneração óssea, principalmente nas condutas onde se pretende um aumento de volume ósseo e em casos de risco de colapso de membranas. As técnicas de regeneração óssea guiada são procedimentos seguros e que apresentam evidências de previsibilidade. A busca atual em pesquisas está voltada para materiais que apresentem as condições do osso autógeno (osteocondutividade, osteoindução, osteogenicidade) evitando morbidade e limitação do material (AYURB et al, 2011).

## 2.4 Biomateriais

Paralelamente à inovação de técnicas cirúrgicas, os biomateriais surgiram para a utilização em defeitos do tecido ósseo, levando a recuperação, aumento de volume e prevenção de perda. Os biomateriais são produtos que podem ser implantados para substituir ou reparar tecidos em falta. Podem ser de origem natural ou sintetizados em laboratório e são

capazes de interagir com o corpo humano, recuperando ou prevenindo a perda do tecido em questão (LIM et al, 2004).

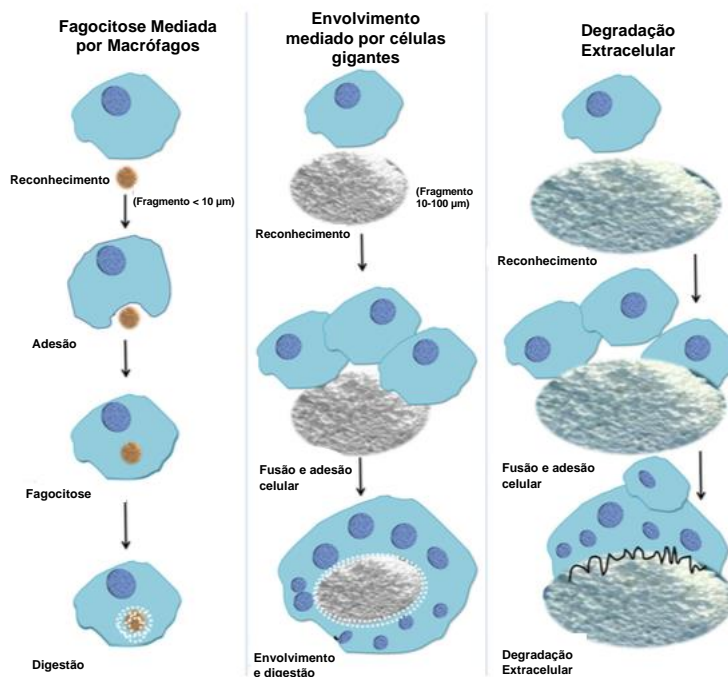
Os materiais para enxerto ósseo podem ser classificados como: osteogênicos, osteoindutores e osteocondutores. Os osteogênicos são materiais de origem orgânica capaz de se diferenciarem em tecido ósseo. Os osteoindutores são os que são capazes de induzir a diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas em células para formação do tecido ósseo. Os materiais osteocondutores, servem de arcabouço, permitindo a deposição de um novo tecido ósseo em cima da sua estrutura, objetivando a proliferação óssea (GUTIERRES et al, 2006).

A escolha de um substituto ósseo deve ser orientada por suas características físico-químicas, mecânicas e biológicas, incluindo arquitetura, porosidade, resistência, biocompatibilidade, biodegradabilidade, osteocondução, osteoindução e/ou osteogênese, a fim de mimetizar o tecido ósseo a ser reparado (GRADO et al,2018; CALORRI et al,2011).

Os biomateriais podem ser determinados como aloplásticos, xenógenos, alógenos e autógenos. Os aloplásticos são materiais não biológicos, geralmente de metal, cerâmica ou polímero inserido em tecido vivo na forma de implante ou enxerto. Podem ser feitos de materiais naturais ou sintéticos, e usam basicamente o processo de osteocondução para dar forma ao novo osso. Como exemplos, temos as biocerâmicas, os polímeros como a hidroxiapatita, trifosfato de cálcio e os vidros bioativos. Os xenógenos são biomateriais originados de outra espécie animal, como substitutos ósseos bovinos e membranas de colágeno de origem suína. São usados regularmente em odontologia regenerativa e também para a regeneração óssea e cartilaginosa em ortopedia. Devido à sua semelhança com o tecido humano, estes materiais são otimamente adequados para promover a formação de novo osso e cicatrização de tecido no corpo humano. Eles são integrados no tecido durante o processo de cicatrização ou são decompostos gradualmente pelos processos metabólicos do organismo. Os alógenos: de indivíduos da mesma espécie, mas geneticamente diferentes. Como exemplo temos os ossos de bancos de ossos. Os autógenos são obtidos do próprio indivíduo, no caso o osso autógeno ou o PRF (Plasma rico em Fibrina) (PINTO et al, 2007; DANTAS et al, 2011).

As diferenças de degradabilidade entre diferentes biomateriais reside na sua constituição físico-química, que elícita diferentes vias celulares e tempos de reabsorção, conforme sumarizado na Figura 2 a seguir:

**Figura 2** – Vias celulares de reabsorção de biomateriais em diferentes escalas de tamanho.



Fonte: Adaptado de SHEIKH (2015).

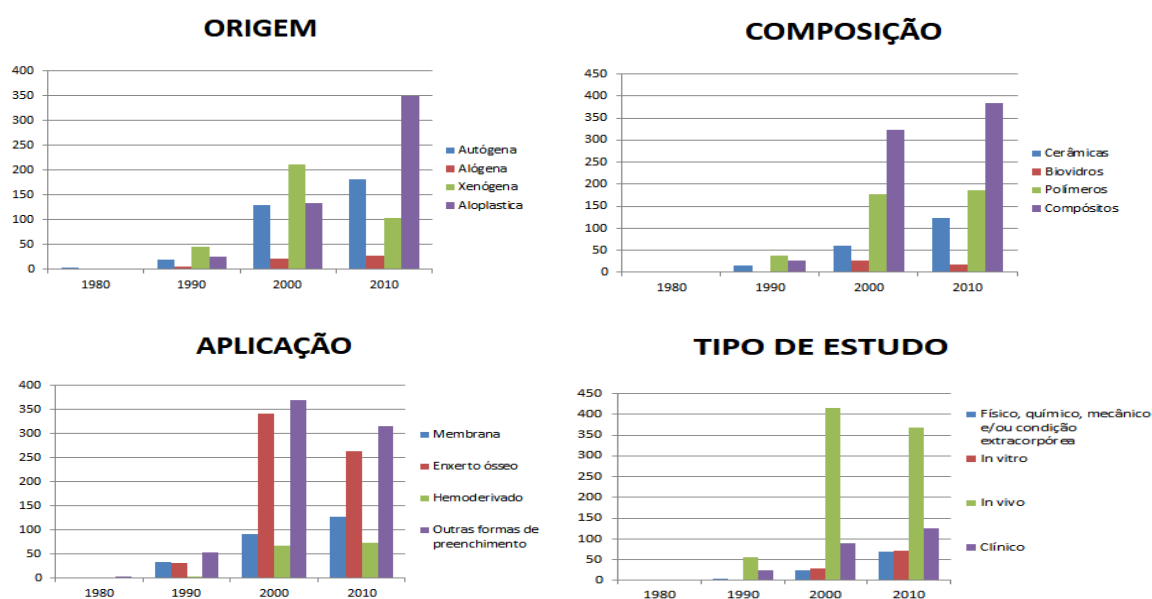
Em um estudo sobre a percepção de dentistas da cidade de Sobral, Brasil, quanto ao uso de enxertos ósseos, foi possível verificar que cerâmicas são as composições de biomateriais mais citadas. O alvéolo dentário fresco foi o local de maior aplicação, com associação do enxerto ósseo com membrana mais frequente do que enxerto ósseo sozinho ou associado à fibrina autóloga. A satisfação do profissional e paciente foi alta, o custo considerado moderado, havendo diferenças quanto a participação do paciente na escolha e no país de origem do produto, com maior uso no serviço privado do que no público. Os dentistas afirmaram seguirem a bula, que as complicações inflamatórias ou infecciosas estão relacionadas com a frequência de procedimento realizado e segurança quanto à origem. Houve opinião favorável ao uso de enxertos derivados de animais e desfavorável ao de cadáveres, havendo raros profissionais cadastrados em bancos de tecidos ósseos humanos. Esses dados da boa aceitação para uso odontológico de enxertos ósseos em cidade do interior do Brasil configura um cenário promissor para o desenvolvimento do setor (ARAÚJO et al, 2019).

O crescimento da indústria e do mercado consumidor para materiais ósseos substitutos de uso odontológico converge com a maior expectativa de vida da população e o aumento do poder aquisitivo nos países em desenvolvimento. Este mercado é marcadamente expressivo na

América do Norte, seguido de Europa, Ásia, América Latina, Oceania e África. Estima-se para o período de 2018 a 2026 um aumento mundial de 4,4% a 9,5% em procedimentos de regeneração óssea guiada envolvendo enxertos ósseos e membranas, o que poder estar associado à maior demanda clínica, tanto de profissionais quanto de pacientes mais exigentes quanto a resultados (BONE et al, 2019).

A evolução das pesquisas brasileiras sobre biomateriais para a regeneração óssea foi estudada por Araújo, Ponte e Silva (2019), com base em 47.795 trabalhos apresentados nas últimas 4 décadas nas reuniões anuais da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica (SBPqO). Os autores demonstraram que as pesquisas nessa temática têm crescido (Figura 3). Citações sobre enxertos ósseos, membranas e hemoderivados aumentaram enquanto diminuíram de outros preenchimentos ósseos, embora persistissem como os mais testados. Houve variação quanto a origem mais prevalente: autógena (1980), xenógena (1990 e 2000) e aloplástica (2010). A maior prevalência anterior de estudos sobre polímeros mudou para compósitos a partir de 2000, com cerâmicas e biovidros permanecendo nas últimas citações. Modelos experimentais *in vivo* se destacaram em todas as décadas, seguidos de ensaios clínicos, *in vitro* e outros testes de caracterização. Esse estado da arte de biomateriais para a regeneração óssea indica sua gradativa evolução técnico-científica e reforça sua relevância histórica para a pesquisa odontológica brasileira.

**Figura 3**– Evolução das pesquisas brasileiras sobre biomateriais para regeneração óssea.



**Fonte:** Adaptado de ARAÚJO, PONTE; SILVA (2019). Imagem cedida pelos autores.

## 2.5 Fibrina Autóloga

Inicialmente, como primeiro concentrado plaquetário surgiu o PRP (Plasma Rico em Plaquetas). O objetivo inicial era captar a maior quantidade de plaquetas e fatores de crescimento associados com sua coleta e a reutilização dos mesmos na cirurgia. As plaquetas, que estão em grande quantidade no PRP, auxiliam na cicatrização e regeneração de tecidos. Este concentrado é obtido do sangue, através de punção na veia, em seguida é processado em ambiente livre de contaminação, para obtenção do PRP. Os componentes presentes nas plaquetas, chamados fatores de crescimento e citocinas, podem auxiliar na cicatrização devido à sinalização inflamatória causada por estas moléculas, iniciando assim a fase inflamatória extremamente importante e necessária no processo de reparo ou regeneração tecidual. Basicamente, o PRP é uma mistura destas moléculas bioativas com grande quantidade de plaquetas (em torno de aproximadamente 1.000.000) em um pequeno volume de plasma (OLIVEIRA et al, 2016; SUNITHA et al, 2008).

A técnica com o PRP era demorada, necessitada de fatores anticoagulantes para sua obtenção (trombina bovina ou cloreto de cálcio), sendo estes anticoagulantes inibidores da cicatrização da ferida cirúrgica. Com o tempo, pela dificuldade e limitações do uso, o PRP foi deixando de ser utilizado na odontologia (CHOUKROUN et al, 2016).

A partir de pesquisas, Choukroun desenvolveu na França a segunda geração de concentrados plaquetários, o PRF (Plasma Rico em Fibrina) ou FRP (Fibrina Rica em Plaquetas), um agregado não transfusional, autólogo, obtido por centrifugação de fracionamento em baixa rotação. Finalidade terapêutica em feridas cirúrgicas, sem necessidade de ativadores de coágulo como no PRP, as diferenças de obtenção influenciam na característica morfológica e bioquímica do agregado (Tempo, RPM, Força). Caracterizado como um coágulo natural e potencializado (OLIVEIRA et al, 2016).

As siglas A-PRF e I-PRF (Platelet Rich Fibrin, Advanced e Injectable) estão associadas ao protocolo “PRF Choukroun Process”, a sigla L-PRF (Leukocyte and Platelet rich Fibrin) está associada ao protocolo Intraspin, e o nome Sticky Bone aos trabalhos do Dr. Donk Seok Sohn e o protocolo “Silfradent CGF” (Concentrated Growth Factors), existe neste caso o respeito e a obediência aos protocolos de seus respectivos idealizadores com o uso específico de seus equipamentos e acessórios vinculados a suas marcas comerciais. Os agregados possuem siglas (PRP, PRF, L-PRF, A-PRF, I-PRF) referentes a patentes e marcas registradas em cima dos protocolos pré-determinados por cada pesquisador, no entanto pelo aspecto

biológico existem dois biomateriais de fibrina; a fibrina leucoplaquetária autóloga (PRF, A-PRF, L-PRF) e a fibrina em fase líquida (I-PRF) (OLIVEIRA et al, 2016).

O Plasma Rico em Fibrina (PRF) é um biomaterial autólogo rico em leucócitos, plaquetas e fibrina. É considerado uma evolução do PRP, o PRF consiste em uma matriz cicatricial autóloga, a princípio desenvolvida para regeneração óssea em implantodontia, mas logo depois estendida para outros fins como: periodontia, enxertos em alvéolos, levantamentos de seio maxilar e regenerações teciduais guiadas (DOHAN et al, 2006).

O L-PRF (Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos), caracterizados como a segunda geração de concentrados plaquetários e imunológicos, seguindo uma evolução do PRP. A evolução do concentrado plaquetário desde do PRP segue a determinação de que todos são decantados do plasma sanguíneo objetivando a concentração de plaquetas. A primeira grande diferença refere-se ao processo de obtenção do PRP, que envolve o uso de anticoagulante. Como consequência, interrompe a formação do coágulo e todas as suas propriedades regenerativas, restringindo a seus benefícios a poucas horas. Já o L-PRF é produzido sem heparina, o que assegura o processo de formação do coágulo e todas as suas propriedades químicas. O resultado viabiliza a produção de membranas ricas em células mesenquimais indiferenciadas, com propriedades mecânicas que a rede de fibrina propicia. Além disso, existe uma alta concentração de leucócitos que oferece características imunológicas a membrana, extremamente resistente a exposição ao meio bucal (BASTOS et al, 2017).

A membrana de fibrina obtida após a centrifugação do sangue coletado está repleta de fatores de crescimento, como o fator de crescimento transformante b (TGF-b), fator de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF-1), fator de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento epidermal (EGF) e fator de crescimento epidermal derivado de plaquetas (PDEGF) (KON et al, 2008).

As alternativas de aplicação clínica do PRF são geradas a partir de alguns episódios necessários para a cicatrização, como a angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos), controle da imunologia, recobrimento do leito cirúrgico por epitélio e aproveitamento de células mesenquimais circulantes. Estes pontos são necessários para a cicatrização da ferida cirúrgica de uma forma rápida, já que o controle de infecções proposto pelo PRF, a formação de nova cadeia de vasos e a rápida remodelação tecidual permite um pronto reestabelecimento do leito (BASTOS et al, 2017).

Um breve levantamento bibliométrico na base de dados Pubmed nos últimos 3 anos sobre o estado da arte do uso de PRF para regeneração óssea, baseado na busca booleana de

artigos originais (não revisão), usando as palavras-chave “platelet rich fibrina” AND “bone regeneration”, totalizou 133 referências. O nível de evidência científica dentro desse escopo concentra-se na (s) categoria (s) de revisões sistemáticas de estudos comparativos, ensaios clínicos e terapêuticos com menor qualidade e relatos pontuais de casos clínicos conforme pode demonstrar o Quadro 1.

<b>Quadro 1: Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo* das publicações nos últimos 3 anos sobre uso de PRF na regeneração óssea recuperadas no Pubmed</b>			
Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento	Autores
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados	Blistein et al (2018), Strauss et al (2018), Ghanaati et al (2018), Strauss et al (2020), Miron et al (2018), Liu et al (2019), Mohan et al (2019), Canellas et al (2019), Jee et al (2019), Dragonas et al (2019), Chen et al (2019), Diana et al (2018), Zumarán et al (2018), Ghaznavi et al (2019)
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito	Zhou et al (2018), Clark et al (2018), Areewong et al (2019), Kizildag et al (2018), Alhussaini et al (2019), Torkzaban et al (2018), Tabrizi et al (2018), Ritto et al (2019), Wanikar et al (2019), Saravanan et al (2019), Agarwal et al (2020), Ustaoglu et al (2020), Zaky et al (2020)
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Li et al (2019), Duan et al (2018)
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte	Lei et al (2019), Al-Ahmady et al (2018), Srinivas et al (2018), You et al (2019), Wang et al (2018), Xie et al (2019)
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)	Liu et al (2019), You et al (2019), Cortellini et al (2018), Grecu et al (2019), Caruana et al (2019), Lorenz et al (2018), Nizan et al (2018), Shen et al (2018), Ansarizadeh et al (2019), Rezaei et al (2019), Dohle et al (2018), Ibraheem et al (2018), Hong et al (2018), Stopa et al (2018)
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (outcomes research) Estudo Ecológico	Atchuta et al (2020), Zhou et al (2018), Abdel et al (2019), Verboket et al (2020), Liu et al (2018), Hartmann et al (2019), Medikeri et al (2019), Ortega-Mejia et al (2020)
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controlle	Arya et al (2019), Mehta et al (2018), Zahid et al (2019), Panda et al (2019), Rani et al (2018), Kubesch et al (2019), Kumar et al (2019), Kaur et al (2018), Schiephake et al (2018), Baghele et al (2019), Basireddy et al (2019), Zhang et al (2019), Rehan et al (2018), Kattimani et al (2019)
	3B	Estudo Caso-Controlle	Talaat et al (2018), Shimojo et al (2019), Cheng et al (2019), Dziejdzic et al (2019), Andrade et al (2019), Bosetti et al (2019), Gomes et al (2019), Hartmann et al (2020), Shiu et al (2018), Revathy et al (2018), Jeyaraj et al (2018), Hartlev et al (2019), Tsukioka et al (2019), Lei et al (2019), Joshi et al (2019)
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controlle de menor qualidade)	Mohan et al (2019), Bishara et al (2018), Sun et al (2019), Ghanaati et al (2019), Malpartida-Carrillo et al (2019), De Souza et al (2018), Pichotano et al (2018), Bodhare et al (2019), Soni et al (2019)
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)	Du et al (2018), Jeon et al (2018), Ding et al (2019), Li et al (2019), Taysi et al (2018), Zhou et al (2018), Padilha et al (2018), Rady et al (2018), Raafat et al (2018), Kizildag et al (2019), Karayurek et al (2019), Cakir et al (2019), Sumida et al (2019), Gholipur et al (2018), Nasirzade et al (2019), Witek et al (2019), Anbu et al (2019), Um et al (2020), Lee et al (2020), Lago et al (2019), Chia et al (2018), Lalegül-Ülker et al (2019), Tsujino et al (2019), Engle-Pinto et al (2019), Yu et al (2019), Raafat et al (2019), Acevic et al (2019), Mazzone et al (2018), Kornuthisophon et al (2020), Parvini et al (2018), Thanasrisuebwong et al (2019), Nugraha et al (2018), Wang et al (2019), Han et al (2019)

\*Quadro adaptado de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2001). Fonte: Pubmed.

Os trabalhos apresentados com evidências histomorfométricas, onde possa ser feita uma avaliação quantitativa do osso neo formado e o percentual de tecido conjuntivo presente em regeneração óssea guiada em alvéolos de exodontia ainda são poucos relatados (DU TOIT et al, 2016;; MENDOZA et al, 2019; CANELLAS et al, 2019)), outros autores avaliaram a utilização da fibrina e não reportaram resultados quantitativos a formação óssea e presença de tecido conjuntivo (SRINIVAS et al, 2018; DAS et al, 2016; TEMMERMAN et al, 2016; ZHANG et al, 2018; ANWANDTER et al, 2016; HAUSER et al, 2013), as condutas de utilização a nível clínico e percepção de resultados encontrados ficam restritos pontualmente aos profissionais que utilizam a fibrina na sua rotina cirúrgica .

## **2.6 Fosfato de cálcio bifásico**

A necessidade de pesquisas na área de biomateriais procurou a partir dos estudos da bioquímica do metabolismo ósseo, matérias que fossem compatíveis, procurando atender uma gama de indicações clínicas. A avaliação de alternativas ósseas sintéticas com características de osteocondução, como biomateriais cerâmicos à base de fosfato de cálcio, têm sido investigados. As cerâmicas de fosfato de cálcio têm um grande potencial para aplicações como biomaterial devido a similaridade química e estrutural com a apatita biológica, presente em grandes proporções na fase mineral de ossos e dentes. Pelo fato de terem excelente osteocondutibilidade, excelente biocompatibilidade são usados em reparos ósseos (PIRES et al, 2015).

As propriedades físicas dos biomateriais variam de acordo com a área da superfície ou o formato (bloco ou partícula), porosidade (densa, micro ou macroporosa) e cristalinidade (cristalina ou amorfa). Por outro lado, as propriedades químicas estão relacionadas à composição química do material, como a razão molar cálcio / fosfato, o nível de impurezas elementares e a substituição iônica na estrutura atômica (DOROZHKIN et al, 2010).

Os avanços científicos na área dos substitutos ósseos são uma realidade. A nível de materiais osteocondutores, a evolução deu-se com a introdução de técnicas inovadoras na preparação de compósitos hidroxiapatita e tricálcio fosfato com um comportamento mecânico e biológico mais próximo do osso (GUTIERRES et al, 2006).

O material de eleição para o estudo foi o Straumann © Boneceramic™ (BC) é um produto aloplástico para substituição óssea 100% sintético com morfologia para estimular a neoformação óssea. Possui 90% de índice de porosidade, com poros interconectados de 100 a 500 micrômetros de diâmetro e é composto de fosfato de cálcio bifásico, com 60% de



hidroxiapatita (HA) e 40% de fosfato  $\beta$ -tricálcio. A estabilidade mecânica do volume aumentado é mantida devido à lenta reabsorção de hidroxiapatita, o que evita reabsorção excessiva, de acordo com as instruções do fabricante. Possui elevado grau de porosidade e permite uma estrutura de suporte para adesão do tecido ósseo durante o processo de osteogênese, tendo sua eficácia clínica e histológica avaliada anteriormente por alguns estudos (CORDARO et al, 2008).

A porosidade de 90% do Boneceramic promove a vascularização, a migração de osteoblastos e consequentemente a deposição óssea. O biomaterial apresenta-se com dois tamanhos de partículas: diâmetros de 400-700  $\mu\text{m}$  e com 500–1000  $\mu\text{m}$ , com característica de ser osteocondutor. A hidroxiapatita (HA) presente em 60% do biomaterial é uma matriz robusta para preservação do volume ósseo a longo prazo, prevenindo o excesso de absorção e preservando o volume ósseo. O beta fosfato tricálcio 40% ( $\beta$ -TCP) acelera a absorção, potencializando uma resposta inicial dos osteoblastos (STRAUMANN et al, 2019).

Foi avaliado o potencial osteocondutor do Boneceramic na cicatrização em defeitos de 5mm em calvaria de ratos. Um defeito de calvaria de 5mm foi induzido em 3 grupos: um não foi preenchido, um foi colocado autógeno e um foi preenchido com boneceramic, em seguida os animais sofreram eutanásias e realizado o histológico. Foram encontrados fechamento completo nos defeitos que receberam o boneceramic (FABRIS et al, 2018).

Foi realizada análise comparativa entre o Boneceramic e osso autógeno, em levantamentos de seio maxilar. Foram selecionados 10 pacientes que necessitavam de reabilitação na região de molar superior. Foram realizados 5 enxertos com Boneceramic e 5 enxertos com osso autógeno. Os resultados histológicos em humanos indicaram que o Boneceramic foi um material adequado para o aumento vertical da maxila atrófica através da elevação do assoalho do seio maxilar e permitiu a instalação de implantes dentários com estabilidade primária após um período de seis meses. Tais resultados podem proporcionar uma alternativa ao enxerto autógeno em regiões afetadas pela pneumatização do seio maxilar (PAIVA et al, 2014).

A avaliação, a partir de seios maxilares que sofreram intervenção cirúrgica com levantamento de seio com o Boneceramic e o Bio-oss, objetivou que os dois materiais se comportaram de forma parecida na neoformação óssea. Com relação a avaliação quantitativa houve uma boa formação de estrutura óssea (CORDARO et al, 2008).

A regeneração do tecido ósseo se dá a partir da vascularização, e três condições devem ser observadas: adequada vascularização com suprimento sanguíneo, presença de células

formadoras de tecido ósseo e a proteção do espaço a ser regenerado para que o reparo ocorra. No caso o biomaterial a base de fosfato de cálcio possui atividade osteocondutora. As células mesenquimais humanas associadas ao fosfato de cálcio bifásico tem mostrado induzir a formação de osso em grandes defeitos de ossos longos. No entanto, a baixa resistência do fosfato de cálcio bifásico, apesar de excelente condutividade e capacidade de reposição óssea, faz com que ele seja empregado em áreas de pequenos esforços mecânicos (VAZ et al, 2007).

Testes in vivo destes biomateriais para finalidade de reconstruções ósseas usando as técnicas de enxertia são utilizadas na literatura científica e ampara cientificamente este estudo inédito, no que se refere ao tocante de uma avaliação e comparação dos biomateriais a nível histológico (BITTENCOURT et al, 2014).

Um breve levantamento bibliométrico na base de dados Pubmed nos últimos 5 anos sobre o uso de Boneceramic para regeneração óssea, baseado na busca booleana de artigos originais (não revisão), usando as palavras-chave “boneceramic” AND “bone regeneration”, contabilizou 9 referências (Quadro 2).

<b>Quadro 2: Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo* das publicações nos últimos 5 anos sobre uso de Boneceramic na regeneração óssea recuperadas no Pubmed</b>			
Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento	Autores
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaio Clínico Controlado e Randomizados	Trajkovski et al (2018).
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito	
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte	
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)	
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (outcomes research) Estudo Ecológico	Caubet et al (2015), Queiroz et al (2016).
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controle	
	3B	Estudo Caso-Controle	Domingues et al (2017).
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controle de menor qualidade)	
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)	Beger et al (2018), Fabris et al (2018), Ru et al (2016), De Santis et al (2017), Jin (2017).

\*Quadro adaptado de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2001). Fonte: Pubmed

Os biomateriais aloplásticos, são hoje uma prática em condutas cirúrgicas odontológicas, visando reconstruções de tecido ósseo lesado, podendo ser futuramente uma alternativa viável em substituição aos biomateriais autógenos e xenógenos. Alguns estudos avaliaram sua utilização em alvéolos de exodontia a nível histológico, realizando uma análise

comparativa na formação óssea encontrada (MENDOZA et al, 2019; KIM et al ,2013; BRKOVIC et al, 2011), no entanto, o que se relata na literatura repousa basicamente em estudos experimentais, tendo ainda poucas evidências clínicas mais concisas da sua utilização.

### 3. JUSTIFICATIVA

A técnica para obtenção da fibrina autóloga é uma conduta que requer pouco custo operacional, de fácil conduta e manipulação, simples obtenção, biocompatível e segura. A sua utilização não desencadeia a resposta imune, evitando os processos de dor e infecção, reduzindo conseqüentemente a inflamação ocasionada pelo procedimento cirúrgico. A fibrina propicia a angiogênese, promovendo um melhor reparo tecidual na região (OLIVEIRA et al, 2016).

Mesmo com uma grande ênfase dada na sua utilização clínica, a fibrina autóloga a nível histológico em alvéolos humanos ainda não está bem descrita na literatura (CANELLAS et al, 2019).

Desta forma, no campo biotecnológico, a investigação a nível celular de quais são os reais benefícios que a fibrina pode trazer nas regenerações ósseas guiadas, pode proporcionar um embasamento maior na sua utilização de uma forma mais rotineira dentro dos procedimentos cirúrgicos na odontologia, levando a proveitos biológicos e econômicos ao paciente.

#### **4. HIPÓTESES**

- A fibrina autóloga promove regeneração óssea em alvéolos dentários humanos similar ou superior ao uso de enxerto aloplástico de fosfato cálcio bifásico comercial.
- A fibrina autóloga associada ao fosfato cálcio bifásico comercial é mais efetiva na reconstrução alveolar que a fibrina e o fosfato cálcio bifásico utilizados separadamente.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo geral**

Avaliar a utilização de um biomaterial autólogo (fibrina) isolado e associado a um biomaterial aloplástico comercial a base de fosfato de cálcio bifásico em alvéolos humanos frescos após exodontias na região de pré-molar superior em regeneração óssea guiada.

### **5.2 Objetivos específicos**

- Descrever histologicamente a formação óssea do alvéolo após 8 meses de enxertia com fibrina, fosfato de cálcio bifásico e associação dos dois biomateriais.
- Quantificar o tecido ósseo neoformado após 8 meses de enxertia com fibrina, fosfato de cálcio bifásico e associação dos dois biomateriais.
- Analisar a associação da fibrina com o fosfato cálcio bifásico comercial na regeneração óssea de alvéolos em relação aos biomateriais isolados.

## 6. MANUSCRITO A SER ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO

**TÍTULO: AVALIAÇÃO HISTOMORFOMÉTRICA DE ALVÉOLOS DENTÁRIOS HUMANOS PÓS-EXTRAÇÃO TRATADOS COM FIBRINA AUTÓLOGA, FOSFATO DE CÁLCIO BIFÁSICO OU SUA ASSOCIAÇÃO**

**TITLE: HISTOMORPHOMETRICAL EVALUATION OF HUMAN EXTRACTION SOCKETS TREATED WITH AUTOLOGOUS FIBRIN, BIPHASIC CALCIUM PHOSPHATE OR ITS ASSOCIATION**

**RUNNING TITLE: HUMAN SOCKETS TREATED WITH FIBRIN, BCP OR BOTH**

**AUTORES:** José Sandro Ponte<sup>1,2</sup>, Jesús Alberto Pérez Guerrero<sup>1,2</sup>, Francisco Anderson Ângelo Aragão<sup>2,3</sup>, Yasmin Alves Teles de Menezes<sup>2,3</sup>, Marcelo Miranda de Melo<sup>1</sup>, Igor Iuco Castro-Silva<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Ceará, Sobral, CE.

<sup>2</sup> Laboratório de Biomateriais, Universidade Federal do Ceará, Sobral, CE.

<sup>3</sup> Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Ceará, Sobral, CE.

### **\*CORRESPONDENCE**

Prof. PhD. Igor Iuco Castro da Silva

Avenida Comandante Maurocílio Rocha Ponte, 100 – Bloco de Laboratório da Pós-graduação / Laboratório de Biomateriais, Jocely Dantas de Andrade Torres, Sobral, Ceará, Brazil. Zip code 62042-280. E-mail: igor.iuco@sobral.ufc.br

### **RESUMO**

**Introdução:** A manutenção do rebordo ósseo alveolar é prerrogativa para o sucesso da terapia com implantes. Fatores locais ou sistêmicos podem acelerar a reabsorção e técnicas de regeneração óssea guiada são indicadas, incluindo enxertos e membranas como um padrão reconhecido para tratar perdas dentárias unitárias. A fibrina rica em plaquetas (PRF) é um concentrado plaquetário e sua aplicação isolada ou em sinergismo poderia gerar resultados

promissores no reparo alveolar. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi analisar histomorfometricamente alvéolos dentários humanos pós-extração tratados com fibrina autóloga, fosfato de cálcio bifásico ou uma associação de ambos. **Métodos:** Participaram desse estudo 15 pacientes voluntários, normossistêmicos, entre 20 e 45 anos, recrutados na clínica odontológica da UFC Sobral, com indicação de enxerto pós-exodontia de pré-molares superiores para manutenção de rebordo alveolar e posterior implante. Todos foram submetidos a exames radiográficos e tomográficos para diagnóstico da condição óssea antes da cirurgia de enxerto e antes do implante. Após as primeiras cirurgias, 5 pacientes abandonaram a pesquisa, 10 permaneceram até o final, sendo categorizados em 3 grupos. Cada grupo de pacientes recebeu um tipo de tratamento por alvéolo dentário: preenchimento com fibrina autóloga na forma de plug recoberto por membrana de fibrina (G1), fibrina associada a enxerto aloplástico a base de hidroxiapatita com beta fosfato tricálcio recobertos por membrana de colágeno (G2) ou enxerto aloplástico a base de beta fosfato tricálcio recoberto por membrana de colágeno (controle). Após o período de 8 meses, foram realizadas biópsias ósseas nos locais enxertados e em sequência os pacientes receberam os implantes, sendo acompanhados até a reabilitação protética final. A avaliação histomorfométrica das amostras analisou a quantidade média em 30 fotos por amostra de osso neoformado, tecido conjuntivo e biomaterial remanescente. Os dados paramétricos permitiram comparações intergrupos e com análise de variância (ANOVA) e pós-teste de comparações múltiplas de Tukey e significância estatística de 5% ( $p < 0,05$ ). O teste Jarque-Bera (JB) foi realizado e verificou normalidade dos 3 grupos apresentados (normalidade  $p > 0,05$ ). **Resultados:** Houve maior média de osso neoformado em G1 (68,83%) em comparação a G2 (35,69%) e controle (16,28%). O controle teve maior presença de tecido conjuntivo (61,56 %). Houve maior presença de biomaterial em G2 (15,75%), mas sem diferença estatística para o grupo controle (8,43%). **Conclusão:** O bom padrão de regeneração óssea obtido com uso de fibrina isolada ou em associação a enxerto de hidroxiapatita com beta fosfato tricálcio sugere a eficácia e a efetividade desta modalidade terapêutica, estimulando o uso clínico deste concentrado sanguíneo no consultório odontológico.

**Palavras-chave:** Fibrina. Fosfatos de cálcio. Materiais biocompatíveis. Enxerto de Osso Alveolar. Regeneração Óssea.

## ABSTRACT

**Introduction:** The maintenance of the alveolar bone ridge is prerogative for the success of implant therapy. Local or systemic factors can accelerate resorption and guided bone



regeneration techniques are indicated, including grafts and membranes as a recognized standard for treating unitary tooth loss. Platelet-rich fibrin (PRF) is a platelet concentrate and its application alone or in synergism could generate promising results in alveolar repair.

**Objective:** The objective of this work was to histomorphometrically analyze human dental alveoli after extraction treated with autologous fibrin, biphasic calcium phosphate or an association of both. **Methods:** This study included 15 voluntary, normosystemic patients, between 20 and 45 years old, recruited at the dental clinic of UFC Sobral, with an indication of post-extraction graft of upper premolars for maintenance of the alveolar ridge and subsequent implantation. All were submitted to radiographic and tomographic exams to diagnose the bone condition before graft surgery and before implantation. After the first surgeries, 5 patients abandoned the research, 10 remained until the end, being categorized into 3 groups. Each group of patients received a type of treatment by dental socket: filling with autologous fibrin in the form of a plug covered by a fibrin membrane (G1), fibrin associated with an alloplastic graft based on hydroxyapatite with beta tricalcium phosphate covered by a collagen membrane (G2 ) or alloplastic graft based on beta tricalcium phosphate covered by collagen membrane (control). After the 8-month period, bone biopsies were performed at the grafted sites and in sequence the patients received the implants, being followed up until the final prosthetic rehabilitation. The histomorphometric evaluation of the samples analyzed the average amount in 30 photos per sample of newly formed bone, connective tissue and remaining biomaterial. Parametric data allowed intergroup comparisons and with analysis of variance (ANOVA) and post-test of multiple comparisons of Tukey and statistical significance of 5% ( $p < 0.05$ ). The Jarque-Bera (JB) test was performed and found normality in the 3 groups presented (normality  $p > 0.05$ ). **Results:** There was a higher mean of neoformed bone in G1 (68.83%) compared to G2 (35.69%) and control (16.28%). The control had a greater presence of connective tissue (61.56%). There was a greater presence of biomaterial in G2 (15.75%), but without statistical difference for the control group (8.43%). **Conclusion:** The good pattern of bone regeneration obtained with the use of fibrin alone or in combination with a hydroxyapatite graft with beta tricalcium phosphate suggests the efficacy and effectiveness of this therapeutic modality, stimulating the clinical use of this blood concentrate in the dental office.

**Keywords:** Fibrin. Calcium phosphates. Biocompatible materials. Alveolar bone grafting. Bone Regeneration.

## INTRODUÇÃO

A partir da perda dentária, ocorre sequencialmente alterações dimensionais durante as 8 primeiras semanas após a remoção do elemento. Se não houver intervenção, o rebordo alveolar perde seu volume, altera sua forma à medida que sofre reabsorção e aos poucos vai se remodelando. As condutas atuais de regeneração óssea guiada prevêm, em um tratamento de primeira escolha, uma conduta conservadora, que enaltece a manutenção de toda estrutura óssea alveolar para posterior reabilitação com implantes dentários<sup>1</sup>.

As condutas de reconstruções ósseas têm evoluído a partir da utilização dos biomateriais, tornando os procedimentos menos traumatizantes, mais seguros, reduzindo os custos de tratamento, reestabelecendo a estética e a função de uma forma estável e satisfatória<sup>2</sup>. E na gama de biomateriais utilizados atualmente, a fibrina autóloga é um concentrado plaquetário que possui uma estrutura biológica de leucócitos, plaquetas e fibrina. Sua constituição repousa em um malha de fibrina capaz de proporcionar a formação de novos vasos sanguíneos, minimizar a ação imunológica pela fonte biológica autógena, promover ação antibacteriana pela atividade dos leucócitos e promover secreção de citocinas, bem como ativar e potencializar os mecanismos de reparo tecidual através dos fatores de crescimento que são liberados gradativamente, no entanto, sua avaliação a nível histológico em humanos ainda não foi totalmente elucidada, são poucos trabalhos que avaliam histologicamente seus resultados em alvéolos frescos de exodontia<sup>3</sup>.

O fosfato cálcio bifásico é uma cerâmica constituída de hidroxiapatita e de beta fosfato tricálcio, utilizada em regenerações ósseas e de grande interesse biológico. Possui poucos referenciais que avaliaram a formação óssea a nível histológico, sua associação com a fibrina autóloga a nível de utilização em alvéolos de exodontia não está descrita na literatura, tendo então o presente estudo um cunho de ineditismo<sup>9,11,13</sup>.

O presente trabalho objetiva uma comparação a nível histológico entre a fibrina autóloga e um biomaterial sintético de fosfato cálcio bifásico comercial, a base de hidroxiapatita e  $\beta$ -tricálcio fosfato, e uma associação entre os dois, após condutas cirúrgicas realizadas após 8 meses de reconstrução óssea alveolar.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Aspectos éticos e legais

Esta pesquisa adotou os princípios nacionais de bioética vigentes no Brasil, incluindo não maleficência, beneficência, autonomia, justiça e equidade, constantes na Resolução do Conselho Nacional de Saúde n. 466/2012. Houve apreciação e aprovação junto ao Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo seres humanos local (CEP-UVA, CAAE n. 91602218.0.0000.5053, parecer n. 2.806.761 (ANEXO B). Todos participantes aceitaram voluntariamente participar e assinaram um Termo de Compromisso Livre e Esclarecido (TCLE – APÊNDICE A), após esclarecimentos realizado pela equipe.

### Determinação da amostra

Uma pesquisa clínica avalia alguns requisitos para determinação da amostra, incluindo a definição do tema, o objetivo do trabalho, a metodologia do estudo, como será feita a amostragem, aferição dos resultados e a análise estatística. A amostragem é fundamental para uma conduta bem realizada<sup>4</sup>. A fórmula estatística para população finita, relacionada abaixo, irá determinar o número de indivíduos que serão cadastrados a partir dos critérios determinados:  $N \cdot \hat{p} \cdot \hat{q} \cdot (Z_{\alpha/2})^2 = n \cdot (\hat{p} \cdot \hat{q} \cdot (Z_{\alpha/2})^2 + (N - 1) \cdot E^2)$ , onde,  $N$ : População requisitada;  $n$ : amostra representativa;  $\hat{p}$ : % objeto da pesquisa;  $\hat{q}$ : % não foi objeto da pesquisa;  $Z_{\alpha/2}$ : grau de confiança;  $E$ : margem de erro. O percentual do objeto da pesquisa ( $\hat{p}$ ) e o percentual que não foi objeto da pesquisa ( $\hat{q}$ ) serem determinado também pelos critérios propostos de inclusão e exclusão após avaliação clínica.

Em toda pesquisa deve-se delimitar o espaço geográfico da mesma, ou seja, determinação da amostra probabilística foi a partir de triagem realizada junto as clínicas anexas ao Curso de Odontologia da UFC – Campus Sobral no período entre agosto de 2018 a abril de 2019. Como critérios de inclusão: pacientes normossistêmicos, de ambos os sexos, na faixa etária de 20 a 45 anos e com indicação de exodontias eletivas, unilaterais ou bilaterais, de pré-molares superiores, sem problemas periodontais ativos, não tabagistas, sem presença de distúrbios psicológicos conhecidos, boa condição de higiene oral e sem parafunções que pudessem comprometer a oclusão.

O cálculo do tamanho da amostra representativa se deu desta forma:

$N = 18$  (Tamanho da população de pacientes elegíveis à pesquisa)

$\hat{p} = 0,15$

$\hat{q} = 0,85$

$Z_{\alpha/2} = 1,645$  (90% de grau de confiança)

E= 0,05 (margem de erro de 5%).

Inserindo na fórmula temos  $n = 16$  Ou seja, esse é o tamanho da amostra mínima respeitando os parâmetros acima especificados que deve ser coletada para a pesquisa. Os pacientes submeteram-se, antes dos procedimentos cirúrgicos, a exames laboratoriais e de imagem (Rx Periapical, Panorâmica e Tomografia) para o fiel planejamento dos casos.

Foi realizada a categorização dos pacientes, atingiu-se uma amostra inicial de 15 pacientes (6 do sexo masculino e 9 do feminino) e 16 leitos cirúrgicos (1 paciente foi cirurgia bilateral). Após as primeiras cirurgias, 5 pacientes não seguiram com a pesquisa, ao final, permaneceram 10 pacientes que operaram um total de 11 leitos cirúrgicos para finalização de todo processo. Para todos os grupos, foi considerada sempre uma única região pós-exodontia por quadrante na arcada dentária superior, para cada tipo de tratamento proposto.

### Enxertias em alvéolos dentários humanos

Os biomateriais utilizados, grupos-teste e quantidade de pacientes foram distribuídos conforme descritos na Tabela 1. O protocolo de obtenção de fibrina autóloga para procedimentos odontológicos foi homologado pelo CFO através da Resolução n. 158 de 8/06/2015, que regulamenta o uso de agregados plaquetários na Odontologia.

**Tabela 1** – Distribuição de pacientes nos grupos experimentais.

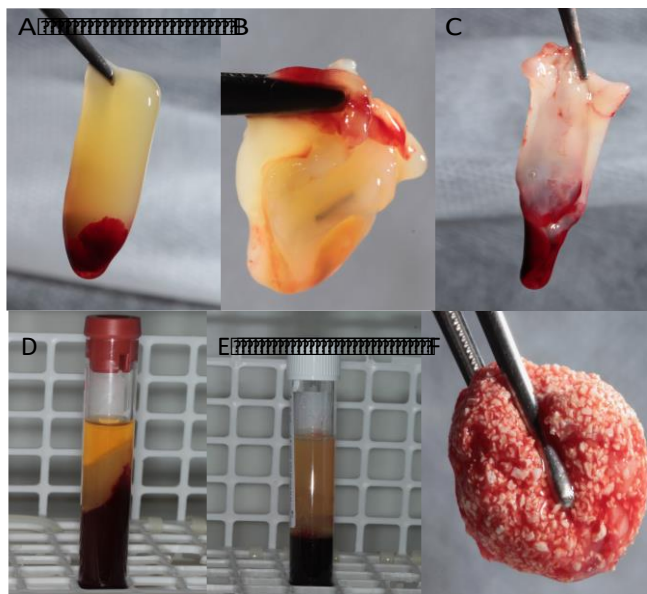
Grupos	Tipo de preenchimento do alvéolo dentário	Leitos cirúrgicos
Grupo 1 (G1)	Plug de fibrina recoberto com membrana de fibrina	5
Grupo 2 (G2)	Fibrina associada com Fosfato cálcio bifásico comercial (Boneceramic™, Straumann, Suíça) recoberto por membrana de colágeno (Lumina coat, Critéria, Brasil)	3
Controle	Fosfato cálcio bifásico comercial (Boneceramic™, Straumann, Suíça.) recoberto por membrana de colágeno (Lumina Coat™, Critéria, Brasil)	3

Fonte: Próprio autor.

O método de obtenção de fibrina nos permite a aquisição de 4 tipos de conformação do biomaterial: Coágulo de Fibrina, Plug de Fibrina, Membrana de Fibrina e Fibrina Líquida. O

coágulo de fibrina e a fibrina líquida quando associadas a um biomaterial origina o Sticky Bone (Figura 4).

**Figura 4** – Diferentes apresentações clínicas utilizadas da fibrina autóloga.



Legenda: (A) Coágulo (B) Plug, (C) Membrana, (D) Fibrina no tubo vermelho, (E) Fibrina líquida (F) Sticky Bone.

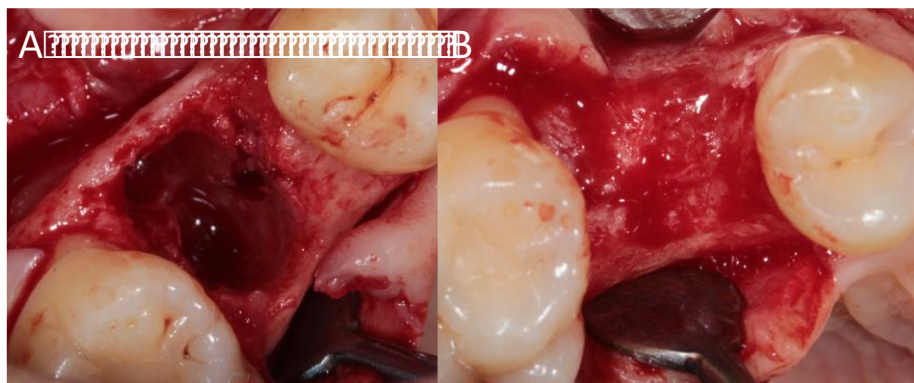
Os procedimentos cirúrgicos foram conduzidos em ambiente de clínica odontológica por único cirurgião oral, com assessoria de equipe habilitada e treinada para a coleta do hemoderivado (uma auxiliar, uma instrumentadora, um auxiliar de enfermagem e uma circulante). Os tratamentos dos grupos foram conduzidos em 2 momentos cirúrgicos para cada paciente. Um primeiro procedimento, objetivando a remoção dentária e enxertia do biomaterial, um segundo procedimento, destinado a biópsia óssea e inserção do implante.

A conduta pré-cirúrgica se deu com todo material esterilizado em autoclave, em seguida todo protocolo de desinfecção e preparo de sala costumeiramente relatados na literatura. Cada paciente foi medicado adequadamente conforme protocolo proposto: Dexametasona 4 mg: 2 comprimidos 1 hora antes do procedimento. Paciente em sala, foi feita assepsia do rosto com clorexidina 2%, em seguida bochecho com clorexidina 0.12% (Periogard – Colgate) por 1 minuto. Realizada anestesia infiltrativa com 2 ampolas de 1.8 ml de Articaine 100 (Empresa DFL – Articaina 4% + Epinefrina 1:100.000). Incisão com relaxante sem muita extensão para fundo de saco, descolamento do retalho, luxação e remoção do dente, enxertia do biomaterial e sutura da região com fio de nylon 4.0 (Empresa Tecnew – Brasil).

As condutas cirúrgicas nas quais foram utilizadas a fibrina, houveram duas coletas, uma antes do procedimento, coletando 8 tubos vermelhos (Labor Import) e uma durante o procedimento, utilizando 2 tubos brancos (Labor Import). O protocolo de centrifugação consiste na obtenção de fibrina através da venopunção coletada a partir das veias: cefálica, intermédia cubital ou basílica, e se dá seguindo este protocolo: coágulos de fibrina e plugs, tubos vermelhos de vidro sem aditivo manipulados por 10 minutos com rotação de 1500 rpm e para obtenção da fibrina líquida utilizamos tubos brancos de plástico sem aditivo manipulados por 3 minutos com 2700 rpm<sup>5</sup>. As avaliações clínicas foram realizadas com sete e trinta dias, acompanhando a presença de alguma área de contaminação, inflamação ou deiscência da ferida ou perda de material do enxerto. Visitas após 90 dias foram marcadas para avaliação mais posterior dos procedimentos.

Depois do tempo de cicatrização proposto (Figura 5), realizamos no momento da segunda cirurgia, a biópsia óssea. Utilizando uma broca cirúrgica de trefina de 2 mm de diâmetro (Maximus, Minas Gerais, Brasil) a 5 mm de profundidade, o material foi obtido. Em seguida, os implantes foram posicionados conforme indicação do fabricante. Implantes utilizados na pesquisa foram cone morse AR-TORQ (Conexão, São Paulo, Brasil). Ao final os tecidos foram reposicionados e selados com fio de nylon 4.0 (Tecnew, Brasil).

**Figura 5** – Regeneração Óssea Guiada



Legenda: (A) Alvéolo de exodontia (B) Alvéolo reconstruído após 8 meses.

### **Acompanhamento clínico-protético**

Biópsias ósseas seguiram para análise histomorfométrica e os pacientes continuaram em acompanhamento clínico-protético, sendo encaminhados para o setor responsável da Faculdade de Odontologia da UFC – Sobral, para realizar as próteses dentárias unitárias implanto suportadas.

### **Processamento e análise histológicas**

Após coleta óssea, a amostra foi imersa, em frascos identificados, com formalina neutra 10% (v/v) (QEEL, Brasil) tamponada com tampão fosfato a pH 7,2 por um tempo de 12 horas. As amostras foram lavadas em água corrente por uma 1 hora e logo após, inseridas em solução ácida desmineralizadora rápida de ossos (Allkimia, Brasil) por 36 horas, em seguida lavagem em água corrente por 1 hora, em seguida, desidratação em álcool etílico (Dinâmica, Brasil) em concentrações crescentes (um banho a 70%, 80%, 90% e três banhos de 100%) por 1 hora cada. Na sequência, a clarificação em 3 banhos de xilol (Dinâmica, Brasil) por 1 hora cada e posterior impregnação em 3 banhos de parafina líquida a 60°C (Synth, Brasil) por 1 hora cada. Posteriormente, as amostras foram incluídas em blocos de parafina com auxílio de uma central de inclusão (Leica EG1150, Alemanha). Após a inclusão, os blocos de parafina foram cortados em espessura de 5 µm usando um micrótomo rotatório (Leica RM2125 RTS, Alemanha). Em seguida os cortes foram corados pela técnica Hematoxilina-Eosina (HE).

Todas as lâminas foram avaliadas qualitativamente quanto ao processo de neoformação óssea, presença de tecido conjuntivo e de biomaterial remanescente após 8 meses nas diferentes condições das amostras. Foram avaliadas a extensão das lâminas histológicas e obtidas imagens representativas dos fenômenos biológicos com base nos parâmetros utilizados. Para cada grupo experimental, foram obtidas fotomicrografias com um microscópio óptico (FWL-1000; Feldman Wild Leitz, Manaus, Brasil) com ampliação de 800x.

### **Análise histomorfométrica**

Para esta etapa, foram consideradas 3 lâminas de cada amostra, com distâncias de microtomia seriada na ordem de 50µm entre si para evitar sobreposição de contagens dos parâmetros citados, em um total de 11 amostras. Para cada lâmina, foram obtidas fotomicrografias com um microscópio óptico (FWL-1000; Feldman Wild Leitz, Manaus, Brasil) de campos contíguos não sobrepostos (10 campos por lâmina) com ampliação de 800x, totalizando 330 fotomicrografias.

Cada fotomicrografia foi analisada pelo programa ImageJ 1.8.0 (National Institutes of Health, EUA). Foi padronizada para contagem uma grade de 140 pontos sobreposta digitalmente a cada fotomicrografia, calibrada em micrometros/pixel, e os parâmetros avaliados pela análise quantitativa foram: tecido ósseo neoformado (ON), tecido conjuntivo (TC), biomaterial (BM) e outras estruturas (O) (APÊNDICE E).

A partir do número de pontos absolutos obtidos, foi determinada a densidade percentual (%i) de cada parâmetro usando a Equação 1:  $\%i = (p_i / P) * 100\%$ ; onde  $p_i$  representa o número de pontos do parâmetro; e  $P$  o número total de pontos.

Todas as imagens obtidas, para análises qualitativas e quantitativas, foram quantificadas por um patologista experiente e um pesquisador previamente treinado.

### **Análise estatística**

A densidade percentual de cada parâmetro foi tabulada e expressa através da média ( $\pm$ desvio padrão) para cada tratamento. Os resultados foram dispostos em gráficos por meio do programa Graphpad Prism 7.0 (Graphpad Software, EUA), para comparações da resposta biológica intergrupos.

Os dados paramétricos da densidade média para cada parâmetro foram submetidos a uma análise de variância unidirecional (ANOVA) e valores de  $P < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. Nas análises intergrupos foi aplicado o pós-teste de Tukey comparando a diferença entre as médias dos grupos experimentais considerando diferenças significativas com valores de  $P < 0,05$ .

Os resultados foram avaliados para verificação da normalidade dos dados da pesquisa. Para isso o teste Jarque-Bera (JB) foi realizado e verificou normalidade dos 3 grupos apresentados (normalidade  $p > 0,05$ ) (APENDICE H).

## **RESULTADOS**

### **Análise histopatológica**

Em G1 (Figura 6A), em 8 meses, foi visualizado grande percentual de áreas de osso neoformado, adjacentes as áreas de tecido conjuntivo. Foram observados a presença de osteócitos e por vezes vasos sanguíneos, não foi visualizada presença de infiltrado anti-inflamatório nas amostras analisadas. Não houve evidência da presença de fibrina autóloga (biomaterial) em nenhuma lâmina analisada em G1.

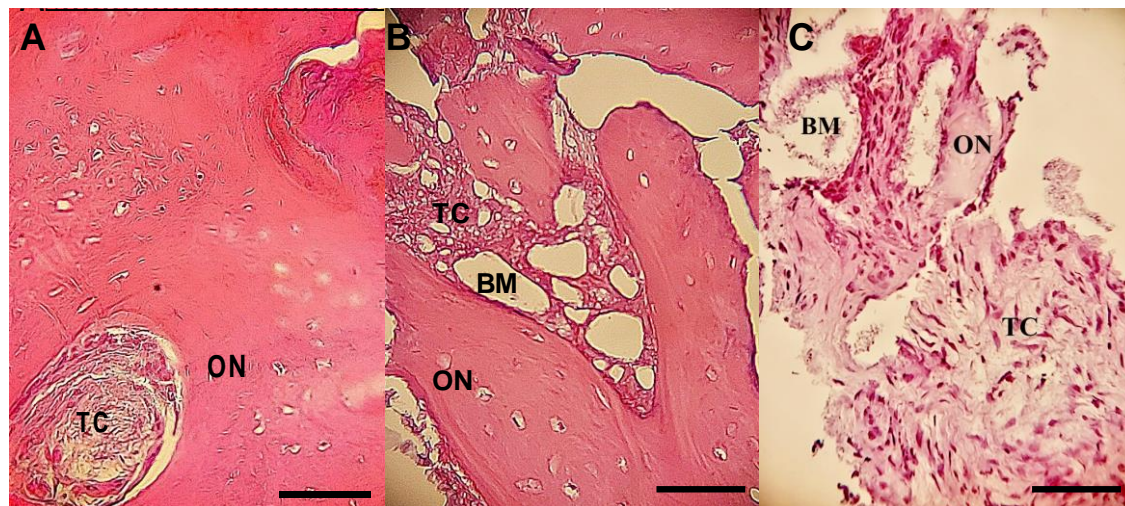
Em G2 (Figura 6B), notaram-se áreas de osso neoformado com presença de osteócitos, adjacentes a grânulos de biomaterial de tamanhos variados, aderidos de uma forma compacta e delimitada, envolvidos ou não por áreas de tecido conjuntivo. O tecido conjuntivo apresentou áreas de visualização de fibroblastos.

No grupo controle (Figura 6C), houve maior existência de tecido conjuntivo, evidenciando presença de fibroblastos e de uma matriz extracelular (colágeno). Algumas



áreas, com presença de biomaterial também foram evidenciadas, mas não de uma forma agregada e delimitada como no G2. Com relação ao biomaterial, os achados de G2 são maiores que os achados no grupo controle, possivelmente pelo poder de agregação que a fibrina promove associada ao biomaterial aloplástico. O tecido ósseo foi observado em poucas áreas com presença por vezes de osteócitos.

**Figura 6** – Fotomicrografias representativas dos grupos analisados.



Fonte: próprio autor. Legendas: (A) Grupo 1 (G1), (B) Grupo 2 (G2), (C) Grupo controle. Osso neoformado (ON), tecido conjuntivo (TC) e biomaterial (BM). Barra de escala: 50  $\mu$ m.

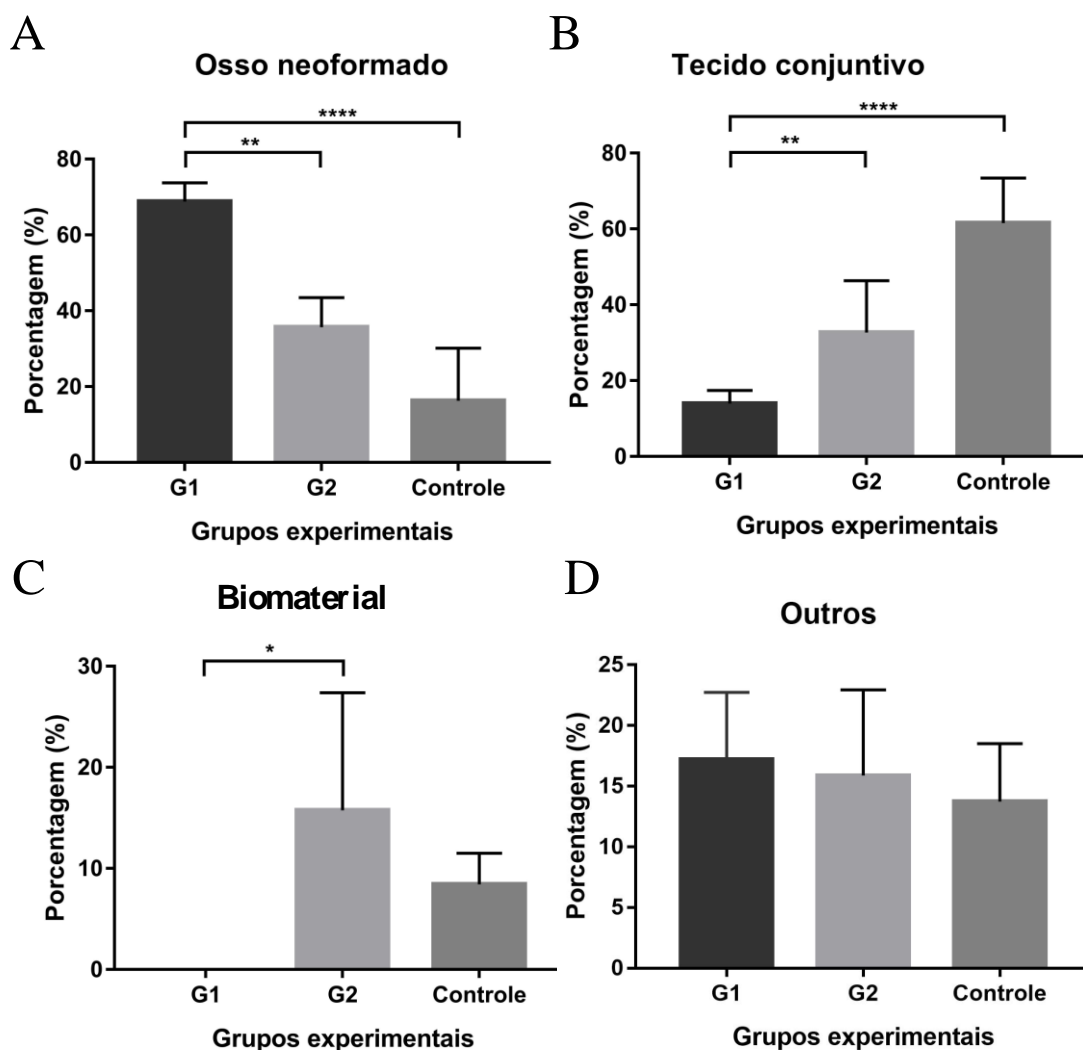
### **Análise histomorfométrica**

A presença de osso neoformado foi maior em G1, com um percentual de  $68,83\% \pm 4,95$ , estatisticamente maior que o grupo controle, com percentual de  $16,28\% \pm 13,90$  e o G2 com  $35,69\% \pm 7,86$ . O G2 e o grupo controle não apresentaram diferenças estatísticas com relação ao parâmetro analisado (APÊNDICE F) (Figura 7 A).

A presença de tecido conjuntivo no grupo controle foi de  $61,56\% \pm 11,85$ , estatisticamente mais significativa que no G1 com  $13,95\% \pm 3,48$  e sem diferenças estatísticas para o G2 com  $32,67\% \pm 13,69$  (APÊNDICE F) (Figura 7 B).

A presença de biomaterial remanescente foi mais evidenciada no G2 com percentual de  $15,75\% \pm 11,63$ , no entanto, sem nenhuma diferença estatística comparada ao grupo controle com  $8,43\% \pm 3,10$ . Em G1, não foi identificada presença de biomaterial (APÊNDICE F) (Figura 7 C). Não houve diferenças estatísticas significativas entre grupos quanto a presença de outras estruturas (G1:  $17,21\% \pm 5,53$ , G2:  $13,73\% \pm 4,78$  e controle:  $15,88\% \pm 7,06$ ) (APÊNDICE F) (Figura 7 D).

Figura 7 - Análise da porcentagem entre grupos experimentais



Legenda: Quantidade de osso neo formado (A), Tecido conjuntivo (B), Biomaterial remanescente (C) outras estruturas (D), após 8 meses de enxertia. A barra horizontal representa diferenças estatísticas entre os grupos experimentais no mesmo período. Percentuais de osso neoformado, tecido conjuntivo, biomaterial remanescente e outras estruturas, encontrados a partir das médias de cada amostra do grupo. Médias (Desvio padrão) analisadas pelo teste paramétrico de ANOVA e pós-teste TUKEY, com diferenças significativas para osso neoformado:  $P < 0,01$  (\*\*) e  $P < 0,0001$  (\*\*\*\*), para tecido conjuntivo de:  $P < 0,01$  (\*\*) e  $P < 0,0001$  (\*\*\*\*) e para biomaterial de:  $P < 0,05$  (\*). Os resultados são mostrados como porcentagens médias no intervalo de confiança.

## DISCUSSÃO

O tempo para reabertura de processo cicatricial ósseo e posterior coleta para histologia foi determinado seguindo relatos da literatura, estabelecido em 8 meses. O processo de remoção do elemento dentário, promove um processo de reabsorção e remodelação óssea, com acentuada ênfase nos 3 primeiros meses, seguindo por até 6 meses pós cirurgia<sup>6,7</sup>. Diversos modelos cirúrgicos para regeneração óssea foram propostos e os tempos cirúrgicos de reabertura para estudo foram variados, em geral de 3 a 4 meses, com poucos casos com 6, 8 ou 9 meses<sup>3,8-12</sup>. A opção pelo modelo de 8 meses foi determinada também pelo tempo de reabsorção do biomaterial aloplástico, já que estudos preconizam a presença de biomaterial ainda com tempos inferiores a 8 meses<sup>13</sup>. Esses dados contribuem de forma relevante para a literatura temática, escassa em observações histomofométricas a longo prazo.

A fibrina foi inserida em alvéolos de exodontia com o intuito de manter estrutura óssea alveolar e promover formação óssea. A conduta de inserção de plugs de fibrina foi seguida pela cobertura de membranas de fibrina que foram imersas em fibrina líquida (i-prf), tornando as membranas mais elásticas e melhor adaptáveis aos defeitos, servindo como matriz para acelerar a cicatrização das bordas da ferida, o preenchimento de toda extensão do alvéolo dental pela fibrina, evitando a inserção de tecido mole na cavidade alveolar, além de promover o recobrimento tecidual mais rápido da ferida e conseqüentemente isolamento do biofilme oral<sup>6,10</sup>.

A utilização de fibrinas inseridas em alvéolos de exodontia devem ser realizadas com a utilização de técnica cirúrgica minimamente invasiva sem retalho para manter condição alveolar, evitar o corte e descolamento do periósteo, permitir o fluxo sanguíneo da parede vestibular, evitar redução do volume do alvéolo, uma recessão gengival e perda de gengiva queratinizada<sup>14-16</sup>. Na pesquisa em questão, a conduta de inserção de fibrina nos alvéolos foi realizada utilizando a técnica cirúrgica a retalho, que consiste no descolamento da mucosa, a partir de uma incisão contornando a margem cervical do dente e promovendo duas relaxantes em diagonal para o fundo de saco do véstíbulo, descolando mucosa e periósteo. Não foi observado clinicamente na conduta cirúrgica, ao final de 8 meses, perda óssea substancial, nem em volume e nem em altura de crista óssea nos casos operados. Para corroborar com nossos achados, a conduta a retalho promove além da utilização de todo um revestimento de fibrina sobre o alvéolo e em seguida a cobertura do tecido mole após duas relaxantes diagonais, uma proteção hermética de todo conjunto cirúrgico, além do fator cicatricial biologicamente favorecido pelo biomaterial fibrina a nível celular<sup>10</sup>.

A presença de osso novo varia conforme o tipo de tratamento em alvéolo dentário e o tempo de análise experimental. Em alvéolos sem enxertia, a quantidade de novo osso aos 3 meses após exodontia mostra pouca variação: 37%<sup>15</sup>, 39,69%±11,13<sup>12</sup>, 45,4%±7,98<sup>17</sup> a 47,9%±18,1<sup>8</sup>. Aos 3 meses, média de novo osso com enxertos variou de 20% com BioOss a 41% com hidroxiapatita carbonatada<sup>15</sup>. Em 4 meses, enxerto aloplástico de  $\beta$ -TCP sozinho atingiu 26,14%±7,49 de novo osso<sup>10</sup>. Em 6 meses, a associação de cerâmica bifásica de 30%HA:70% $\beta$ -TCP a uma membrana colágena *crosslinked*, com cobertura total do retalho ou exposição da membrana, alcançou médias variáveis de novo osso no alvéolo, de 40,3%±7,8 a 47,3%±11,3, respectivamente<sup>18</sup>. Ao analisar três cerâmicas bifásicas com diferentes cristalinidades, uma comercial (Boneceramic - 61%HA:40% $\beta$ -TCP) e duas experimentais (Biomaterial 1 - 60%HA:40% $\beta$ -TCP e Biomaterial 2 - 78%HA:22% $\beta$ -TCP), observou-se que o Biomaterial 1 mostrou maior quantidade de novo osso (69,3%±6,03), seguido pelo Boneceramic (51,6%±12,34) e Biomaterial 2 (46,6%±7,66) em 3 meses<sup>17</sup>. Em 9 meses, enxerto aloplástico de  $\beta$ -TCP/colágeno gerou uma percentagem de novo osso de 42,4%±14,6 sozinho e 45,3%±14,5 quando associado a membrana<sup>9</sup>. Já o enxerto de fibrina sozinho, em 3 meses, atingiu média de osso neoformado de 50,7%±13,3<sup>8</sup> e 55,96%±11,97<sup>12</sup> e 77,33%±9,8 em 4 meses<sup>10</sup>, um percentual próximo ao encontrado nesta pesquisa.

A performance promissora da fibrina sozinho observada no presente estudo em relação à neoformação óssea é sustentada pelas evidências científicas<sup>3,8,12,10,20</sup>. Ainda, há ausência de estudos randomizados do modelo de sticky bone (fibrina + aloplástico / xenógeno) em reconstruções alveolares, tornando os presentes resultados inéditos e relevantes para futuros estudos nesta temática.

É importante registrar que muitos trabalhos sobre fibrina em alvéolos pós-exodontia não reportam resultados quantitativos com relação à formação óssea e presença de tecido conjuntivo<sup>6,7,14,16,19,20</sup>, o que torna a histomorfometria uma ferramenta de análise mais acurada e fortalecedora de evidências científicas. Uso de fibrina associada a  $\beta$ -TCP em levantamentos de seio maxilar, mesmo sendo região diferente deste estudo, exibiu neoformação óssea com percentual em 6 meses de 33,40%±10,43 para o  $\beta$ -TCP e 32,03%±6,34 para o grupo  $\beta$ -TCP associado a fibrina, confirmando assim que associação do  $\beta$ -TCP com a fibrina não teria diferença substancial ao biomaterial aloplástico sozinho<sup>21</sup>.

O fosfato cálcio bifásico utilizado na pesquisa, é constituído de 60% de hidroxiapatita com 40% de beta fosfato tricálcio ( $\beta$ -TCP), e possui característica de promover a osteocondução, que associada a bioatividade, capacidade de desenvolver uma ligação

aderente e forte com o tecido ósseo, e a sua biocompatibilidade, permite a ligação, proliferação, migração e diferenciação de células ósseas, conduzindo assim uma neoformação tecidual mineralizada. No entanto, o baixo índice de bioatividade e a lenta degradação da hidroxiapatita, são fatores limitantes no processo de reabsorção, daí o porque da sua associação com o beta fosfato tricálcio, que possui fácil dissolução em meio biológico, podendo acelerar o processo de reabsorção necessário a formação óssea<sup>22</sup>.

A osteocondução pode não ser totalmente favorecida em biomateriais que se apresentam de formas irregulares, presença de ângulos e bordas, alterando sua taxa de degradação, ocasionando uma resposta inflamatória mais evidente interferindo no processo de formação óssea<sup>15</sup>. O desempenho biológico de um biomaterial pode ser influenciado por sua topografia, tamanho da partícula, cristalinidade, composição química, porosidade, e estas características estão diretamente correlacionadas ao processo inflamatório encontrado<sup>23</sup>.

A presença de resíduos de biomateriais enxertados em alvéolos dentários apresenta alta variabilidade segundo a literatura. Após 3 meses, enxertos de fibrina não são mais identificados<sup>8,10,12</sup>, enquanto hidroxiapatita carbonatada tem 1% de remanescentes e BioOss ainda está presente em 22% da área<sup>15</sup>. Em 4 meses, o  $\beta$ -TCP pode atingir  $14,85\% \pm 6,4$ <sup>10</sup>. Em 6 meses, a associação de cerâmica bifásica de 30% HA:70%  $\beta$ -TCP a uma membrana colágena *crosslinked*, com cobertura total do retalho ou exposição da membrana, alcançou médias variáveis de presença de biomaterial no alvéolo, de  $6\% \pm 4$  a  $18\% \pm 20$ , respectivamente<sup>18</sup>. Um compósito de  $\beta$ -TCP/colágeno mantém-se em média  $9,7\% \pm 7,3$  em 9 meses e quando associado a membrana, eleva sua permanência para  $12,5\% \pm 6,6$ <sup>9</sup>. Isso reforça a vantagem do uso de cerâmicas bifásicas tal como o Boneceramic, que mantêm poucos fragmentos residuais, equilibrando a taxa de reabsorção ao longo do tempo com o favorecimento da osteocondução.

A avaliação do biomaterial remanescente após 8 meses, não teve diferenças estatísticas entre o grupo controle com  $8,43\% \pm 3,10$  e o G2 com  $15,75\% \pm 11,63$ . Os dados obtidos vão de encontro estatisticamente aos relatos de pesquisas que propuseram o mesmo modelo de estudo em alvéolos de exodontia:  $12,5\% \pm 6,6$ <sup>9</sup>,  $6\% \pm 4$ <sup>18</sup> e  $14,85\% \pm 6,4$ <sup>10</sup>.

Segundo Mendoza et al.<sup>10</sup>, a presença de partículas remanescentes do biomaterial podem promover uma resposta inflamatória ou atraso na resposta osteogênica no alvéolo, ocasionando uma diminuição na formação óssea e subsequente formação de tecido conjuntivo.

Com relação ao tecido conjuntivo, o G2 teve aparentemente um percentual menor de tecido conjuntivo, possivelmente a associação da fibrina com o aloplástico (sticky bone) pode

ter proporcionado a partir das propriedades do material autólogo uma redução do fator inflamatório. A fibrina promove a angiogênese, sendo importante no aumento da oxigenação e entrada de nutrientes para reparação tecidual com uma maior formação de vasos sanguíneos, propiciando uma melhor vascularização do enxerto e uma irrigação sanguínea mais adequada para o processo cicatricial com redução de células inflamatórias<sup>3</sup>.

A centrifugação pode determinar a qualidade das características biológicas encontradas nos concentrados sanguíneos, e isso pode ser causa de resultados diferentes para os efeitos dos concentrados de plaquetas na cicatrização óssea<sup>12</sup>. A centrifugação proposta para obtenção de fibrina na pesquisa de Canellas et al.<sup>12</sup> foi de 12 minutos com uma rotação de 2700 rpm, com uma força centrífuga relativa de 408g em um aparelho Intraspin, com ângulo de 33 graus e 50 mm de raio (Intra Lock, Boca Raton, Flórida). Diferentemente de Canellas et al.<sup>12</sup>, a centrífuga utilizada na pesquisa foi uma Spin Plus, com ângulo de 45 graus e 78 mm de raio (Spin Lab, China), com um tempo de 10 minutos com 1500 rpm, resultando em uma força centrífuga de 196g, esta proposta segue o protocolo proposto por Oliveira et al.<sup>4</sup>. A velocidade da força angular, medida em rotações por minutos (RPM), é diretamente proporcional a força g e ao raio (r) do rotor da centrífuga (distância do eixo de rotação até o ponto central do tubo). Deste modo, quanto maior a velocidade e o raio, maior será a força empregada sobre o tubo. A correlação entre RPM, raio e força g pode ser obtida pela equação: Força g =  $1,12 \times r \times (\text{RPM}/1000)^2$ , conforme Oliveira et al.<sup>5</sup>. Choukroun et al.<sup>24</sup> avaliaram a redução de força g em três protocolos e concluíram que o conceito de centrifugação em baixa velocidade enriquece seletivamente leucócitos, plaquetas e fatores de crescimento em matrizes de fibrina autóloga. O princípio da centrifugação em baixa velocidade influencia na separação dos componentes do sangue, e proporcionalmente uma redução na força g proporciona diretamente uma melhora na matriz de fibrina no tocante a suas propriedades<sup>24,25</sup>.

## CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou a viabilidade biológica da utilização da fibrina autóloga em alvéolos de exodontia, obtendo um nível de formação óssea em concordância com o que a literatura relata. Tendo como vantagens os benefícios biológicos, sua fácil aquisição e os custos operacionais reduzidos para sua utilização, no entanto mais estudos a nível clínico e histológico são necessários para embasar os benefícios da fibrina em alvéolos de exodontia.

A associação da fibrina com um biomaterial, mostrou-se benéfica, no entanto apresentou uma formação óssea menor que a fibrina utilizada isoladamente, mas que, possibilita uma agregação do conjunto, podendo ser utilizado em aumentos de volume horizontal em regenerações ósseas guiadas, mantendo sua capacidade de angiogênese e de reparação tecidual.

### **AGRADECIMENTOS**

Nosso agradecimento especial à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (bolsa CAPES-DS, código 001) e Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP-Brasil protocolos: #BP3-0139-00270.01.00/18 e #88881.166822/2018-01) pelo apoio financeiro.

## REFERÊNCIAS

1. Faverani LP, Ferreira GR, Jardim EC, Okamoto R, Shinohara EH, Assunção, WG, et al. Implantes osseointegrados: evolução sucesso. *Salusvita*. 2011 jun; 30(1):47:58
2. Dantas TS, Lelis ÉR, Naves LZ, Fernandes-Neto AJ. Materiais de enxerto ósseo e suas aplicações na Odontologia. *UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde*. 2011 jul;13(2):131-5.
3. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (Prf): A second-generation platelet concentrate: Part V: Histologic evaluations of PRF effects on Bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 mar; 101:299-303.
4. Marotti J, Galhardo APM, Furuyama RJ, Pigozzo MN, Campos TN, Laganá DC. Amostragem em pesquisa clínica: tamanho da amostra. *Rev Odontol Univ Cid São Paulo*. 2008 ago;20(2):186-94
5. Oliveira LA, Pontual MAB, Barros ER, Leao, MP. Do L-PRF ao stick bone - opções terapêuticas na implantodontia usando concentrados plaquetários. *ImplantNewsPerio*. 2017;10:1-20
6. Srinivas B, Das P, Rana MM, Qureshi AQ, Vaidya KC, Raziuddin SJ. Wound Healing and Bone Regeneration in Postextraction Sockets with and without Platelet-rich Fibrin. *Ann Maxillofac Surg*. 2018 Jun;8(1):28-34. doi: 10.4103/ams.ams\_153\_17.
7. Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, et al. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2016 ago;43(11):990-999.
8. DuToit J, Siebold A, Dreyer A, Gluckman H. Choukroun Platelet – Rich Fibrin as na autogenous graft Biomaterial in preimplant surgery: results of a preliminar randomized, human histomorphometric, Split mouth study. *Int J Periodontics Dent Restaurador*. 2016 jan;36(Suppl):s75-86.
9. Brkovic BMB, Prasad HS, Rohrer MD, Konandreas G, Agrogiannis G, Antunovic D, et al. Beta-tricalcium phosphate/type I collagen cones with or without a barrier membrane in human extraction socket healing: clinical, histologic, histomorphometric, and immunohistochemical evaluation. *Clin Oral Investig*. 2011 mar;16(2):581–590.doi:10.1007/s00784-011-0531-1



10. Mendoza-Azpur G, Olaechea A, Padiál-Molina M, Gutiérrez-Garrido L, O'Valle F, Mesa F, et al. Composite Alloplastic Biomaterial vs. Autologous Platelet-Rich Fibrin in Ridge Preservation. *J Clin Med*. 2019 feb;8(2):223.
11. Zerbo IR, Bronckers AL, De Lange GL, Burger EH, Van Beek GJ. Histology of human alveolar bone regeneration with porous tricalcium phosphate: report of two cases. *Clinical research of oral implants. Clin Oral Implants Res*, 2011 dec;12(4):379-384.
12. Canellas JVS, Costa RC, Breves RC, Oliveira GP, Figueiredo CMS, Fischer RG, et al. Tomographic and histomorphometric evaluation of socket healing after tooth extraction using leukocyte-and platelet-rich fibrin: A randomized, single-blind, controlled clinical trial. *J Cranio Maxill Surg*, 2019 jan;48(1):24-32.
13. Muñoz-Corcuera M, Bascones-Martínez A, Ramón JR. Post-extraction application of beta-tricalcium phosphate in alveolar socket. *J of Osseointegration*. 2015 mar;7(1):8-14.
14. Zhang Y, Ruan Z, Shen M, Tan L, Huang W, Wang L, et al. Clinical effect of platelet-rich fibrin on the preservation of the alveolar ridge following tooth extraction. *Exp Ther Med*, 2018 jan;15(3):2277-2286.
15. Resende FB, Sartoretto SC, Uzeda MJ, Alves NN, Calasans-Maia MD, Rossi AM et al. Randomized Controlled Clinical Trial of Nanostructured Carbonated Hydroxyapatite for Alveolar Bone Repair. *Materials*. 2019 nov;12(22):3645.
16. Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard JP, Ammann P. Clinical and histological evaluation of post extraction Platelet-rich Fibrin socket filling: A prospective randomized controlled study. *Implant Dent*. 2013 jun;22(3):295-303
17. Uzeda MJ, Resende RB, Sartoretto SC., Alves NN, Granjeiro JM, Calasans- Maia MD. Randomized clinical trial for the biological evaluation of two nanostructured biphasic calcium phosphate biomaterials as a bone substitute. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017 jul;19(5):802-811.
18. Kim DM, Nicola DA, Marcelo C, Marc LN, Peter S, Nevins M. Ridge preservation with and without primary wound closure: A case series. *Int J Periodontics Dent Restaurador*. 2013;33(1):70-78
19. Anwandter A, Bohmann S, Nally M, Castro AB, Quirynen M, Pinto N. Dimensional changes of the post extraction alveolar ridge, preserved with Leukocyte- and Platelet Rich Fibrin: A clinical pilot study. *J Dent*. 2016 sep;52:23–29.
20. Das S, Jhingran R, Bains VK, Madan R, Srivastava R, Riziv I. Socket preservartion by beta-tri-calcium phosphate with collagen compared to platelet-rich fibrin: a clinico-radiographic study. *Eur J Dent*. 2016 sep;19(2):264-76.

21. Kılıç SC, Güngörmüş M, Parlak SN. Histologic and histomorphometric assessment of sinus-floor augmentation with beta-tricalcium phosphate alone or in combination with pure-platelet-rich plasma or platelet-rich fibrin: A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017 jul;19(5):1-9.
22. Sartoretto SC, Alves NN, Resende FB, Rossi AM, Calasans-Maia MD, Granjeiro JM. Histological evaluation of biocompatibility and biodegradation of nanostructured carbonateapatites. *Implant News*. 2013;10(6):138–143.
23. Lomelino RO, Castro-Silva II, Linhares BR, Alves GG, Santos SR, Gameiro VS, et al. The association of human primary bone cells with biphasic calcium phosphate ( $\beta$ TCP/HA 70:30) granules increases bone repair. *J Mater SCI Mater M*. 2012 dec;23:781-788.
24. Choukroun J, Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017 mar;44(1):87–95.
25. Miron RJ, Xu H, Chai J, Wang J, Zheng S, Feng M, et al. Comparison of platelet-rich fibrin (PRF) produced using 3 commercially available centrifuges at both high (~ 700 g) and low (~ 200 g) relative centrifugation forces. *Clin oral investig*. 2019 mar;24(3):1171-1182.

## REFERÊNCIAS

- ABDEL-KADER, M. A. et al. Oral rehabilitation of a case with regional odontodysplasia using a regenerative approach – A case report and a review of literature. **Special Care in Dentistry**, [s. l.], v. 39, n. 3, p. 330-339, abr. 2019.
- AGARWAL, A. et al. Platelet Rich Fibrin in Combination with Decalcified Freeze Dried Bone Allograft for the Management of Mandibular Degree II Furcation Defect: A Randomised Controlled Clinical Trial. **Singapore Dental Journal**, [s. l.], v.39, n.1, p. 1-8, fev. 2020.
- AHMAD, N. et al. Platelet-rich fibrin along with a modified minimally invasive surgical technique for the treatment of intrabony defects: a randomized clinical trial. **Journal of Periodontal & Implant Science**, Rohtak, v. 49, n. 6, p. 355-365, dez. 2019.
- AL-AHMADY, H. H. et al. Combining autologous bone marrow mononuclear cells seeded on collagen sponge with Nano Hydroxyapatite, and platelet-rich fibrin: Reporting a novel strategy for alveolar cleft bone regeneration. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 46, n. 9, p. 1593-1600, set. 2018.
- ALHUSSAINI, A. H. A. Effect of Platelet-Rich Fibrin and Bone Morphogenetic Protein on Dental Implant Stability. **Journal of Craniofacial Surgery**, Bagdá, v. 30, n. 5, p. 1492-1496, ago. 2019.
- ANBU, R. T. et al. Comparison of the efficacy of three different bone regeneration materials: an animal study. **European journal of dentistry**, Chennai, v. 13, n. 01, p. 022-028, jun. 2019.
- ANDRADE, C. et al. Combining autologous particulate dentin, L-PRF, and fibrinogen to create a matrix for predictable ridge preservation: a pilot clinical study. **Clinical oral investigations**, [s.l.], v. 24, n. 3 p. 1-10, jul. 2019.
- ANSARIZADEH, M.; MASHAYEKHAN, S.; SAADATMAND, M. Fabrication, modeling and optimization of lyophilized advanced platelet rich fibrin in combination with collagen-chitosan as a guided bone regeneration membrane. **International journal of biological macromolecules**, Teerã, v. 125, p. 383-391, mar. 2019.
- ANWANDTER, A. et al. Dimensional changes of the post extraction alveolar ridge, preserved with Leukocyte-and Platelet Rich Fibrin: A clinical pilot study. **Journal of dentistry**, [s.l.], v. 52, p. 23-29, sept. 2016.
- ARAÚJO, L. K. **Uso odontológico de enxertos ósseos na percepção de cirurgiões-dentistas de Sobral, CE**. 2019. 37 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Federal do Ceará, Sobral, 2019.
- ARAÚJO, L. Z. S. Aspectos éticos da pesquisa científica. **Pesquisa Odontológica Brasileira**. São Paulo, v. 17, suppl. 1, p. 57-63, maio 2003.
- AREEWONG, K.; CHANTARAMUNGKORN, M.; KHONGKHUNTHIAN, P. Platelet-rich fibrin to preserve alveolar bone sockets following tooth extraction: A randomized controlled

trial. **Clinical implant dentistry and related research**, Chiang Mai, v. 21, n. 6, p. 1156-1163, set. 2019.

ARYA, V. et al. Reduction in post extraction waiting period for dental implant patients using plasma rich in growth factors: an in vivo study using cone-beam computed tomography. **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, Haryana, v. 45, n. 5, p. 285-293, out. 2019.

ATCHUTA, A. et al. Clinical and radiographic evaluation of platelet-rich fibrin as an adjunct to bone grafting demineralized freeze-dried bone allograft in intrabony defects. **Journal of Indian Society of Periodontology**, [s.l.], v. 24, n. 1, p. 60-66, jan. 2020.

AYURB, L. G. et al. Regeneração óssea guiada e suas aplicações terapêuticas. **Braz J Periodontol**, [s.l.], v. 21, n. 4, p. 24-31, 2011.

BAĆEVIĆ, M. et al. Leukocyte-and platelet-rich fibrin as graft material improves microRNA-21 expression and decreases oxidative stress in the calvarial defects of diabetic rabbits. **Archives of oral biology**, [s.l.], v. 102, p. 231-237, jun. 2019.

BAGHELE, O.K.N. et al. Actual quantitative attachment gain secondary to use of autologous platelet concentrates in the treatment of intrabony defects: A meta-analysis. **Journal of Indian Society of Periodontology**, Latur, v. 23, n. 3, p. 190-202, maio 2019.

BASIREDDY, A. et al. Demineralized freeze-dried bone allograft with or without platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular Degree II furcation defects: A clinical and cone beam computed tomography study. **Journal of Indian Society of Periodontology**, Hyderabad, v. 23, n. 3, p. 242-248, maio 2019.

BASTOS, F. D. L. **Efetividade da L-PRF na elevação do assoalho do seio maxilar: revisão sistemática e metanálise**. 2017. 36f. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2017.

BEGER, B. et al. Biofunctionalization of synthetic bone substitutes with angiogenic stem cells: Influence on regeneration of critical-size bone defects in an in vivo murine model. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, Mainz, v. 46, n. 9, p. 1601-1608, sept. 2018

BITTENCOURT, R. C. et al. Preclinical evaluation of a xenogenic hydroxyapatite/ collagen-based bone substitute material. **Revista Odonto Ciência**, [s.l.], v. 29, n. 1, p. 6-13. 2014.

BLINSTEIN, B.; BOJARSKAS, S. Efficacy of autologous platelet rich fibrin in bone augmentation and bone regeneration at extraction socket. **Stomatologija**, Kaunas, v. 20, n. 4, p. 111-8, dec. 2018.

BODHARE, G. H. et al. Clinical and radiographic evaluation and comparison of bioactive bone alloplast morsels when used alone and in combination with platelet-rich fibrin in the treatment of periodontal intrabony defects—A randomized controlled trial. **Journal of periodontology**, Indianapolis, v. 90, n. 6, p. 584-594, nov. 2019.

BOSETTI, M. et al. The Number of Platelets in Patient's Blood Influences the Mechanical and Morphological Properties of PRP-Clot and Lysophosphatidic Acid Quantity in PRP. **International Journal of Molecular Sciences**, Novara, v. 21, n. 1, p. 139, jan. 2020.

BONE Grafts And Substitutes Market Size, Share & Trends Analysis Report By Material Type (Allograft, Synthetic), By Application Type (Spinal Fusion, Craniomaxillofacial, Long Bone), By Region, And Segment Forecasts. [S. l.]: Grand View Research, nov. 2019. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/bone-grafts-substitutes-market>. Acesso em: 15 jan. 2020.

BRKOVIC, B. M. B. et al. Beta-tricalcium phosphate/type I collagen cones with or without a barrier membrane in human extraction socket healing: clinical, histologic, histomorphometric, and immunohistochemical evaluation. **Clinical oral investigations**, [s.l.] v. 16, n. 2, p. 581-590, mar. 2012.

CALORI, G. M. et al. The use of bone-graft substitutes in large bone defects: any specific needs? **Injury**, Milan, v. 42, p. S56-S63, July 2011. Suppl. 2.

CAKIR, S. et al. Histological Evaluation of the Effects of Growth Factors in a Fibrin Network on Bone Regeneration. **Journal of Craniofacial Surgery**, Istanbul, v. 30, n. 4, p. 1078-1084, jun. 2019.

CANELLAS, J. V. D. S. et al. Platelet-rich fibrin in oral surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 3, p. 395-414, mar. 2020.

CARUANA, A. et al. From Platelet-Rich Plasma to Advanced Platelet-Rich Fibrin: Biological Achievements and Clinical Advances in Modern Surgery. **European journal of dentistry**, Porto, v. 13, n.2, p. 280-286, set. 2019.

CARVALHO, N. B. et al. Planejamento em implantodontia: uma visão contemporânea. **Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac**, Camaragibe, v. 6, n. 4, p. 17-22, out./dez. 2006.

CAUBET, J. et al. Gene expression and morphometric parameters of human bone biopsies after maxillary sinus floor elevation with autologous bone combined with Bio-Oss® or BoneCeramic®. **Clinical oral implants research**, Palma, v. 26, n. 6, p. 727-735, mar. 2015

CHEN, T.-L.; LIANG, X.-J.; ZHANG, X.-H. Do the Fibrin Scaffold and Growth Factors in Platelet-Rich Fibrin Play the Most Vital Roles in Bone Regeneration? A Critical Comment. **Journal of Craniofacial Surgery**, Xangai, v. 30, n. 6, p. 1923-1926, set. 2019.

CHENG, Baixiang et al. A novel construct with biomechanical flexibility for articular cartilage regeneration. **Stem cell research & therapy**, Xi'an, v. 10, n. 1, p. 1-16, set. 2019.

CHIA-LAI, P.-J. et al. Sugar-based collagen membrane cross-linking increases barrier capacity of membranes. **Clinical oral investigations**, [s.l.], v. 22, n. 4, p. 1851-1863, maio 2018.

CHOUKROUN, J. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate: Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift.. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, St. Louis, v. 101, n. 3, p. 299-303, 15 mar. 2006.

CHOUKROUN, J.; GHANAATI, S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors:: the first introduction to the low speed centrifugation

concept.. **European Journal of Trauma and Emergency Surgery**, Munich, v. 44, n. 1, p. 87-95, fev. 2018.

CLARK, D. et al. Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial. **Journal of periodontology**, Indianapolis, v. 89, n. 4, p. 379-387, fev. 2018.

CÖMERT KILIÇ, S.; GÜNGÖRMÜŞ, M.; PARLAK, S. N. Histologic and histomorphometric assessment of sinus-floor augmentation with beta-tricalcium phosphate alone or in combination with pure-platelet-rich plasma or platelet-rich fibrin: A randomized clinical trial. **Clinical implant dentistry and related research**, Erzurum, v. 19, n. 5, p. 959-967, jul. 2017.

CORDARO, L. et al. Maxillary sinus grafting with Bio-Oss® or Straumann® Bone Ceramic: histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial. **Clinical oral implants research**, Roma, v. 19, n. 8, p. 796-803, dez. 2008.

CORTELLI, J. R. et al. Glossário da sociedade brasileira de periodontologia. **Rev Periodontia**, [s.l.], v. 15, n. 4, p. 5-61, 2005.

CORTELLINI, S. et al. Leucocyte-and platelet-rich fibrin block for bone augmentation procedure: A proof-of-concept study. **Journal of clinical periodontology**, Leuven, v. 45, n. 5, p. 624-634, fev. 2018.

DANTAS, T. S. et al. Materiais de enxerto ósseo e suas aplicações na odontologia. **Journal of Health Sciences**, [s.l.], v. 13, n. 2, jul. 2015.

DAS, S. et al. Socket preservation by beta-tri-calcium phosphate with collagen compared to platelet-rich fibrin: A clinico-radiographic study. **European journal of dentistry**, Lucknow, v. 10, n. 02, p. 264-276, set. 2016.

DE ANDRADE, E. D. **Terapêutica medicamentosa em odontologia**. 3.ed. São Paulo: Artes Médicas Editora, 2014.

DE SANTIS, E. et al. Healing of BoneCeramic™ at buccal dehiscence defects at implants installed immediately into extraction sockets. An experimental study in dogs. **Clinical oral implants research**, Cartagena de Índias, v. 27, n. 11, p. 1462-1468, jan. 2016

DE SOUSA GOMES, P. et al. Molecular and Cellular Aspects of Socket Healing in the Absence and Presence of Graft Materials and Autologous Platelet Concentrates: a Focused Review. **Journal of Oral & Maxillofacial Research**, Porto, v. 10, n. 3, p. e2, set. 2019.

DE SOUZA, N. et al. Use of 3D printed model as an aid in surgical removal of a rare occurrence of a compound odontome in the anterior mandible associated with impacted teeth. **Journal of clinical and experimental dentistry**, Bambolim, v. 10, n. 7, p. e721-e725, jul. 2018.

DIANA, C. et al. Does platelet-rich fibrin have a role in osseointegration of immediate implants? A randomized, single-blind, controlled clinical trial. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, New Delhi, v. 47, n. 9, p. 1178-1188, set. 2018.

DING, L. et al. Bone regeneration of canine peri-implant defects using cell sheets of adipose-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich fibrin membranes. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Chongqing, v. 77, n. 3, p. 499-514, mar. 2019.

DO LAGO, E. S. et al. Improvement of bone repair with l-PRF and bovine bone in calvaria of rats. histometric and immunohistochemical study. **Clinical oral investigations**, [S.l.:s.n.], p. 1-14, jul. 2019.

DOHAN, D. M. et al. 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**, [s. l.], v. 101, n. 3, p. e37-e44, mar. 2006.

DOHLE, E. et al. Platelet-rich fibrin-based matrices to improve angiogenesis in an in vitro co-culture model for bone tissue engineering. **Journal of tissue engineering and regenerative medicine**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 598-610, maio 2018.

DOMINGUES, E. P. et al. Vertical augmentation of the posterior atrophic mandible by interpositional grafts in a split-mouth design: a human tomography evaluation pilot study. **Clinical oral implants research**, Minas Gerais, v. 28, n. 10, p. e193-e200, out. 2017.

DOROZHKIN, S. V. Bioceramics of calcium orthophosphates. **Biomaterials**, Moscow, v. 31, n. 7, p. 1465-1485, mar. 2010.

DRAGONAS, P. et al. Effects of leukocyte-platelet-rich fibrin (L-PRF) in different intraoral bone grafting procedures: a systematic review. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, [s. l.], v. 48, n. 2, p. 250-262, fev. 2019.

DU TOIT, J. et al. Choukroun platelet-rich fibrin as an autogenous graft biomaterial in preimplant surgery: results of a preliminary randomized, human histomorphometric, split-mouth study. **Int J Periodontics Restorative Dent**, Pretoria, v. 36, n. Suppl, p. s75-s86, 2016.

DU, J. et al. Platelet-rich fibrin/aspilin complex promotes alveolar bone regeneration in periodontal defect in rats. **Journal of periodontal research**, Beijing, v. 53, n. 1, p. 47-56, set. 2018.

DUAN, X. et al. Study of platelet-rich fibrin combined with rat periodontal ligament stem cells in periodontal tissue regeneration. **Journal of cellular and molecular medicine**, [s.l.], v. 22, n. 2, p. 1047-1055, jan. 2018.

DZIEDZIC, D. S. M. et al. Transplantation of Adipose-derived Cells for Periodontal Regeneration: A Systematic Review. **Current stem cell research & therapy**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 504-518, ago. 2019.

ENGLER-PINTO, A. et al. Effects of leukocyte-and platelet-rich fibrin associated or not with bovine bone graft on the healing of bone defects in rats with osteoporosis induced by ovariectomy. **Clinical oral implants research**, São Paulo, v. 30, n. 10, p. 962-976, jul. 2019.

FABRIS, A. L. S. et al. Bone repair access of BoneCeramic™ in 5-mm defects: study on rat calvaria. **Journal of Applied Oral Science**, Bauru, v. 26, p. 1 -12, jan. 2018.

FAVERANI, L. P. et al. Implantes osseointegrados: evolução sucesso. **Salusvita**, Bauru, v. 30, n. 1, p. 47-58, out. 2011.

FERRAZ, E. G. et al. Avaliação da variação da pressão arterial durante o procedimento cirúrgico odontológico. **Revista de Odontologia da UNESP**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 223-229, 2013.

FONTOURA, R. A. **Terapêutica e protocolos medicamentosos em odontologia**. 1.ed. São Paulo: Napoleão, 2013. 224p

GEISLICH BIOMATERIAIS, 2020. O que são biomateriais? Disponível: <[www.geislich.com.br](http://www.geislich.com.br)>. Acesso em: 19 fev. 2020.

GHANAATI, S. et al. Biomaterial-based bone regeneration and soft tissue management of the individualized 3D-titanium mesh: An alternative concept to autologous transplantation and flap mobilization. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, Frankfurt, v. 47, n. 10, p. 1633-1644, out. 2019.

GHANAATI, S. et al. Fifteen years of platelet rich fibrin in dentistry and oromaxillofacial surgery: how high is the level of scientific evidence? **Journal of Oral Implantology**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 471-492, dez. 2018.

GHAZNAVI, D. et al. Advanced platelet-rich fibrin plus gold nanoparticles enhanced the osteogenic capacity of human mesenchymal stem cells. **BMC research notes**, Tabriz, v. 12, n. 1, p. 1-6, nov. 2019.

GHOLIPOUR, H. et al. The effects of gelatin, fibrin-platelet glue and their combination on healing of the experimental critical bone defect in a rat model: radiological, histological, scanning ultrastructural and biomechanical evaluation. **Cell and tissue banking**, Tabriz, v. 19, n. 3, p. 341-356, dez. 2018.

GRECU, A. F. et al. Platelet-Rich Fibrin and Its Emerging Therapeutic Benefits for Musculoskeletal Injury Treatment. **Medicina**, [s. l.], v. 55, n. 5, p. 141, maio. 2019.

GRADO, G. F. et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. **Journal of Tissue Engineering**, [s. l.], v.9, p.1-18, abr. 2018.

GUTIERRES, M. et al. Substitutos Ósseos: conceitos gerais e estado actual. **Arquivos de medicina**, Porto, v. 19, n. 4, p. 153-162, jul. 2005.

HAN, L. et al. Sustained BMP-2 release and platelet rich fibrin synergistically promote tendon-bone healing after anterior cruciate ligament reconstruction in rat. **European review for medical and pharmacological sciences**, Hangzhou, v. 23, n. 20, p. 8705-8712, jun. 2019

HARTLEV, J. et al. Cone beam computed tomography evaluation of staged lateral ridge augmentation using platelet-rich fibrin or resorbable collagen membranes in a randomized controlled clinical trial. **Clinical oral implants research**, Denmark, v. 30, n. 3, p. 277-284, fev. 2019.



HARTMANN, A. et al. Evaluation of Risk Parameters in Bone Regeneration Using a Customized Titanium Mesh: Results of a Clinical Study. **Implant dentistry**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 543-550, dez. 2019.

HARTMANN, A.; SEILER, M. Minimizing risk of customized titanium mesh exposures—a retrospective analysis. **BMC Oral Health**, Filderstadt, v. 20, n. 1, p. 1-9, fev. 2020.

HAUSER, F. et al. Clinical and histological evaluation of post-extraction platelet-rich fibrin socket filling: A prospective randomized controlled study. **Bone**, Geneva, v. 22 n. 3, p. 295-303, jun. 2013.

HENRY, P. J. A review of guidelines for implant rehabilitation of the edentulous maxilla. **The Journal of prosthetic dentistry**, West Perth, v. 87, n. 3, p. 281-288, mar. 2002.

HONG, S.; CHEN, W.; JIANG, B. A comparative evaluation of concentrated growth factor and platelet-rich fibrin on the proliferation, migration, and differentiation of human stem cells of the apical papilla. **Journal of endodontics**, Shanghai, v. 44, n. 6, p. 977-983, jun. 2018.

IBRAHEEM, W. Effect of Platelet-rich Fibrin and Free Gingival Graft in the Treatment of Soft Tissue Defect preceding Implant Placement. **The journal of contemporary dental practice**, [s.l.], v. 19, n. 7, p. 895-899, jul. 2018.

JEE, Y.-J. Use of platelet-rich fibrin and natural bone regeneration in regenerative surgery. **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, Seoul, v. 45, n. 3, p. 121, 2019.

JEON, Y. R. et al. Scaffold free bone regeneration using platelet-rich fibrin in calvarial defect model. **Journal of Craniofacial Surgery**, [s.l.], v. 29, n. 1, p. 251-254, jan. 2018.

JEYARAJ, P.; CHAKRANARAYAN, A. Soft tissue healing and bony regeneration of impacted mandibular third molar extraction sockets, following postoperative incorporation of platelet-rich fibrin. **Annals of maxillofacial surgery**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 10, jun. 2018

JIN, P. et al. Guangxi cobra venom-derived NGF promotes the osteogenic and therapeutic effects of porous BCP ceramic. **Experimental & molecular medicine**, Guangxi, v. 49, n. 4, p. e312-e312, abr. 2017.

JOSHI, A. A.; PADHYE, A. M.; GUPTA, H. S. Platelet derived growth factor-BB levels in gingival crevicular fluid of localized intrabony defect sites treated with platelet rich fibrin membrane or collagen membrane containing recombinant human platelet derived growth factor-BB: A randomized clinical and biochemical study. **Journal of periodontology**, Indianapolis, v. 90, n. 7, p. 701-708, jan. 2019.

KARAYÜREK, F. et al. Combining platelet rich fibrin with different bone graft materials: An experimental study on the histopathological and immunohistochemical aspects of bone healing. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, Diyarbakır, v. 47, n. 5, p. 815-825, maio 2019.

KATTIMANI, V. S. et al. Socket preservation using eggshell-derived nanohydroxyapatite with platelet-rich fibrin as a barrier membrane: a new technique. **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, Guntur, v. 45, n. 6, p. 332-342, dez. 2019.

KAUR, J.; BATHLA, S. C. Regenerative potential of autologous platelet-rich fibrin with and without amnion membrane in the treatment of Grade-II furcation defects: A clinicoradiographic study. **Journal of Indian Society of Periodontology**, Haryana, v. 22, n. 3, p. 235, jun. 2018.

KIANI, S. et al. O efeito de condições locais e sistêmicas comuns na osseointegração de implantes dentários: uma revisão da literatura. **Avicenna J Dent Res**, Tehran, v. 7, n.2, p. 1-12, dez. 2015.

KIM, D. M. *et al.* Ridge preservation with and without primary wound closure:: a case series. **The international journal of periodontics & restorative dentistry**, [S. l.], v. 33, n. 1, p. 71-78, jan. 2013.

KIZILDAG, A. et al. Evaluation of New Bone Formation Using Autogenous Tooth Bone Graft Combined with Platelet-Rich Fibrin in Calvarial Defects. **Journal of Craniofacial Surgery**, [s. l.], v. 30, n. 6, p. 1662-1666, set. 2019.

KIZILDAĞ, A. et al. The effect of leukocyte-platelet-rich fibrin on bone morphogenetic protein-2 and insulin-like growth factor-1 levels in patients with chronic periodontitis: a randomized split mouth clinical trail. **Growth Factors**, Rize, v. 36, n. 5-6, p. 239-245, nov. 2018.

KON, E. et al. Platelet-rich plasma: new clinical application: a pilot study for treatment of jumper's knee. **Injury**, Bologna, v. 40, n. 6, p. 598-603, jun. 2009.

KORNSUTHISOPON, C. et al. Autologous platelet-rich fibrin stimulates canine periodontal regeneration. **Scientific Reports**, Bangkok, v. 10, n. 1, p. 1-14, fev. 2020.

KUBESCH, A. et al. A low-speed centrifugation concept leads to cell accumulation and vascularization of solid platelet-rich fibrin: an experimental study in vivo. **Platelets**, [s. l.] v. 30, n. 3, p. 329-340, mar. 2019.

KUMAR, A. et al. Platelet-rich fibrin/biphasic calcium phosphate impairs osteoclast differentiation and promotes apoptosis by the intrinsic mitochondrial pathway in chronic periodontitis. **Journal of periodontology**, Indianapolis, v. 90, n. 1, p. 61-71, jun. 2019.

LALEGÜL-ÜLKER, Ö. et al. Encapsulation of bone marrow-MSCs in PRP-derived fibrin microbeads and preliminary evaluation in a volumetric muscle loss injury rat model: modular muscle tissue engineering. **Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 10-21, dez. 2019.

LEE, J.-B. et al. Leukocyte-and platelet-rich fibrin is an effective membrane for lateral ridge augmentation: An in vivo study using a canine model with surgically created defects. **Journal of Periodontology**, Indianapolis, v. 91, n. 1. p. 120-128, jan. 2020.

LEI, L. et al. Quantification of growth factors in advanced platelet-rich fibrin and concentrated growth factors and their clinical efficiency as adjunctive to the GTR procedure in periodontal intrabony defects. **Journal of periodontology**, Indianapolis, 30 ago. 2019.

LEI, L. et al. The application of three-dimensional printing model and platelet-rich fibrin technology in guided tissue regeneration surgery for severe bone defects. **Journal of Oral Implantology**, [S. l.], v. 45, n. 1, p. 35-43, 24 jul. 2018.

LI, F. et al. Synergistic Application of Platelet-Rich Fibrin and 1% Alendronate in Periodontal Bone Regeneration: A Meta-Analysis. **BioMed research international**, [S. 1.], 2019:9148183, 18 ago. 2019.

LI, X. et al. Study on the bone regeneration induced by advanced-platelet-rich fibrin and  $\beta$ -tricalcium phosphate composite. **Chinese journal of reparative and reconstructive surgery**, [S. 1.], v. 33, n. 2, p. 177-184, 15 fev. 2019.

LIM, J. Y.; DONAHUE, H. J. Biomaterial characteristics important to skeletal tissue engineering. **Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions**, Hershey, v. 4, n. 4, p. 396-398. 2004.

LIU, R. et al. Effectiveness of platelet-rich fibrin as an adjunctive material to bone graft in maxillary sinus augmentation: a meta-analysis of randomized controlled trails. **BioMed research international**, [S. 1.], 2019:7267062, 17 Mar 2019.

LIU, Y. et al. Platelet-Rich Fibrin as a Bone Graft Material in Oral and Maxillofacial Bone Regeneration: Classification and Summary for Better Application. **BioMed Research International**, [S. 1.], 2019:3295756, 6 dez. 2019.

LIU, Z. et al. Endoscopically controlled flapless transcrestal sinus floor elevation with platelet-rich fibrin followed by simultaneous dental implant placement: A case report and literature review. **Medicine**, [S. 1.], v. 97, n. 17, abr. 2018.

LIU, Z. et al. Controlled Release Strategies for the Combination of Fresh and Lyophilized Platelet-Rich Fibrin on Bone Tissue Regeneration. **BioMed Research International**, [S. 1.], 2019:4923767, maio 2019.

LOMELINO, R.O. et al. A associação de células ósseas primárias humanas com grânulos de fosfato de cálcio bifásico (bTCP / HA 70:30) aumenta o reparo ósseo. **J. Mater. Sci. Mater. Med**, [S. 1.]. v. 23, p. 781-788.

LORENZ, J. et al. Individualized titanium mesh combined with platelet-rich fibrin and deproteinized bovine bone: a new approach for challenging augmentation. **Journal of Oral Implantology**, [S. 1.], v. 44, n. 5, p. 345-351, out. 2018.

MALPARTIDA-CARRILLO, V. et al. Implant Rehabilitation Partial Maxillary Edentulism with Onlay Autogenous Chin Bone Grafting and Prosthetic Gingival Restoration: A Case Report. **The journal of contemporary dental practice**, [S. 1.], v. 20, n. 7, p. 851-856, jul. 2019.

MAROTTI, J. et al. Amostragem em pesquisa clínica: tamanho da amostra. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 186-194, 2008.

MAZZONE, N. et al. Preliminary results of bone regeneration in oromaxillomandibular surgery using synthetic granular graft. **BioMed research international**, [S. 1.], 2018: 8503427, 2018.

MEDIKERI, R. S.; MEHARWADE, V. V.; SINHA, K. A. Efeitos da proteína morfogenética óssea humana recombinante-2 em comparação com outros biomateriais no tratamento de

defeitos intrabônicos em pacientes com periodontite: uma revisão sistemática. **Jornal da Sociedade Indiana de Periodontologia**, [S. l.], v. 23, n. 4, p. 311, 2019.

MEHTA, D. B.; DESHPANDE, N. C.; DANDEKAR, S. A. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin membrane and collagen membrane along with demineralized freeze-dried bone allograft in Grade II furcation defects: A randomized controlled study. **Journal of Indian Society of Periodontology**, [S. l.], v. 22, n. 4, p. 322-327, jul. 2018.

MELVILLE, J. C. et al. Current Methods of Maxillofacial Tissue Engineering. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics**, [S. l.], v. 31, n. 4, p. 579-591, nov. 2019.

MENDOZA-AZPUR, G. et al. Composite Alloplastic Biomaterial vs. Autologous Platelet-Rich Fibrin in Ridge Preservation. **Journal of clinical medicine**, Londres, v. 8, n. 2, p. 223, fev. 2019.

MEZZOMO, L. A. et al. Preservação do rebordo alveolar após a extração dentária e antes da colocação de implante: revisão da literatura. **Revista Odonto Ciência**, Porto Alegre, v. 26, n. 1, p. 77-83, 2011.

MIRON, R. J.; PIKOS, M. A. Sinus Augmentation Using Platelet-Rich Fibrin With or Without a Bone Graft: What Is the Consensus? **Compendium of continuing education in dentistry**, Jamesburg, v. 39, n. 6, p. 355-361, jun. 2018.

MIRON, R. J.; ZHANG, Y. Autologous liquid platelet rich fibrin: A novel drug delivery system. **Acta biomaterialia**, Oxford, v. 75, p. 35-51, jul. 2018.

MIRON, R. J. et al. Comparison of platelet rich fibrin (PRF) produced using 3 commercially available centrifuges at both high (~ 700 g) and low (~ 200 g) relative centrifugation forces. **Clinical Oral Investigations**, Berlim, v. 24, n. 3, p. 1171-1182, mar. 2020

MISCH, C. E. et al. **Dental Implant Prosthetics**. 2. ed. St. Louis: Mosby Inc, 2014.

MOHAN, A. et al. Successful management of a case of true radicular dens invaginatus using platelet-rich fibrin and guided tissue regeneration. **Australian Endodontic Journal**, Sydney, out. 2019.

MOHAN, S. P. et al. Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in periodontal regeneration: A review. **Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. S126-S130, maio 2019.

MOTTA PADILHA, W. S. et al. Histologic Evaluation of Leucocyte-and Platelet-Rich Fibrin in the Inflammatory Process and Repair of Noncritical Bone Defects in the Calvaria of Rats. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, Lombard, v. 33, n. 6, dez. 2018.

MU, Z. et al. Gelatin Nanoparticle-Injectable Platelet-Rich Fibrin Double Network Hydrogels with Local Adaptability and Bioactivity for Enhanced Osteogenesis. **Advanced Healthcare Materials**, Weinheim, p. 1901469, 2020.

MUÑOZ-CORCUERA, M.; BASCONES-MARTÍNEZ, A.; RIPOLLÉS-DE RAMÓN, J. Post-extraction application of beta-tricalcium phosphate in alveolar socket. **Journal of Osseointegration**, Pavia, v. 7, n. 1, p. 8-14, mar. 2015.

NASIRZADE, J. et al. Platelet-rich fibrin elicits an anti-inflammatory response in macrophages in vitro. **Journal of periodontology**, Indianapolis, v. 91, n. 2, p. 244-252, fev. 2020.

NIZAM, N. et al. Maxillary sinus augmentation with leukocyte and platelet-rich fibrin and deproteinized bovine bone mineral: A split-mouth histological and histomorphometric study. **Clinical oral implants research**, Copenhagen, v. 29, n. 1, p. 67-75, jan. 2018.

NUGRAHA, A. P. et al. Osteogenic potential of gingival stromal progenitor cells cultured in platelet rich fibrin is predicted by core-binding factor subunit- $\alpha 1$ /Sox9 expression ratio (in vitro). **F1000Research**, [S. l.], v. 7, p.1134, 2018.

OLIVEIRA, et al. Do L-PRF ao Stick Bone – opções terapêuticas na Implantodontia usando concentrados plaquetários. **Revista ImplanteNews**, v. 10, 2017.

ORTEGA-MEJIA, H. et al. Platelet-Rich Plasma in Maxillary Sinus Augmentation: Systematic Review. **Materials**, Basel, v. 13, n. 3, p. 622, jan. 2020.

PAIVA, L. G. J. et al. Avaliação histológica de hidroxiapatita sintética associada a fosfato de cálcio ( $\beta$ -TCP) utilizados em levantamento de assoalho de seio maxilar. **Revista de Odontologia da UNESP**, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 119-123, mar. 2014.

PANDA, S. et al. Autologous Platelet Concentrates in Treatment of Furcation Defects – A systematic Review and Meta-Analysis. **International journal of molecular sciences**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 1347, mar. 2019.

PARVINI, P. et al. Surgical options in oroantral fistula management: a narrative review. **International journal of implant dentistry**, [S. l.], v. 4, n. 40, dez. 2018.

PASCHE, G. **Plasma rico em fibrina e seu uso na implantodontia**. Trabalho de conclusão de curso (Especialização) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

PEIXOTO, M. A. A. **Carga imediata em implantes unitários**. Trabalho de conclusão de curso (Especialização) - Academia de Odontologia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

SENGAR, Y. **Global Market Study on Dental Biomaterials: Collaborations by Manufacturers to Increase Consumer Base Anticipated to Propel Revenue Growth**. [S. l.]: Persistente Market Research, 1 out. 2019. Disponível em: <https://lakeshoregazette.com/2019/10/01/global-market-study-on-dental-biomaterials-collaborations-by-manufacturers-to-increase-consumer-base-anticipated-to-propel-revenue-growth/>. Acesso em: 15 nov. 2019

PICHOTANO, E. C. et al. Early Placement of Dental Implants in Maxillary Sinus Grafted With Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin and Deproteinized Bovine Bone Mineral. **Journal of Oral Implantology**, [S. l.], v. 44, n. 3, p. 199-206, jun. 2018.

PINTO, J. G. S. et al. Enxerto autógeno x biomateriais no tratamento de fraturas e deformidades faciais—uma revisão de conceitos atuais. **Revista da Faculdade de Odontologia UPF**, Passo Fundo, v. 12, n. 3, p. 79-84, dez. 2007.

PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K; MORAES, Â. M. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Química nova**, São Paulo, v. 38, n. 7, p. 957-971, ago. 2015.

QUEIROZ L.A.; et al. Enamel matrix protein.derivative and/or synthetic bone substitute for the treatment of mandibular class II buccal,furcation defects. A 12-month randomized clinical trial. **Clinical Oral Investigation**, Springer, v. 20, n. 7, p 1597–1606, set. 2016.

RAAFAT, S. N. et al. The sole and combined effect of simvastatin and platelet rich fibrin as a filling material in induced bone defect in tibia of albino rats. **Bone**, [S. l.], v. 117, p. 60-69, dez. 2018.

RAAFAT, S. N. Response to: Letter to the editor: The sole and combined effect of simvastatin and platelet rich fibrin as a filling material in induced bone defect in tibia of albino rats. **Bone**, [S. l.], v. 120, p. 534, mar 2019.

RADY, D.; MUBARAK, R.; MONEIM, R. A. A.. Healing capacity of bone marrow mesenchymal stem cells versus platelet-rich fibrin in tibial bone defects of albino rats: an in vivo study. **F1000Research**, [S. l.], v. 7, p.1573, set. 2018.

RAJA, V. S. et al. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. **Indian Journal of Dental Research**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 42, 2008.

RODRIGUES, G. A. D. **Avaliação da regeneração óssea guiada em defeitos críticos com o uso de membranas de colágeno bovino e porcino. Análises histológica, histomorfométrica e imunoistoquímica.** 2019. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2019.

RANI, N. et al. Evaluation of the relative efficacy of autologous platelet-rich fibrin membrane in combination with  $\beta$ -tricalcium phosphate (Septodont-resorbable tissue replacement) <sup>TM</sup> alloplast versus  $\beta$ -TCP alloplast alone in the treatment of grade II furcation defects. **National journal of maxillofacial surgery**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 196-204, 2018.

REHAN, M. et al. Comparative evaluation of coronally advanced flap using amniotic membrane and platelet-rich fibrin membrane in gingival recession: An 18-month clinical study. **Contemporary clinical dentistry**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 188-194, 2018.

RESENDE, R. F. B et al. Ensaio clínico randomizado e controlado de hidroxiapatita carbonatada nanoestruturada para reparo ósseo alveolar. **Materials**, [S. l.], v. 12, n. 22, p. 3645, 2019.

REVATHY, N. S. et al. Comparative study on alveolar bone healing in postextraction socket versus healing aided with autologous platelet-rich fibrin following surgical removal of bilateral mandibular impacted third molar tooth: A radiographic evaluation. **National journal of maxillofacial surgery**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 140-146, 2018.

REZAEI, M. et al. Transplantation of Bone Marrow" Derived Mesenchymal Stem Cells, Platelet-Rich Plasma, and Fibrin Glue for Periodontal Regeneration. **International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry**, Chicago, v. 39, n. 1, p. e32-e45, 2019.

RITTO, F. G. et al. Randomized double-blind clinical trial evaluation of bone healing after third molar surgery with the use of leukocyte-and platelet-rich fibrin. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, [S. l.], v. 48, n. 8, p. 1088-1093, 2019.

RODOLFO, L. M. et al. Substitutos ósseos alógenos e xenógenos comparados ao enxerto autógeno: reações biológicas. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, Araquara, v. 20, n. 1, p. 94-105, 2017.

ROSA, A. L.; FERREIRA, C. M. Ansiedade odontológica: nível de ansiedade, prevalência e comportamento dos indivíduos ansiosos. **Revista brasileira de Odontologia**, Rio de Janeiro, v. 54, n. 3, p. 171-174, 1997.

RU, N. et al. BoneCeramic graft regenerates alveolar defects but slows orthodontic tooth movement with less root resorption. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, St. Louis, v. 149, n. 4, 523–532, abr. 2016.

SARAVANAN, D. et al. O efeito combinado do vidro bioativo e da fibrina rica em plaquetas no tratamento de defeitos intra-ósseos periodontais humanos - um estudo clínico-radiográfico. **Odontologia Clínica Contemporânea**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 110, 2019.

SARTORETTO, S. C. et al. Avaliação histológica da biocompatibilidade e biodegradação de carbonatoapatitas nanoestruturadas. **ImplantNews**, São Paulo, v. 10, n. 6a, p. 138-143, 2013.

SCHLIEPHAKE, H. et al. Drugs and diseases: Summary and consensus statements of group 1. The 5th EAO Consensus Conference 2018. **Clinical oral implants research**, Copenhagen, v. 29, p. 93-99, out. 2018.

SHEN, M. H. et al. Effect of platelet rich fibrin combining with Bio-oss to treat furcation involvement. **Shanghai journal of stomatology**, Shanghai, v. 27, n. 5, p. 508-512, 2018.

SHIMOJO, M. et al. Associação de micropartículas de plasma rico em plaquetas e ácido hialurônico reticulado automaticamente: abordagem para aplicação ortopédica. **Polymers**, [S. l.], v. 11, n. 10, p. 1568, 2019.

SHIU, H. T.; LEUNG, P. C.; KO, C. H. Os papéis dos componentes celulares e moleculares de um hematoma na fase inicial da cicatrização óssea. **Revista de engenharia de tecidos e medicina regenerativa**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. e1911-e1925, 2018.

SONI, R. et al. Bone augmentation with sticky bone and platelet-rich fibrin by ridge-split technique and nasal floor engagement for immediate loading of dental implant after extracting impacted canine. **National journal of maxillofacial surgery**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 98-101, 2019.

SRINIVAS, B. et al. Cicatrização de feridas e regeneração óssea em cavidades pós-extração com e sem fibrina rica em plaquetas. **Anais de cirurgia maxilofacial**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 28, 2018.

STOPA, Z. et al. Evaluation of the safety and clinical efficacy of allogeneic bone grafts in the reconstruction of the maxilla and mandible. **Transplantation proceedings**, New York, v. 50, n. 7, p. 2199-2201, set. 2018.

STRAUMANN. **Sistema de regeneração**. Straumann® BoneCeramic. Disponível em <http://www.straumann.com.br/>. Acesso em 20/1/2019.

STRAUSS, F. J.; STÄHLI, A.; GRUBER, R. The use of platelet-rich fibrin to enhance the outcomes of implant therapy: A systematic review. **Clinical oral implants research**, Copenhagen, v. 29, p. 6-19, out. 2018.

STRAUSS, F.-J. et al. Effect of platelet-rich fibrin on cell proliferation, migration, differentiation, inflammation, and osteoclastogenesis: a systematic review of in vitro studies. **Clinical Oral Investigations**, Berlin, v. 24, n. 2, p. 569-584, fev. 2020.

SUMIDA, R. et al. Platelet-rich fibrin increases the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand ratio in osteoblasts. **Experimental and therapeutic medicine**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 358-365, jul. 2019.

SUN, X.-L. et al. Flapless immediate implant placement into fresh molar extraction socket using platelet-rich fibrin: A case report. **World Journal of Clinical Cases**, Pleasanton, v. 7, n. 19, p. 3153, 2019.

TABRIZI, R. et al. Does platelet-rich fibrin increase the stability of implants in the posterior of the maxilla? A split-mouth randomized clinical trial. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, [S. l.], v. 47, n. 5, p. 672-675, 2018.

TALAAT, W. M. et al. Autologous bone marrow concentrates and concentrated growth factors accelerate bone regeneration after enucleation of mandibular pathologic lesions. **Journal of Craniofacial Surgery**, [S. l.], v. 29, n. 4, p. 992-997, 2018.

TANG, D. et al. Biofabrication of bone tissue: approaches, challenges and translation for bone regeneration. **Biomaterials**, Moscow, v. 83, p. 363-382, mar. 2016.

TAYŞI, M. et al. Effects of single-and double-layered resorbable membranes and platelet-rich fibrin on bone healing. **Clinical oral investigations**, [S. l.], v. 22, n. 4, p. 1689-1695, maio 2018.

TEMMERMAN, A. et al. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. **Journal of clinical periodontology**, Leuven, v. 43, n. 11, p. 990-999, nov. 2016.

THANASRISUEBWONG, P. et al. Influence of Fractionation Methods on Physical and Biological Properties of Injectable Platelet-Rich Fibrin: An Exploratory Study. **International journal of molecular sciences**, Novara, v. 20, n. 7, p. 1657, 2019.

TORKZABAN, P. et al. Efficacy of Application of Platelet-Rich Fibrin for Improvement of Implant Stability: A Clinical Trial. **Journal of long-term effects of medical implants**, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 259-266, 2018.

TRAJKOVSKI, B. et al. Hydrophilicity, Viscoelastic and Physicochemical Properties Variations in Dental Bone Grafting Substitutes. **Materials**, Basel, v. 11, n. 2, p. 215, jan. 2018.



TSUJINO, T. et al. Adesão de plaquetas em placas de titânio comercialmente puras em Vitro II. Visualização de imunofluorescência de PDGF-B, TGFβ1 e PPARγ liberados a partir de plaquetas aderentes ativadas. **Revista de Odontologia**, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 109, 2019.

TSUKIOKA, T. et al. An on-site preparable, novel bone-grafting complex consisting of human platelet-rich fibrin and porous particles made of a recombinant collagen-like protein. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, Hoboken, v. 107, n. 5, p. 1420-1430, 2019.

USTAOĞLU, G.; AYDIN, Z. U.; ÖZELÇI, F. Comparison of GTR, T-PRF and open-flap debridement in the treatment of intrabony defects with endo-perio lesions: a randomized controlled trial. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. e117, 2020.

UZEDA, M. J. et al. Randomized clinical trial for the biological evaluation of two nanostructured biphasic calcium phosphate biomaterials as a bone substitute. **Clinical Implant Dentistry and Related Research**, [S. l.], v. 19, n. 5, p. 802-811, out. 2017.

VAZ, G. J. O. **Propriedades de biocerâmicas porosas de fosfato de cálcio obtidas com matérias-primas de origem orgânica e sintética**. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2007.

VERBOKET, R. D. et al. Alterações na composição de fibrina rica em plaquetas após trauma e intervenção cirúrgica. **Plaquetas**, [S. l.], p. 1-11, 2020.

WANG, X. et al. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. **Platelets**, [S. l.], v. 29, n. 1, p. 48-55, 2018.

WANG, Z. et al. Preparation and effect of lyophilized platelet-rich fibrin on the osteogenic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in vitro and in vivo. **Heliyon**, [S. l.], v. 5, n. 10, p. e02739, 2019.

WANIKAR, I.; RATHOD, S.; KOLTE, A. P. Clinico-radiographic evaluation of 1% alendronate gel as an adjunct and smart blood derivative platelet rich fibrin in grade II furcation defects. **Journal of periodontology**, Indianapolis, v. 90, n. 1, p. 52-60, 2019.

WITEK, L. et al. The effect of platelet-rich fibrin exudate addition to porous poly (lactic-co-glycolic acid) scaffold in bone healing: An in vivo study. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, Hoboken, ago. 2019.

XIE, H. et al. Bone regeneration effect of injectable-platelet rich fibrin (I-PRF) in lateral sinus lift: a pilot study. **Shanghai journal of stomatology**, Shangai, v. 28, n. 1, p. 71-75, 2019.

YOU, J.-S. et al. Effects of Platelet-Derived Material (Platelet-Rich Fibrin) on Bone Regeneration. **Implant dentistry**, [S. l.], v. 28, n. 3, p. 244-255, 2019.

YU, P.; YANG, X.; QI, Z. The sole and combined effect of simvastatin and platelet rich fibrin as a filling material in induced bone defect in tibia of albino rats. **Bone**, [S. l.], v. 120, p. 533-533, 2019.

ZAHID, T. M.; NADERSHAH, M. Effect of Advanced Platelet-rich Fibrin on Wound Healing after Third Molar Extraction: A Split-mouth Randomized Double-blind Study. **The journal of contemporary dental practice**, [S. l.], v. 20, n. 10, p. 1164, 2019.

ZAKY, S. H. et al. Effect of the Periapical “Inflammatory Plug” on Dental Pulp Regeneration: A Histologic In Vivo Study. **Journal of Endodontics**, [S. l.], v. 46, n. 1, p. 51-56, 2020.

ZEESHAN, S. et al. Macrophages, Foreign Body Giant Cells and Their Response to Implantable Biomaterials. **Materials**, Basel, v. 8, n. 9, p. 5671-5701, set. 2015.

ZERBO, I. R. et al. Histologia da regeneração óssea alveolar humana com fosfato tricálcico poroso: relato de dois casos. **Pesquisa clínica de implantes orais**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 379-384, 2001.

ZHANG, Y. et al. Clinical effect of platelet-rich fibrin on the preservation of the alveolar ridge following tooth extraction. **Experimental and therapeutic medicine**, [S. l.], v. 15, n. 3, p. 2277-2286, mar. 2018.

ZHANG, Z. et al. Effect of autogenous growth factors released from platelet concentrates on the osteogenic differentiation of periodontal ligament fibroblasts: a comparative study. **PeerJ**, [S. l.], v. 7, p. e7984, out. 2019.

ZHOU, J. et al. Bone regeneration around immediate placed implant of molar teeth with autologous platelet-rich fibrin: Two case reports. **Medicine**, [S. l.], v. 97, n. 44, 2018.

ZHOU, S. et al. Efficacy of adjunctive bioactive materials in the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. **BioMed research international**, [S. l.], v. 2018, 2018.

ZHOU, T. et al. Effect of choukroun platelet-rich fibrin combined with autologous micro-morselized bone on the repair of mandibular defects in rabbits. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 76, n. 1, p. 221-228, 2018.

ZUMARÁN, C. C. et al. The 3 r’s for platelet-rich fibrin: a “super” tri-dimensional biomaterial for contemporary naturally-guided oro-maxillo-facial soft and hard tissue repair, reconstruction and regeneration. **Materials**, Basel, v. 11, n. 8, p. 1293, 2018.

## APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)



UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ

Você está sendo convidado(a) pelo pesquisador Prof. Dr. Igor Iuco Castro da Silva como participante voluntário(a) da pesquisa intitulada “**REGENERAÇÃO ÓSSEA GUIADA EM ALVÉOLOS DENTÁRIOS HUMANOS COM ENXERTO IMEDIATO PÓS-EXODONTIA DE FIBRINA AUTÓLOGA OU FOSFATO DE CÁLCIO BIFÁSICO**”. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

### **Dados sobre a pesquisa:**

**Objetivos:** O objetivo geral deste trabalho é avaliar se a utilização de um biomaterial autólogo (fibrina do sangue) promove padrão de regeneração óssea igual ou superior a um biomaterial aloplástico (sintético) comercial a base de fosfato de cálcio bifásico enxertado após extrações dentárias na região posterior de mandíbula.

**Justificativa de estudo:** Analisar a utilização da fibrina como protocolo para reabilitações clínicas, pelo seu benefício de manutenção tecidual e custo baixo.

**Descrição do procedimento:** O paciente passará por dois momentos de realização de exame por imagem (radiografia e tomografia), prévios a cada momento cirúrgico (cirurgia 1: extração dentária e enxerto imediato e cirurgia 2: biópsia óssea para implante), para fins de planejamento do caso. Haverá duas coletas de sangue, necessárias para obtenção da fibrina autóloga para enxerto no próprio paciente doador: a primeira coleta realizada minutos antes da cirurgia e a segunda, logo após a extração dentária. A coleta total de sangue será mínima (92mL) e rápida, feita por equipe habilitada (cirurgião-dentista implantodontista e técnica de enfermagem) e não provocará dano físico ao paciente. Durante os dois momentos cirúrgicos, o paciente estará acordado e consciente, sendo usada anestesia local na região intraoral.

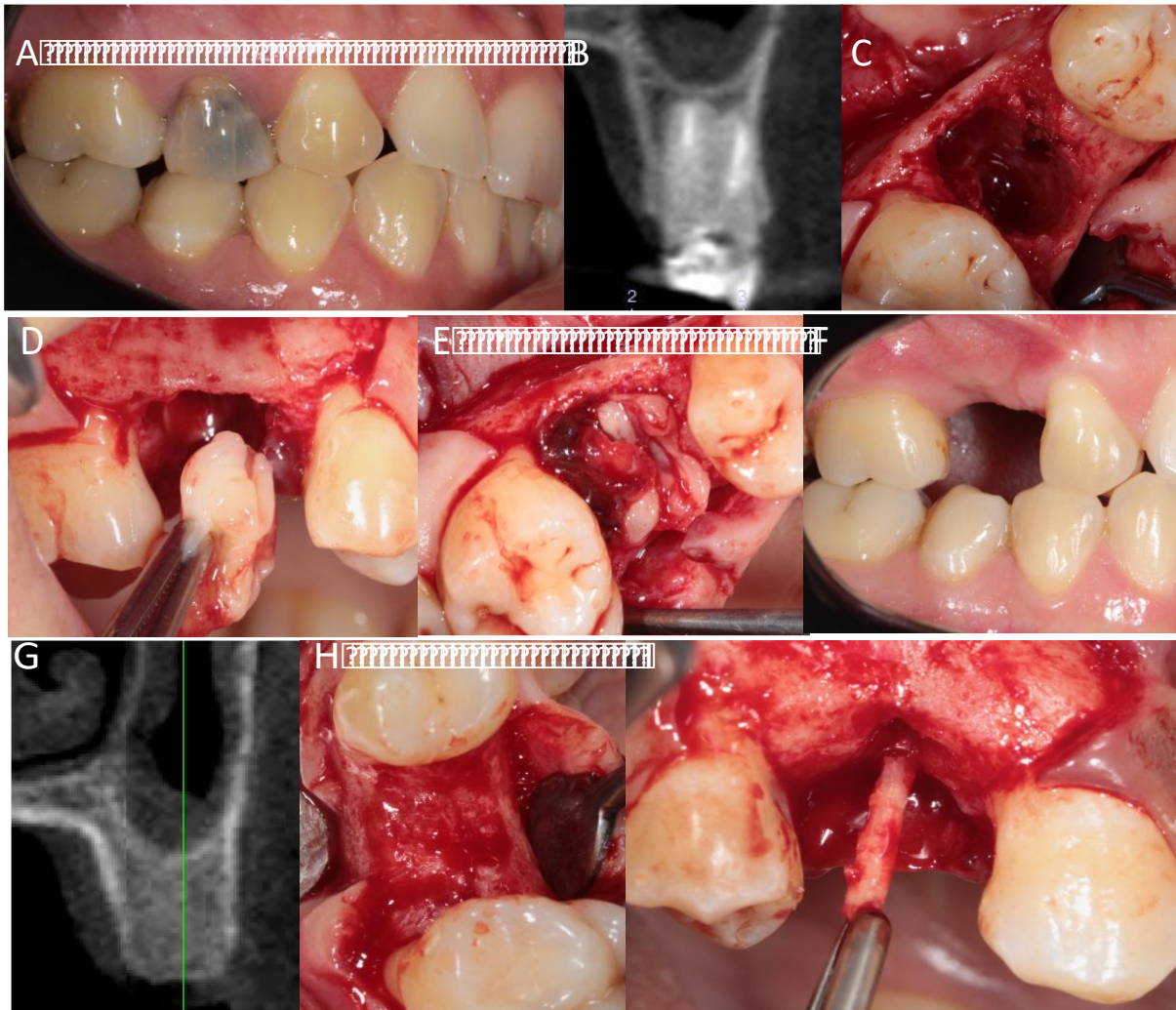
**Riscos e benefícios:** Esta pesquisa apresenta riscos mínimos, pois sintomas de dor ou desconforto podem estar presentes durante a coleta de sangue por venopunção ou após cada momento cirúrgico. Para minimização de sinais e sintomas, a curto prazo serão prescritos antiinflamatórios e analgésicos e a longo prazo será acompanhada a evolução clínica e radiográfica/tomográfica do paciente. O (a) participante ciente da possibilidade de não obtermos um resultado satisfatório na reconstrução tecidual proposta, mas, que não ocasionará nenhum risco maior a sua saúde geral. Como benefícios diretos, este estudo contribuirá para determinar se a fibrina autóloga apresenta potencial regenerativo para reconstruções ósseas em seres humanos.

### **Considerações éticas:**

É compromisso do pesquisador utilizar os dados e/ou material coletado somente para esta pesquisa. Não será realizado nenhum pagamento por participação nesta pesquisa. A qualquer momento, o(a) participante poderá se recusar a continuar participando da pesquisa e, também poderá retirar o seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo. Todas as informações conseguidas através da sua participação não permitirão a identificação da sua pessoa, exceto aos responsáveis pela pesquisa, e a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto. O(A) participante da pesquisa manifesta por sua expressa vontade a cessão dos direitos sobre a ficha clínica de paciente, os

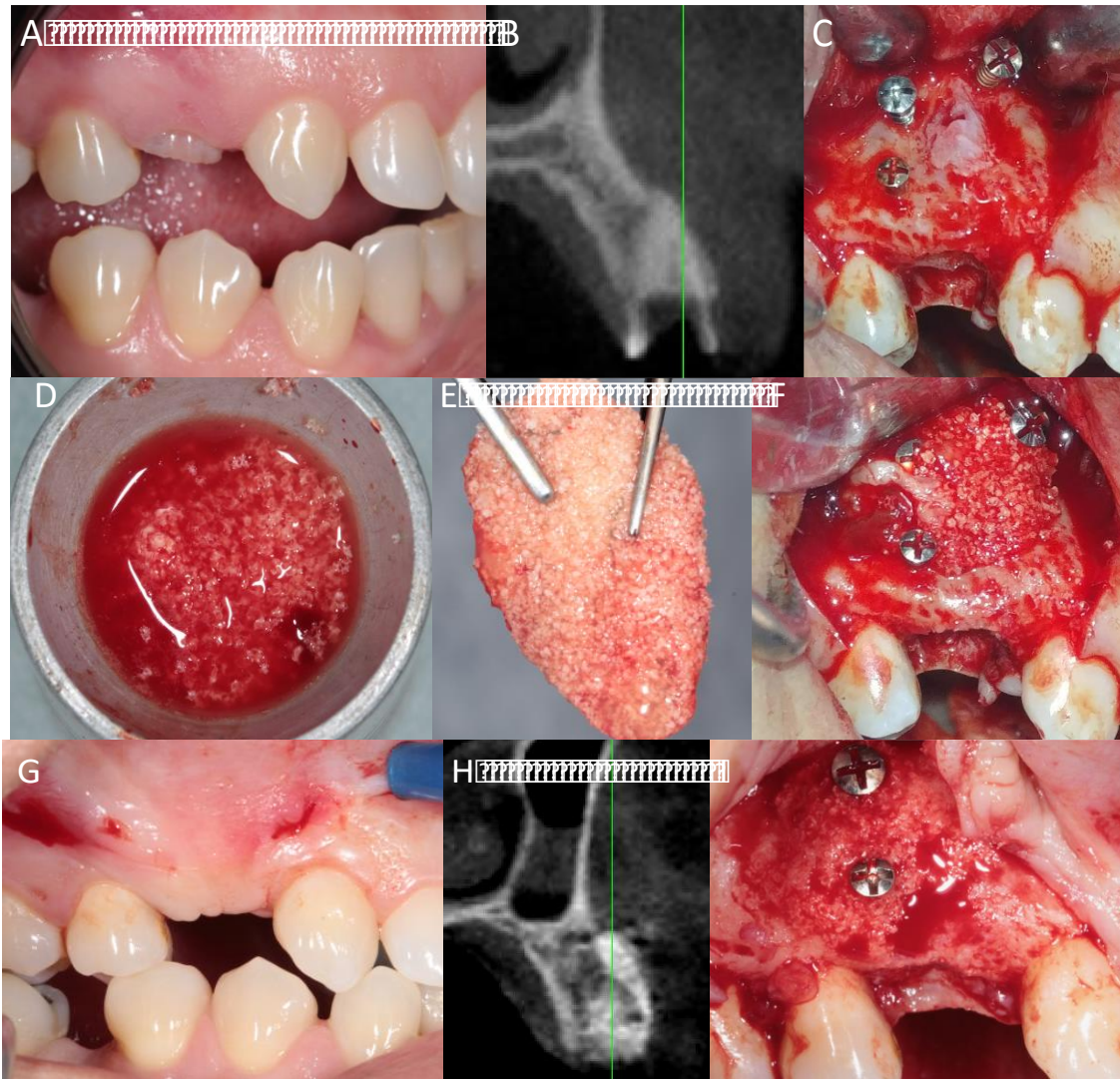


**APÊNDICE B – Sequência clínica, tomográfica e cirúrgica do grupo 1 (Fibrina)**



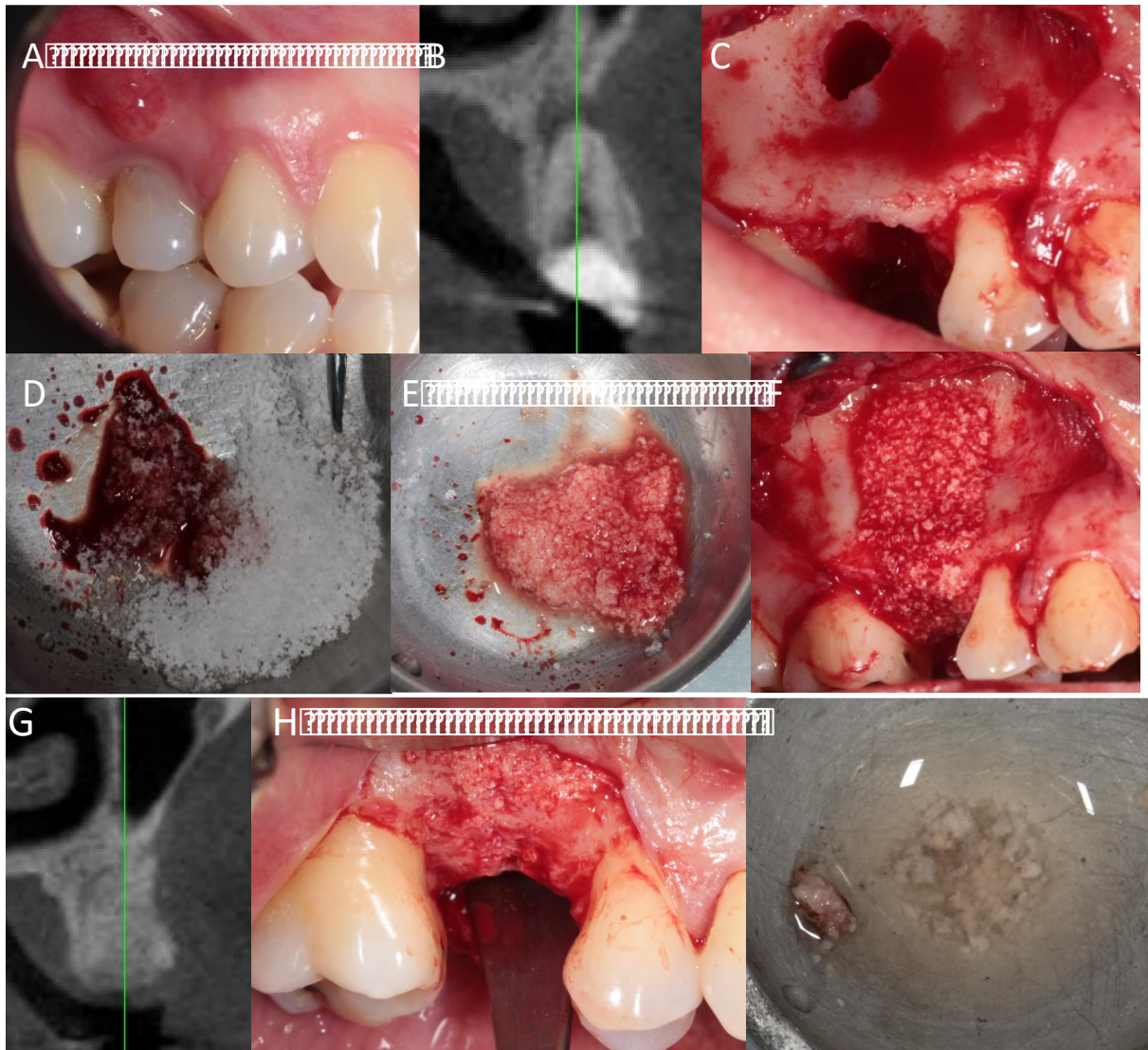
Fonte: próprio autor. Legenda: (A) Elemento para remoção (B) Tomografia (C) Alvéolo dentário, (D) Inserção de fibrina (E) Fibrina no alvéolo (F) Região após 8 meses, (G) Tomografia após 8 meses (H) Alvéolo reparado (I) Coleta óssea

**APÊNDICE C – Sequência clínica, tomográfica e cirúrgica do grupo 2  
(Fibrina associada a Fosfato de Cálcio Bifásico)**



**Fonte:** próprio autor. **Legenda:** (A) Elemento para remoção; (B) Tomografia (C) Preparo do leito cirúrgico (D) Preparo do biomaterial; (E) Stick Bone (F) Stick Bone no leito cirúrgico (G) Região após 8 meses; (H) Tomografia após 8 meses (I) Alvéolo após 8 meses, observa-se presença de biomaterial ainda.

**APÊNDICE D – Sequência clínica, tomográfica e cirúrgica do grupo controle  
(Fosfato de Cálcio Bifásico)**



**Fonte:** próprio autor. **Legenda:** (A) Elemento com lesão para remoção; (B) Tomografia (C) Fenestração por lesão, (D) Biomaterial para manipulação (E) Biomaterial manipulado (F) Biomaterial inserido (G) Tomografia após enxerto (H) Alvéolo após 8 meses, observa-se presença de biomaterial ainda (I) Biomaterial coletado.

**APÊNDICE E - Segmentação de imagem para análise histomorfométrica.**

**Fonte: próprio autor. Legenda:** Fotomicrografia com aumento de 800x, com marcação dos pontos que determinam os achados biológicos: **Amarelo – Osso neoformado; Azul escuro – Tecido conjuntivo; Roxo – Biomaterial; Verde – Outras estruturas.** Barra de escala: 50  $\mu\text{m}$ .



**APÊNDICE F - Distribuição de média percentual (desvio padrão)  
de cada parâmetro avaliado.**

Distribuição de média percentual (desvio padrão) de cada parâmetro avaliado						
Grupo	Grupo 1		Grupo 2		Grupo controle	
	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio
<b>ON:</b> Osso neoformado	68,83	4,95	35,69	7,86	16,28	13,90
<b>TC:</b> Tecido Conjuntivo	13,95	3,48	32,67	13,69	61,56	11,85
<b>BM:</b> Biomaterial	0,00	0,00	15,75	11,63	8,43	3,10
<b>O:</b> Outras estruturas	17,21	5,53	15,88	7,06	13,73	4,78

**Fonte: próprio autor. Legenda:** osso neoformado (ON), tecido conjuntivo (TC), biomaterial (BM), outros (O).

## APÊNDICE G - Testes estatísticos ANOVA e TUKEY

ANOVA					
<b>Table Analyzed</b>		<b>Osso neoformado</b>			
Data sets analyzed	A : G1	B : G2	C : Controle		
<b>ANOVA summary</b>					
F	36,63				
P value	<0,0001				
P value summary	****				
Significant diff. among means (P < 0.05)?	Yes				
R square	0,9015				
<b>Brown-Forsythe test</b>					
F (DFn, DFd)	0,5093 (2, 8)				
P value	0,6192				
P value summary	ns				
Are SDs significantly different (P < 0.05)?	No				
<b>ANOVA table</b>	<b>SS</b>	<b>DF</b>	<b>MS</b>	<b>F (DFn, DFd)</b>	<b>P value</b>
Treatment (between columns)	5569	2	2784	F (2, 8) = 36,63	P<0,0001
Residual (within columns)	608,2	8	76,02		
Total	6177	10			
<b>Data summary</b>					
Number of treatments (columns)	3				
Number of values (total)	11				

<b>Table Analyzed</b>		<b>Tecido conjuntivo</b>			
Data sets analyzed	A : G1	B : G2	C : Controle		
<b>ANOVA summary</b>					
F	24,14				
P value	0,0004				
P value summary	***				
Significant diff. among means (P < 0.05)?	Yes				
R square	0,8578				
<b>Brown-Forsythe test</b>					
F (DFn, DFd)	0,6167 (2, 8)				
P value	0,5635				
P value summary	ns				
Are SDs significantly different (P < 0.05)?	No				
<b>ANOVA table</b>	<b>SS</b>	<b>DF</b>	<b>MS</b>	<b>F (DFn, DFd)</b>	<b>P value</b>
Treatment (between columns)	4252	2	2126	F (2, 8) = 24,14	P=0,0004
Residual (within columns)	704,5	8	88,07		
Total	4956	10			
<b>Data summary</b>					
Number of treatments (columns)	3				
Number of values (total)	11				

ANOVA					
Table Analyzed		Material			
Data sets analyzed	A : G1	B : G2	C : Controle		
<b>ANOVA summary</b>					
F	6,617				
P value	0,0201				
P value summary	*				
Significant diff. among means (P < 0.05)?	Yes				
R square	0,6233				
<b>Brown-Forsythe test</b>					
F (DFn, DFd)	4,411 (2, 8)				
P value	0,0512				
P value summary	ns				
Are SDs significantly different (P < 0.05)?	No				
<b>ANOVA table</b>	<b>SS</b>	<b>DF</b>	<b>MS</b>	<b>F (DFn, DFd)</b>	<b>P value</b>
Treatment (between columns)	479,2	2	239,6	F (2, 8) = 6,617	P=0,0201
Residual (within columns)	289,6	8	36,2		
Total	768,8	10			
<b>Data summary</b>					
Number of treatments (columns)	3				
Number of values (total)	11				

Table Analyzed		Outros			
Data sets analyzed	A : G1	B : G2	C : Controle		
<b>ANOVA summary</b>					
F	0,3398				
P value	0,7217				
P value summary	ns				
Significant diff. among means (P < 0.05)?	No				
R square	0,0783				
<b>Brown-Forsythe test</b>					
F (DFn, DFd)	0,06722 (2, 8)				
P value	0,9355				
P value summary	ns				
Are SDs significantly different (P < 0.05)?	No				
<b>ANOVA table</b>	<b>SS</b>	<b>DF</b>	<b>MS</b>	<b>F (DFn, DFd)</b>	<b>P value</b>
Treatment (between columns)	22,76	2	11,38	F (2, 8) = 0,339	P=0,7217
Residual (within columns)	267,9	8	33,49		
Total	290,7	10			
<b>Data summary</b>					
Number of treatments (columns)	3				
Number of values (total)	11				

<b>Multiple Comparisons (Tukey)</b>
-------------------------------------

Table Analyzed		Osso neo formado							
Number of families		1							
Number of comparisons per family		3							
Alpha		0,05							
Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	95,00% CI of diff.	Significant?	Summary	Adjusted P Value				
G1 vs. G2	33,15	14,96 to 51,35	Yes	**	0,0021 A-B				
G1 vs. Controle	52,53	34,34 to 70,72	Yes	***	<0,0001 A-C				
G2 vs. Controle	19,38	-0,9657 to 39,72	No	ns	0,061 B-C				
Test details	Mean 1	Mean 2	Mean Diff.	SE of diff.	n1	n2	q	DF	
G1 vs. G2	68,82	35,67	33,15	6,368	5	3	3	7,363	8
G1 vs. Controle	68,82	16,29	52,53	6,368	5	3	3	11,67	8
G2 vs. Controle	35,67	16,29	19,38	7,119	3	3	3	3,849	8

Table Analyzed		Tecido Conjuntivo							
Number of families		1							
Number of comparisons per family		3							
Alpha		0,05							
Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	95,00% CI of diff.	Significant?	Summary	Adjusted P Value				
G1 vs. G2	-18,72	-38,31 to 0,8604	No	ns	0,0601 A-B				
G1 vs. Controle	-47,61	-67,19 to -28,03	Yes	***	0,0003 A-C				
G2 vs. Controle	-28,89	-50,78 to -6,992	Yes	*	0,0135 B-C				
Test details	Mean 1	Mean 2	Mean Diff.	SE of diff.	n1	n2	q	DF	
G1 vs. G2	13,95	32,68	-18,72	6,853	5	3	3	3,863	8
G1 vs. Controle	13,95	61,56	-47,61	6,853	5	3	3	9,824	8
G2 vs. Controle	32,68	61,56	-28,89	7,662	3	3	3	5,332	8

<b>Multiple Comparisons (Tukey)</b>
-------------------------------------

Table Analyzed		Material							
Number of families		1							
Number of comparisons per family		3							
Alpha		0,05							
Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	95,00% CI of diff.	Significant?	Summary	Adjusted P Value				
G1 vs. G2	-15,75	-28,31 to -3,197	Yes	*	0,0174 A-B				
G1 vs. Controle	-8,427	-20,98 to 4,129	No	ns	0,1956 A-C				
G2 vs. Controle	7,327	-6,712 to 21,36	No	ns	0,3446 B-C				
Test details	Mean 1	Mean 2	Mean Diff.	SE of diff.	n1	n2	q	DF	
G1 vs. G2	0	15,75	-15,75	4,394	5	3	3	5,07	8
G1 vs. Controle	0	8,427	-8,427	4,394	5	3	3	2,712	8
G2 vs. Controle	15,75	8,427	7,327	4,913	3	3	3	2,109	8

Table Analyzed		Outros							
Number of families		1							
Number of comparisons per family		3							
Alpha		0,05							
Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff.	95,00% CI of diff.	Significant?	Summary	Adjusted P Value				
G1 vs. G2	1,334	-10,74 to 13,41	No	ns	0,9469 A-B				
G1 vs. Controle	3,484	-8,593 to 15,56	No	ns	0,6994 A-C				
G2 vs. Controle	2,15	-11,35 to 15,65	No	ns	0,8936 B-C				
Test details	Mean 1	Mean 2	Mean Diff.	SE of diff.	n1	n2	q	DF	
G1 vs. G2	17,21	15,88	1,334	4,226	5	3	3	0,4464	8
G1 vs. Controle	17,21	13,73	3,484	4,226	5	3	3	1,166	8
G2 vs. Controle	15,88	13,73	2,15	4,725	3	3	3	0,6435	8

**APÊNDICE H – Teste de Jarque-Bera (JB)**

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>Controle</b>
<b>Jarque- Bera (JB)</b>	<b>0,6931</b>	<b>0,6329</b>	<b>0,8803</b>
<b>p(normal)</b>	<b>0,7071</b>	<b>0,7287</b>	<b>0,6439</b>
<b>p(Monte Carlo)</b>	<b>0,1437</b>	<b>0,1973</b>	<b>0,0365</b>

## ANEXO A – Diretrizes para autores

**PERIÓDICO: ACTA ODONTOLOGICA LATINOAMERICANA**

**CLASSIFICAÇÃO DO NOVO QUALIS: A4**

**SITE: <http://actaodontologicalat.com/instructions-for-authors/>**

Modified according to the recommendations of the Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Please e-mail your manuscript, tables and figures to [editor@actaodontologicalat.com](mailto:editor@actaodontologicalat.com). Authors are advised to keep a copy for their files.

Authors are responsible for all statements made in their papers. The manuscript shall be sent together with the “Author Agreement”, with the e-signatures of all the authors.

In view of the considerations expressed in our Editorial Policy, papers will be published in English. In addition to the scientific review, AOL will conduct a technical review and a language review.

To facilitate the work of the authors, AOL offers a manuscript translation service from Spanish or Portuguese.

Current fees can be consulted at the time of submission. AOL may correct the language in papers submitted in English, and authors will be billed according to how much correcting the manuscripts require. The translation/correction service will only be performed if the paper has been accepted for publication, after scientific review.

Manuscripts should be double spaced and organized as follows: running head – no more than 40 letters; full title in English; authors separated by commas including the full name used for indexing and the rest with initials; affiliation(s) in English, indicating each author’s affiliation by means of a superscript; 150-300 word abstract; keywords (no more than six, which must be listed in PubMed’s MeSH); title in Spanish or Portuguese, abstract in Spanish or Portuguese and keywords in Spanish or Portuguese.

The text should include the following headings: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments, Contact Information (name, mailing address and e-mail address of the corresponding author), references and legends for figures.

References should be indicated in the manuscript with superscripts and numbered consecutively according to the order in which they appear in the text. Format and punctuation should match the following example:

1. Ghiabi M, Gallagher GT, Wong DT. Eosinophils, tissue eosinophilia and eosinophil-derived transforming growth factor alpha in hamster oral carcinogenesis. *Cancer Res* 1992; 52:389-393.

Journal names should be abbreviated as in MEDLINE/PubMed. If abstracts are cited, [Abstract] should be added after the title.

Book citations should include, in this order: author(s) of the book and chapter, book title and the chapter title, where applicable, city and country, publisher, year of publication, pages.

Photographs should be sent in separate files, without their legends, in \*.tiff, \*.jpg or \*.epf format, resolution 300dpi, size 100%, and numbered consecutively according to their appearance in the text. Diagrams, graphs and tables should have proportions that render them legible, in the width of one or two columns of the printed journal (7.5 or 16.5 cm), and be designed on Excel or Power Point. Photographs, diagrams and graphs should be indicated as Fig. (figures) and numbered with consecutive Arabic numerals according to their order of appearance in the text. Tables should be numbered with a separate series of Arabic numerals, have a title, and any abbreviations should be explained in a footnote. Legends for figures should be included at the end of the manuscript.

---

**Publication Fees for each full paper:**

- First or last author, SAIO active member: US\$ 100.-
- First or last author, SAIO adherent member: US\$ 200.-
- First or last author, IADR foreign member: US\$ 250.-
- Not SAIO or IADR members: US\$ 300.-

**CHECKLIST:**

*Authors shall review the following checklist before submitting their paper*

**1. Manuscript**

Manuscript must be double-spaced and sent in word format (.doc, not .docx).

**2. Order**

**2.a.** Short title for headings (not more than 40 letters).

**2.b.** Full title in English (omit if translation has been requested).

**2.c.** Authors, separated by commas. Indicate first given name, initials of other given names, and family name (list family name as indexed in PubMed. If two family names are indexed, they should be connected with a hyphen).

**2.d.** Affiliations should be in Portuguese for Brazilian institutions, in Spanish for other Latin American institutions and in English for all other institutions. If there is more than one workplace, indicate which one each author belongs to with superscript numbers. Do not include authors' degrees or academic positions.

**2.e.** Abstract (summary in English), 150 – 300 words, without subheadings (omit if translation has been requested).

**2.f.** Key words in English (not more than six, which must be listed in MeSH in PubMed).

**2.g.** Title in Spanish or Portuguese.

**2.h.** Abstract in Spanish or Portuguese (150 – 300 words).

**2.i.** Key words in Spanish or Portuguese.

**3. The text must include the following subheadings, in the order provided:**

**3.a.** Introduction

**3.b.** Materials and methods

**3.c.** Results

**3.d.** Discussion

**3.e.** Acknowledgments (may include funding sources)

**3.f.** Correspondence (family name, given name, street address and e-mail address of the author to be contacted by the editor. This e-mail address must be the address of the person submitting the paper and with whom correspondence will be maintained during the evaluation and editing process).

**3.g.** References. (**maximum: 40 references**).

**3.h.** References must be indicated in the manuscript with superscript and numbered consecutively according to their order of appearance in the text.

*1- Ghiabi M, Gallagher GT, Wong DT. Eosinophils, tissue eosinophilia and eosinophil-derived transforming growth factor alpha in hamster oral carcinogenesis. Cancer Res 1992; 52:389-393*

*Only when there are more than 8 authors, mention the first 4 and add "et al."*

**4. List of references in the format provided in the following example:**

**4.a.** Journal names should be abbreviated as in MEDLINE/PubMed. For Argentine publications, see the following base: <http://binpar.caicyt.gov.ar/index.php/>

**4.b.** When citing published abstracts, add [Abstract] after the title.

**4.c.** When citing books, include: authors, book title, chapter title if relevant, city and name of publisher, year published and pages.

Example:

Newman MG,Takei HH, Klokkevold PR: Carranza's Clinical Periodontology. St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier,2006:193-208.

Chapter in a book: Carranza FA: Periodontal Response to External Forces. In: Newman MG,Takei HH, Klokkevold PR: Carranza's Clinical Periodontology. St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier,2006: 467-479.

**4.d.** To cite electronic publications, include the DOI (digital object identifier) or URL (uniform resource locator) Example: Carlson MW, Garlick JA, Solomon LW (2011). Chronic ulcerative stomatitis: evidence of autoimmune pathogenesis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod [URL: (Insert hyperlink)]

**4.e.** For any other material for which hyperlinks have not been provided, please see the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

**5.** Photographs, diagrams, graphs and tables (submit in separate files).

**5.a.** Photographs should be submitted in files separately from the text. Without legends, in \*.tiff or\*.jpg format, resolution 300dpi, size 100 %, and numbered consecutively according to their order of appearance in the text

**5.b.** Diagrams and graphs should be submitted in files separately from the manuscript, and their proportions should be such that they will be legible in the width of one or two columns of the printed journal (7.5 or 16.5 cm). They should be prepared using Excel or Power Point, and be submitted in .jpg format.

**5.c.** Photographs, diagrams and graphs should be indicated as Fig. (figures) and numbered in a single series of consecutive Arabic numbers according to their order of appearance in the text.

**5.d.** Legends for figures should be listed at the end of the manuscript text, after the references.

**5.e.** Tables should be numbered according to a series of Arabic numbers separate from that of the figures. They should be submitted in a single Word file, separately from the manuscript. They should have a title preceded by the number of the table (e.g. Table 1. ....). Any abbreviations or references (\*) should be explained at the foot of the table.

**5.f.** Once manuscripts are accepted, those submitted in Spanish or Portuguese will be translated into English, and those submitted in English will be reviewed for grammar and style. The authors must state that they agree to the fees for these services when they submit the paper.

### Authors' Agreement form

Acuerdo con los autores

Acuerdo de los autores con la Política Editorial de AOL y principios éticos de la investigación.

- Manuscript Title\*

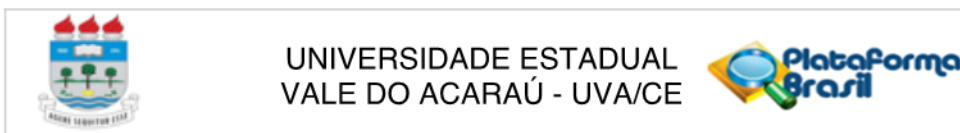
- All authors acknowledge that they have been informed of the submission of the manuscript to **Acta Odontologica Latinamericana** (AOL) and state that they qualify for authorship according to the criteria of the International Committee of Medical Journal Editors. ([http://www.icmje.org/ethical\\_1author.html](http://www.icmje.org/ethical_1author.html))



The authors also state that they meet the following requirements:

- 1- The manuscript has not been submitted simultaneously elsewhere for publication.
- 2- If the institution at which the work is conducted requires scientific approval of the project, the number and date of approval are included in Materials and Methods.
- 3- If the work uses data from humans or animals, the Ethics Committee to which the project was submitted and the approval code are included in Materials and Methods.
- 4- There is no conflict of interest due to personal or economic relationships which could influence the performance of the work or publication of results.
- 5- Acknowledgments mention the sources of funding that contributed to the work (scientific agencies, research councils, universities, schools, foundations, companies) and the types of contributions (grants, donations, prizes, awards, etc.).
- 6- Acknowledgments mention any contributing persons, groups of persons or institutions that should be thanked even though they do not qualify for authorship, specifying what type of contribution was made.

## ANEXO B – Parecer do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** REGENERAÇÃO ÓSSEA GUIADA EM ALVÉOLOS DENTÁRIOS HUMANOS COM ENXERTO IMEDIATO PÓS-EXODONTIA DE FIBRINA AUTÓLOGA OU FOSFATO DE CÁLCIO BIFÁSICO

**Pesquisador:** Igor Iuço Castro da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 91602218.0.0000.5053

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual Vale do Acaraú - UVA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.806.761

#### Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa intitulado "Regeneração óssea guiada em alvéolos dentários humanos com enxerto imediato pós-exodontia de fibrina autóloga ou fosfato de cálcio bifásico" está vinculado à dissertação a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará, Campus Sobral. Trata-se de estudo clínico, em que após exodontia de dentes póstero-inferiores (primeiro ou segundo pré-molares ou primeiro molar inferior), cada paciente receberá um tipo de tratamento por alvéolo: enxertia de membrana de fibrina autóloga: coletada do próprio paciente após as exodontias através de coleta de sangue por venopunção, ou de fosfato cálcio bifásico: BONECERAMIC (Fosfato de Cálcio Bifásico), material aloplástico vendido e distribuído pela empresa STRAUMAN. Haverá dois momentos cirúrgicos (cirurgia 1: enxerto e cirurgia 2: biópsia óssea para implante), esse último após o período de cicatrização cirúrgica do enxerto em 7 meses. Nesse momento, serão realizadas as biópsias ósseas nos sítios enxertados para avaliação histológica e histomorfométrica, e em paralelo os pacientes serão acompanhados durante sua reabilitação protética sequencial.

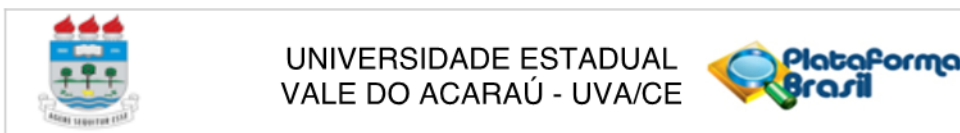
#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar se a utilização de um biomaterial autólogo (fibrina) promove padrão de regeneração óssea igual ou superior a um biomaterial aloplástico comercial à base de fosfato de cálcio bifásico em

**Endereço:** Av Comandante Maucécílio Rocha Ponte, 150  
**Bairro:** Derby **CEP:** 62.041-040  
**UF:** CE **Município:** SOBRAL  
**Telefone:** (88)3677-4255 **Fax:** (88)3677-4242 **E-mail:** uva\_comitedeetica@hotmail.com

## ANEXO B – Parecer do CEP



Continuação do Parecer: 2.806.761

alvéolos humanos frescos após exodontias na região posterior de mandíbula.

Objetivo Secundário:

1- Avaliar qualitativamente o tecido ósseo após o período de enxertia com os dois biomateriais propostos.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos informados pelo pesquisador:

Como riscos, mínimos sintomas de dor ou desconforto podem estar presentes durante a coleta de sangue por venopunção, etapa necessária para obtenção da fibrina autóloga para enxerto no próprio paciente doador. Como a coleta é mínima (92mL) e rápida para o procedimento, feita por equipe habilitada (cirurgiãodentista implantodontista e técnica de enfermagem), não incorrerá em qualquer dano anatomofuncional ao paciente. Durante os dois momentos cirúrgicos (cirurgia 1: enxerto e cirurgia 2: biópsia óssea para implante), o paciente estará acordado e consciente, sendo usada anestesia local na região intraoral. Após as cirurgias, serão prescritos antiinflamatórios e analgésicos, bem como acompanhada a evolução clínica do paciente.

Benefícios informados:

Como benefícios (direto para os pacientes envolvidos e indireto para a comunidade odontológica), este estudo contribuirá para determinar se a fibrina autóloga apresenta potencial regenerativo para reconstruções ósseas em seres humanos.

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante para a área da Ciências da Saúde.

### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos de apresentação obrigatória encontram-se apropriados.

### **Recomendações:**

Projeto pode ser aprovado pelo CEP. Apresentar relatório final da pesquisa a este CEP.

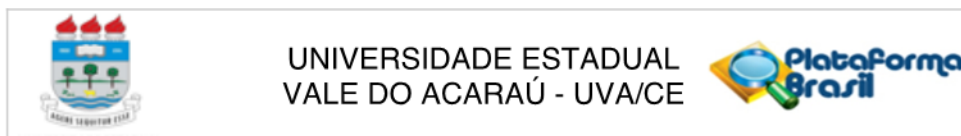
### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto de pesquisa sem conflitos éticos.

### **Considerações Finais a critério do CEP:**

O colegiado acatou o parecer da relatoria que considerou APROVADO o projeto de pesquisa. Após aprovação, a pesquisadora deverá realizar relatório parcial a cada ano e final ao término da pesquisa, para fins de registro na Plataforma Brasil.

**Endereço:** Av Comandante Maurocélvio Rocha Ponte, 150  
**Bairro:** Derby **CEP:** 62.041-040  
**UF:** CE **Município:** SOBRAL  
**Telefone:** (88)3677-4255 **Fax:** (88)3677-4242 **E-mail:** uva\_comitedeetica@hotmail.com



Continuação do Parecer: 2.806.761

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1154751.pdf	09/07/2018 22:28:39		Aceito
Outros	respostaoceopuva.pdf	09/07/2018 22:25:14	Igor luco Castro da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Tclecorrigido.pdf	09/07/2018 22:23:08	Igor luco Castro da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetocorrigido.pdf	09/07/2018 22:21:54	Igor luco Castro da Silva	Aceito
Outros	Declaracaotornarpublico.pdf	13/06/2018 10:49:05	Igor luco Castro da Silva	Aceito
Outros	Declaracaousoespecifico.pdf	13/06/2018 10:47:01	Igor luco Castro da Silva	Aceito
Outros	SolicitacaoavaliacaoCEPUVA.pdf	13/06/2018 10:45:30	Igor luco Castro da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaopesquisadorparticipante2.pdf	13/06/2018 10:43:45	Igor luco Castro da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaopesquisadorparticipante1.pdf	13/06/2018 10:43:08	Igor luco Castro da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaopesquisadorprincipal.pdf	13/06/2018 10:42:42	Igor luco Castro da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuenciainstitucional.pdf	13/06/2018 10:36:36	Igor luco Castro da Silva	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	13/06/2018 08:57:20	Igor luco Castro da Silva	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SOBRAL, 08 de Agosto de 2018

Assinado por:  
**Maria do Socorro Melo Carneiro**  
 (Coordenador)

**Endereço:** Av Comandante Maurocéllo Rocha Ponte, 150  
**Bairro:** Derby **CEP:** 62.041-040  
**UF:** CE **Município:** SOBRAL  
**Telefone:** (88)3677-4255 **Fax:** (88)3677-4242 **E-mail:** uva\_comitedeetica@hotmail.com

**ANEXO C – Parecer de conformidade da língua portuguesa da  
versão final para defesa da dissertação.**

**DECLARAÇÃO DE PORTUGUÊS**

Eu, **JÚLIO CÉSAR BEZERRA DA PONTE**, graduado em Letras /Português, declaro, para os devidos fins e efeitos legais ter realizado a análise e correção ortográfica da tese intitulada **“AVALIAÇÃO HISTOMORFOMÉTRICA DE ALVÉOLOS DENTÁRIOS HUMANOS PÓS-EXTRAÇÃO TRATADOS COM FIBRINA AUTÓLOGA, FOSFATO DE CÁLCIO BIFÁSICO OU SUA ASSOCIAÇÃO”**, de autoria de **JOSÉ SANDRO PONTE**, apresentada ao Programa de Pós – Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará, para defesa de MESTRADO.

Por ser verdade, firmo o presente.

Sobral, 10 de fevereiro de 2020.

*Julio Cesar Bezerra da Ponte*

**PROF. JÚLIO CÉSAR BEZERRA DA PONTE**

**LICENCIADO EM LETRAS – PORTUGUÊS**

**Rg 95031007208**

**CPF 758.903.303-06**

## **ANEXO D - Instruções para defesa de dissertação (regimento interno do PPGB)**

**Art. 42°.** A avaliação do exame de qualificação verificará os seguintes critérios:

I - Apresentação do tema, revisão ampla, atualizada e crítica da literatura e delimitação do problema; II - Argumentação quanto à justificativa denotando a relevância teórica e prática da proposta;

III - Redação clara e precisa dos objetivos e sua coerência com o problema da pesquisa;

IV - Coerência metodológica relativamente aos objetivos de pesquisa, e uso apropriado dos materiais e métodos, na organização e na análise de dados;

V - Uso da linguagem consoante a norma culta da língua e o estilo de redação científica;

VI - Habilidade de síntese, coerência e coesão lógica do texto (ligação entre capítulos/seções/frases/parágrafos);

VII - Viabilidade do cronograma do projeto tendo em vista o prazo de conclusão do curso de mestrado (24 meses).

**Art. 55°.** A Comissão Examinadora que julgará a dissertação será constituída de especialistas credenciados com título de doutor ou equivalente, aprovada pelo Colegiado do Programa e designada pelo Coordenador, sendo composta de no mínimo 3 (três) membros, sendo um externo ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia.

**Parágrafo único** - Poderão participar da Comissão Examinadora professores ativos e aposentados do Programa ou de outros Programas de Pós-Graduação afins, além de profissionais com titulação pertinente.

**Art. 56°.** O trabalho de dissertação deve seguir as normas da ABNT e as Normas Técnicas para Trabalhos Científicos da UFC, apresentando: introdução, objetivos, referencial teórico, metodologia, resultados e conclusão.

§ 1°. O trabalho de dissertação também poderá constar de um artigo em inglês, precedido de introdução, objetivos e referencial teórico em português e de acordo com as normas da ABNT e as Normas Técnicas para Trabalhos Científicos da UFC.

§ 2°. A apresentação oral da defesa de dissertação deverá ser realizada no idioma português e o aluno terá 45 minutos para apresentar seu trabalho em seção pública.

§ 3°. A avaliação da defesa de dissertação verificará os mesmos critérios constantes no **Art. 42°**, com exceção do item VII.

**Art. 57°.** A Comissão Examinadora indicará a aprovação ou não da dissertação baseando-se na avaliação do trabalho entregue e na sua apresentação pública, atribuindo ao candidato uma das seguintes menções: aprovado ou reprovado.

§ 1°. Foi considerado aprovado ou reprovado o aluno que receber esta menção pela maioria dos membros da comissão julgadora;

§ 2°. O aluno que recebeu a menção reprovado é cancelado de imediato do programa;

§ 3°. No caso de modificação sugerida na dissertação ou na tese, a ocorrência é registrada na ata de defesa e o aluno deve efetuar a modificação dentro do prazo máximo de 90 (noventa) dias para reapresentação do referido trabalho, através de parecer fundamentado.

§ 4°. Após a aprovação final o aluno entregará à Secretaria do Programa um exemplar da dissertação em meio digital (CD ROM), no formato word e pdf, que deverá estar de acordo com as normas vigentes para apresentação de dissertações.