

Comparação entre Enxerto Ósseo Alveolar com osso autógeno e osso autógeno associado a PRF/PRP em pacientes com Fissura Labiopalatina: revisão sistemática

Comparison Between Alveolar Bone Grafting With Autogenous Bone and Autogenous Bone Associated With PRF/PRP in Patients With Cleft Lip and Palate: A Systematic Review

Comparación entre el Injerto Óseo Alveolar con Hueso Autógeno y Hueso Autógeno Asociado a PRF/PRP en Pacientes con Fisura Labioalveolopalatina: Revisión Sistemática

RESUMO

Objetivo: comparar o enxerto ósseo alveolar (EOA) utilizando somente osso autógeno (OA) e EOA com OA associado a agregado plaquetário (PRF/PRP), em pacientes com fissura de labiopalatina (FLP) para avaliar a eficácia, da associação do biomaterial, na neoformação óssea. **Metodologia:** Esta revisão sistemática foi realizada nas bases de dados Pubmed, Embase e Web of Science. Uma classificação do potencial risco de viés foi utilizada para avaliar as pesquisas incluídas. **Pacientes, Participantes:** Pacientes com FLP. **Intervenções:** EOA com OA somente e associado à PRF/PRP. **Desfecho:** Mensuração da formação óssea após o EOA com e sem PRF/PRP. **Resultados:** Entre as 2240 literaturas recuperadas, foram incluídos 15 artigos, incluindo 380 pacientes com FLP que foram submetidos ao EOA (com OA somente e associado à PRF/PRP). Entre os estudos incluídos, 9 não apresentaram diferença estatística significativa. Apesar disso, o uso destes agregados plaquetários associados ao OA de regiões intrabuciais ou a biomateriais mostraram resultados equivalentes e podem ser usados para reconstrução de defeitos ósseos de fissuras labiopalatinas tanto unilaterais quanto bilaterais, tendo como vantagem o aumento do volume do material. **Conclusão:** O uso de PRF/PRP no EOA não apresentou diferenças estatisticamente significantes quando comparado aos grupos controle, mas o uso de PRF/PRP associados a OA oriundos de regiões intrabuciais ou biomateriais mostraram resultados semelhantes, podem ser usados para reconstrução de defeitos ósseos alveolares na FLP tanto unilaterais quanto bilaterais, tendo como vantagem o aumento do volume do material, podendo ser evitado o uso de OA da crista íliaca. **Palavras chaves:** Fibrina Rica em Plaquetas; Plasma Rico em Plaquetas; Enxerto de Osso Alveolar; Fissura labiopalatina.

ABSTRACT

Objective: to compare alveolar bone grafting (EOA) using only autogenous bone (OA) and EOA with OA associated with platelet aggregate (PRF/PRP) in patients with cleft lip and palate (CLP) to evaluate the efficacy of the biomaterial association in bone neoformation. **Methodology:** This systematic review was performed in the Pubmed, Embase and Web of Science databases. A classification of potential risk of bias was used to evaluate the included studies. Patients, Participants: Patients with CLP. Interventions: EOA with OA only and associated with PRF/PRP. Outcome: Measurement of bone formation after EOA with and without PRF/PRP. **Results:** Among the 2240 literature

Carlos Nicolau Feitosa de
Albuquerque Lima Babadopulos
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4106-1542>
Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais -
Universidade de São Paulo, Brasil

Isabela Toledo Teixeira da Silveira
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6256-2189>
Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade
de São Paulo, Brasil

Caroline de Paula Oliveira Gringo
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0369-2757>
Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais -
Universidade de São Paulo, Brasil
Email: caroline.paula.oliveira@usp.br

João Pedro Franchi Gomes
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3465-5762>
Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais -
Universidade de São Paulo, Brasil

Luciano Reis de Araújo Carvalho
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8485-6222>
Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade
de São Paulo, Brasil

Renato Yassutaka Faria Yaedú
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2576-7887>
Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais -
Universidade de São Paulo, Brasil

retrieved, 15 articles were included, including 380 patients with CLP who underwent EOA (with OA only and associated with PRF/PRP). Among the included studies, 9 did not show statistically significant differences. Despite this, the use of these platelet aggregates associated with OA from intraoral regions or biomaterials showed equivalent results and can be used for reconstruction of bone defects in both unilateral and bilateral cleft lip and palate, with the advantage of increasing the volume of the material. **Conclusion:** The use of PRF/PRP in EOA did not show statistically significant differences when compared to the control groups, but the use of PRF/PRP associated with OA from intraoral regions or biomaterials showed similar results. They can be used for reconstruction of alveolar bone defects in both unilateral and bilateral CLP, with the advantage of increasing the volume of the material, and the use of OA from the iliac crest can be avoided. **Keywords:** Platelet-Rich Fibrin; Platelet-Rich Plasma; Alveolar Bone Graft; Cleft Lip and Palate.

RESUMEN

Objetivo: comparar el injerto óseo alveolar (OAE) utilizando sólo hueso autógeno (OA) y OAE con OA asociado a agregado plaquetario (PRF/PRP), en pacientes con labio y paladar hendido (CLP) para evaluar la efectividad de la asociación de biomateriales en la formación de hueso nuevo. **Metodología:** Esta revisión sistemática se realizó en las bases de datos Pubmed, Embase y Web of Science. Se utilizó una calificación de riesgo potencial de sesgo para evaluar la investigación incluida. Pacientes, Participantes: Pacientes con CLP. Intervenciones: OAE con OA únicamente y asociada a PRF/PRP. Resultado: Medición de la formación ósea después de OAE con y sin PRF/PRP. **Resultados:** Entre las 2240 publicaciones recuperadas, se incluyeron 15 artículos, incluidos 380 pacientes con CLP sometidos a OAE (solo con OA y asociada con PRF/PRP). Entre los estudios incluidos, 9 no mostraron una diferencia estadísticamente significativa. A pesar de esto, el uso de estos agregados plaquetarios asociados a la OA en regiones intraorales o biomateriales mostró resultados equivalentes y pueden usarse para reconstruir defectos óseos en labio y paladar hendido tanto unilateral como bilateral, con la ventaja de aumentar el volumen del material. **Conclusión:** El uso de PRF/PRP en OAE no presentó diferencias estadísticamente significativas al compararse con los grupos control, pero el uso de PRF/PRP asociado a OA proveniente de regiones intraorales o biomateriales mostró resultados similares y puede ser utilizado para reconstrucción de hueso alveolar. defectos en CLP, tanto unilaterales como

bilaterales, con la ventaja de aumentar el volumen del material, y se puede evitar el uso de OA de cresta ilíaca. **Palabras clave:** Fibrina rica en plaquetas; Plasma rico en plaquetas; Injerto óseo alveolar; labio y paladar hendido.

INTRODUÇÃO

Um material adicional como a fibrina rica em plaquetas (PRF) ou plasma rico em plaquetas (PRP) pode melhorar a qualidade do enxerto ósseo alveolar (EOA). As ações biológicas da PRF são explicadas pela angiogênese, mitogênese, recolonização da ferida com aprisionamento de células tronco e pelos seus efeitos imunomoduladores e osteogênico. O EOA tanto da crista ilíaca anterior (CIA) quanto da sínfise mandibular (SM) são considerados como padrão ouro para o EOA, mas muitos estudos têm buscado outras opções de materiais de enxertia que possam diminuir o uso ou substituir o uso do AO.¹

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática dos ensaios clínicos de EOA em pacientes com FLP com OA da SM ou CIA ou biomateriais ou uma associação destes à PRF ou ao PRP para avaliar a eficácia do seu uso neste procedimento e embasar o uso do OA da SM em associação com um biomaterial e agregados plaquetários (PRF ou PRP) na reconstrução de defeitos alveolares em pacientes com FLP tanto unilaterais quanto bilaterais. Espera-se que os derivados de plaquetas associado ao OA da SM ou CIA ou biomateriais ou uma associação destes aumente o volume do material de enxertia na reconstrução do defeito ósseo de fissuras alveolares tanto unilaterais quanto bilaterais apresentando um melhor índice de sucesso quando comparado ao uso apenas do OA.

METODOLOGIA

PROTOCOLO E REGISTRO

Este estudo consiste em uma revisão sistemática baseada nos critérios PRISMA-2020.² Foi cadastrado no PROSPERO com o protocolo CRD42023450892. De acordo com o estabelecido pelo PRISMA para revisões sistemáticas e critérios PICO, a seguinte pergunta foi formulada: “O PRF e o PRP auxiliam na formação óssea do enxerto ósseo alveolar com osso autógeno em pacientes com fissura labiopalatina?”

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Ensaio clínico randomizado e estudos comparativos prospectivos de EOA secundário em pacientes com FLP que comparam enxerto ósseo alveo-

lar com e sem o uso do PRF e PRP foram utilizados para investigar para avaliar a eficácia do seu uso neste procedimento. Esta revisão sistemática inclui apenas as publicações em inglês, sem restrição de gênero ou horário de publicação. A sigla PICOS (População, Intervenção, Comparação, Resultados, Desenho do Estudo) foi usado para formular a questão deste estudo. Os critérios de inclusão são exibidos na Tabela 1. Entretanto, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: 1) pacientes sem FLP; 2) pacientes que apresentavam síndromes ou problemas médicos relevantes; 3) o EOA não foi indicado; 4) os resultados da avaliação do EOA não foram descritos ou os resultados da comparação não foram indicados; 5) estudos escritos não em inglês; 6) estudos de caso relatórios, séries de casos ou revisões (sistemáticas).

Tabela 1 - Acrônimo PICOS.

Elementos	Palavras chaves
P	Paciente com fissura labiopalatina
I	Enxerto ósseo alveolar com uso de PRF/PRP
C	Enxerto ósseo alveolar
O	Se o uso do PRF/PRP aumenta a formação óssea na área do enxerto
S	Ensaio clínico; estudo comparativo

Fonte: Informação e Estratégia de Busca

Pesquisas eletrônicas no MEDLINE (PubMed), Web of Science e EMBASE foram conduzidos de forma independente por dois autores. A literatura cinzenta não foi incluída neste estudo. Uma busca manual foi adicionalmente realizada através da digitalização da lista de referências de estudos elegíveis. A última pesquisa foi realizada em 27 de julho de 2023. Uma estratégia de pesquisa foi formulada e revisada. Foram utilizados os seguintes termos de busca: "Alveolar bone graft", "cleft lip palate", "PRP", "PRF" além do acréscimo de seus termos secundários, construída com operadores booleanos (AND / OR). As estratégias de pesquisa detalhadas são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2 - Estratégia de busca detalhada.

Base de dados	Estratégia de busca com termos em inglês
PubMed	("maxillary" OR "alveolar" OR "bone graft" OR "alveolar bone grafting") AND ("cleft reconstruction" OR "cleft defect" OR "premaxillary cleft" OR "cleft palate" OR "cleft lip") AND ("plasma, platelet-rich" OR "platelet rich plasma", "platelet-rich plasma" OR "fibrin, platelet-rich" OR "platelet rich fibrin" OR "Leuk L-PRF" OR "leukocyte and platelet rich fibrin" OR "platelet-rich fibrin")

Embase	('maxillary' OR 'alveolar' OR 'bone graft' OR 'alveolar bone grafting') AND ('cleft reconstruction' OR 'cleft defect' OR 'cleft palate' OR 'cleft lip') AND ('plasma, platelet-rich' OR 'platelet rich plasma' OR 'platelet-rich plasma' OR 'fibrin, platelet-rich' OR 'platelet rich fibrin' OR 'Leuk L-PRF' OR 'leukocyte and platelet rich fibrin' OR 'platelet-rich fibrin')
Web of science	((TI=((("maxillary" OR "alveolar" OR "bone graft" OR "alveolar bone grafting")) AND TI=((("cleft reconstruction" OR "cleft defect" OR "premaxillary cleft" OR "cleft palate" OR "cleft lip")) AND TI=((("plasma, platelet-rich" OR "platelet rich plasma", "platelet-rich plasma" OR "fibrin, platelet-rich" OR "platelet rich fibrin" OR "Leuk L-PRF" OR "leukocyte and platelet rich fibrin" OR "platelet-rich fibrin"))

SELEÇÃO DE ESTUDOS

Dois autores completaram independentemente a triagem da literatura trabalhando usando o software EndNote (Thomson Reuters, Toronto, ON, Canada). Após a determinação dos estudos incluídos na revisão sistemática, os revisores treinados coletaram e tabularam todos os dados utilizando Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA). Os resultados que foram importados no software EndNote (Thomson Reuters, Toronto, ON, Canada) e, após a remoção das duplicatas, os títulos e resumos foram avaliados pelos dois revisores independentes. No caso de divergência, um terceiro revisor experiente foi consultado. Após a seleção inicial, os dois examinadores leram os textos na íntegra e, utilizando os critérios de seleção, determinaram quais seriam incluídos no estudo. As possíveis discordâncias entre os avaliadores foram resolvidas após uma conversa, além da avaliação de concordância através do teste Kappa.

EXTRAÇÃO DE DADOS

Após a seleção dos artigos, os dados foram extraídos seguindo as diretrizes PRISMA e montada em tabela Excel por um autor. Antes da extração formal de dados, o design da tabela personalizada foi testado em três artigos para garantir que todas as informações foram devidamente incluídos e modificações apropriadas foram feitas.

Os seguintes itens foram coletados de cada publicação:

- Detalhes da citação (primeiro autor; ano; país ou região)
- Tipo de estudo e detalhes dos pacientes avaliados (obrigatoriamente pacientes com FLP)
- Realizar EOA
- Comparação entre o EOA com e sem PRF/PRP
- Mensuração da formação óssea após o enxerto ósseo alveolar

Antes da extração formal de dados, o design da tabela personalizada foi testado em três artigos para garantir que todas as informações foram devidamente incluídas e modificações apropriadas foram feitas.

RESULTADOS

SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores com concordância, avaliada através do teste Kappa, de 0,91, sendo, portanto, forte concordância. Foram identificados 2.240 registros por meio do sistema eletrônico bases de dados e pesquisas manuais. Foi realizada a remoção de 1920 artigos após o uso do filtro da plataforma de estudos aplicando filtro de Clinical Trial e Randomized Controlled Trial por não preencherem os critérios PICO. Posteriormente, 320 estudos foram analisados pelo título, e assim realizou-se a exclusão de 250 artigos, pois o título não correspondia ao tema. Então, em 70 artigos foi realizada a leitura do título e resumo, excluindo-se 50 estudos após a leitura do resumo, permanecendo 20 artigos que foram selecionados para leitura na íntegra. Após submissão aos critérios de inclusão, um total de 13 artigos foram incluídos na revisão sistemática. Após a realização de uma busca manual nas referências bibliográficas destes 13 trabalhos, foram ainda selecionados para inclusão mais 2 artigos, totalizando assim 15 estudos incluídos no presente estudo. O fluxograma do processo de seleção é ilustrado na Figura 1.

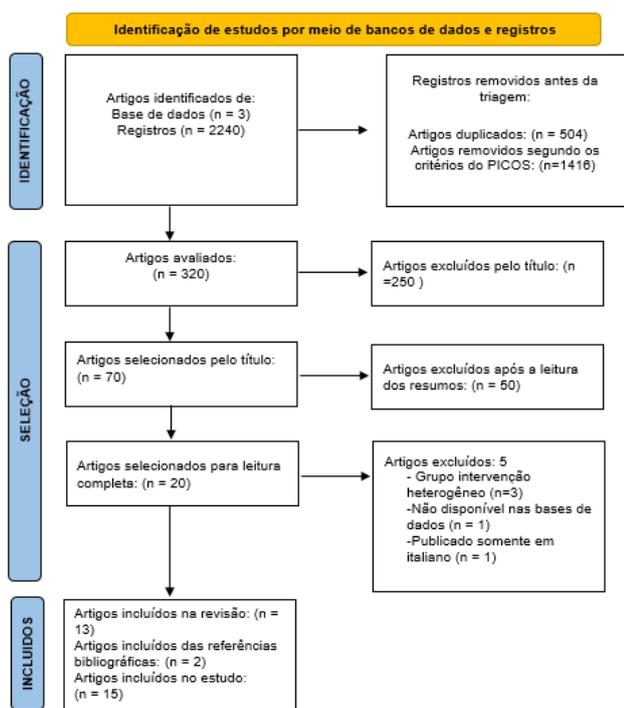


Figura 1 - Fluxograma PRISMA da seleção do estudo.

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

As características do estudo dos artigos incluídos foram extraídas na Tabela 3. Os artigos incluídos foram publicados entre o ano de 2004 e 2022. Dos estudos incluídos, 4 estudos eram do tipo estudo comparativo, 10 estudos eram do tipo ensaio clínico randomizado e 1 estudos eram do tipo estudo clínico controlado. Os estudos eram oriundos 4 do Japão, 2 da Índia, 2 do Egito, 2 do Irã, 2 do Brasil, 1 da Turquia, 1 da Espanha e 1 do Iraque. O tamanho da amostra dos pacientes variou de 6 a 30 pacientes. Dos pacientes do grupo intervenção, 10 estudos eram de pacientes com FLP unilateral e 4 de com pacientes com FLP uni e bilateral. Entre os biomateriais utilizados associados ao EOA, destacam-se PRF/PRP, Células mononucleares da medula óssea + nanohidroxiapatita e enxerto alógeno + PRF + enxerto de sínfise mandibular.

RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS ESTUDOS

As comparações do EOA associado a biomateriais, conforme conduzido nos artigos incluídos foram resumidos na Tabela 4. Dos 15 artigos revisados, 20,26 estudos utilizaram osso autógeno oriundo do mento para realizar o EOA, 13 oriundos na crista ilíaca para realizar o EOA.^{3,4,7,8,9,10,12,13,14,15,16,17} Em relação aos biomateriais utilizados, todos os estudos inseridos utilizaram o PRF/PRP, no entanto, alguns estudos associaram outros biomateriais como células mononucleares autólogas da medula óssea²⁸, osso bovino²⁰. Em relação a eficácia da associação de OA ao PRF/PRP em alguns estudos se sobressaiu aos resultados de neoformação óssea do grupo controle.^{5,6,8,15,16,17} Nas conclusões alguns autores recomendaram a utilização de OA associado à PRF/PRP.^{4,5,7,8,9,13,14,15,16,17}

ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUIDOS

A qualidade dos artigos foi avaliada por meio de uma adaptação da análise de viés proposta por Clementini *et al* (2012).¹⁸ Os critérios utilizados foram: randomização, sigilo de alocação, cegamento dos participantes, cegamento na análise dos resultados, apresentação de dados completos, outras fontes de viés consideradas de baixo risco.

Com relação ao risco de viés para cada estudo analisado, os artigos que continham todos os itens acima foram considerados de baixo risco, os estudos com falta de um ou dois itens foram considerados de médio risco e as investigações com falta de três ou mais itens foram consideradas de alto risco.

Conforme demonstrado pela análise da avaliação da qualidade dos estudos incluídos na presente

revisão, 8 são considerados de alto risco de viés, 4 de risco moderado e 3 de baixo risco. Esta observação destaca a importância de produzir estudos bem con-

duzidos para que se obtenha resultados mais fortes baseados em evidências.

Tabela 3 - Características dos estudos

Author, year, country/region	Study design	Idade (Média ou intervalo)	Tipo da FLP	Tempo máximo de acompanhamento	Exame por imagem utilizado no estudo	Amostra e tipo do biomaterial associado ao EOA no grupo intervenção	Amostra e tipo do EOA no grupo controle
Aldaghir <i>et al.</i> , 2022, Iraq	ECC	8-13	Unilateral	12 meses	TCFC	Osso autógeno (Mento) + PRP (n=10)	Mento (n=10)
Dayashankara Rao <i>et al.</i> , 2021, Saudi Arabia and India	ECR	7-15	Unilateral	6 meses	Radiografia Periapical	Osso autógeno+ PRF (n=15)	Crista ilíaca (n=15)
Bezerra <i>et al.</i> , 2018, Brazil	EC	8-13	Unilateral e bilateral	1 ano	TC	PRP + Enxerto bovino (Bioss) (n=10)	Mento (n=10)
Saruhan and Ertas, 2018, Turkey	ECR	17, 93		6 meses	TCFC	Osso autógeno (Crista ilíaca) + PRP (n=10)	Crista ilíaca (n=12)
Omidkhoda <i>et al.</i> , 2018, Iran	ECR	9-12	Unilateral	3 meses	TCFC	Osso autógeno (Crista ilíaca) + PRP (n=10)	Crista ilíaca (n=10)
Al-Ahmady <i>et al.</i> 2018, Egypt	ECR	8-15	Unilateral	6 e 12 meses	Avaliação clínica e radiográfica	Células mononucleares da medula óssea + Nanohidroxiapatita + PRF (n=10)	Crista ilíaca (n=10)
Sakio <i>et al.</i> , 2017, Japan	ECR	7-9	Unilateral	12 meses	TC	Osso autógeno + PRF (n=23)	Crista ilíaca (n=6)
Movahedian Attar <i>et al.</i> , 2017, Iran	ECR	8-14	Unilateral	12 meses	TCFC	Enxerto alógeno + PRF + Enxerto de sínfise mandibular (n=20)	Crista ilíaca (n=20)
Shawky <i>et al.</i> , 2016, Egypt	ECR	9-14	Unilateral	6 meses	TC	Osso autógeno+ PRF (n=12)	Crista ilíaca (n=12)
Gupta <i>et al.</i> , 2013, India	ECR	8-30	Unilateral e bilateral	6 meses	Escaneamento dental	Osso autógeno (Crista ilíaca) + PRP (n=10)	Crista ilíaca (n=10)
Marukawa <i>et al.</i> , 2011, Japan	ECR	20	Unilateral	12 meses	TC	Osso autógeno + PRF (n=14)	Crista ilíaca (n=6)
Ferreira <i>et al.</i> 2011, Brazil	EC	15,1	Unilateral	4 meses	Radiografia periapical digital	PRP + osso autógeno (n=8)	Crista ilíaca (n=15)
Luaces-Rey <i>et al.</i> , 2010, Spain	EC	8, 9	Unilateral e bilateral	6 meses		Osso autógeno (Crista ilíaca) + PRP (n=10)	Crista ilíaca (n=10)
Lee <i>et al.</i> , 2009, Japan	ECR	Intervenção média de 8,7 anos Controle média de 9,3 anos	Unilateral e bilateral	1 semana 3 e 6 meses 1 ano	Radiografia periapical	Osso autógeno + PRP (n=30)	Crista ilíaca (n=30)
Oyama <i>et al.</i> , 2004, Japan	EC	16,1	Unilateral	6 meses	TC	Osso autógeno + PRP (n=7)	Crista ilíaca (n=5)

Abreviações: EOA: enxerto ósseo alveolar, EC: estudo comparativo, ECR: ensaio clínico randomizado, ECC: Estudo clínico controlado, TC: Tomografia Computadorizada, TCFC: Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico, PRP/PRF: agregado plaquetário

Tabela 4 - Detalhamento dos dados encontrados nos artigos PRF.

Autores	Objetivo	Forma e períodos de avaliação	Resultado principais	Conclusão
Aldaghir <i>et al.</i> , 2022,	Avaliar a eficácia do EOA realizado com fragmentos de osso cortical maxilar que foram obtidos com um raspador ósseo associado a PRF.	TCFC Pré-operatória 6 meses P.O.	A média do volume ganho no grupo controle foi de $0,8053 \pm 0,9682$, enquanto no grupo intervenção foi de $0,7397 \pm 0,7703$. A quantidade de perda óssea vertical entre os grupos revelou diferenças insignificantes entre os grupos de estudo ($p = 0,547$).	A obtenção intraoral de lascas corticais maxilares por raspador ósseo associado à PRF é capaz de alcançar um suporte funcional e estético válido em pacientes com fissura alveolar, atendendo aos objetivos reconstrutivos.
Dayashankara Rao <i>et al.</i> (2021)	Avaliar se o uso do PRF aumenta a cicatrização periodontal e a qualidade óssea do EOA	Radiografias periapicais Pré-operatória 3 meses P.O. 6 meses P.O. Utilizou-se escala de Bergland	Houve maior pontuação pela escala de Bergland no grupo de EOA associado à PRF além da melhora da condição periodontal neste grupo quando comparado ao grupo controle;	O uso do PRF melhorou a condição periodontal, incorporação do EOA, qualidade óssea e menor taxa de reabsorção
Bezerra <i>et al.</i> , 2018,	Avaliar a eficácia de EOA com osso bovino associado à PRP comparando a EOA com osso da sínfise mandibular.	TCFC Pré-operatória 1 ano P.O.	Constatou-se diferença estatisticamente significativa em relação à redução da área média e do volume médio dos defeitos da fissura no período de 1 ano em ambos os grupos. No pós-operatório (1 ano), a área média da fissura diminuiu para $132,72 (86,81) \text{ mm}^2$ no grupo intervenção e $265,08 (180,96) \text{ mm}^2$ no grupo controle. Em relação ao volume, os pacientes do grupo intervenção tiveram o volume médio da fissura reduzido para $96,19 (76,60) \text{ mm}^3$, enquanto os pacientes do grupo controle tiveram seu volume médio reduzido para $254,12 (195,78) \text{ mm}^3$. Entre os grupos, não houve diferença significativa para área ou volume.	Sugere-se que o enxerto bovino associado ao PRP é uma boa opção para a reconstrução de fissuras alveolares. Os resultados da combinação entre osso bovino e PRP mostraram-se semelhantes aos enxertos ósseos autólogos e, portanto, podem ser utilizados como alternativa quando o osso autólogo é inviável.
Saruhan and Ertas, (2018)	Avaliar a eficácia do EOA associado à PRF a EOA com osso autógeno.	TCFC Pré-operatória 6 meses P.O.	As porcentagens de osso neoformado no grupo da intervenção foi de $68,21 \pm 10,80\%$. No grupo controle, os percentuais de formação óssea variaram de $64,62 \pm 9,49\%$. Não houve diferença estatisticamente significante ($P > 0,05$)	Há um número limitado de estudos sobre o uso da PRF no tratamento da fissura alveolar e, portanto, estudos de seguimento em longo prazo com maior número de pacientes são necessários sobre esse assunto.
Omidkhoda <i>et al.</i> , (2018)	Avaliar a eficácia do EOA associado à PRF a EOA com osso autógeno, mensurando espessura, altura e densidade.	TCFC P.O. imediato 3 meses P.O.	Não houve diferença estatisticamente significativa entre a espessura média do P.O. imediato ($P=0,92$) em relação ao P.O. de 3 meses ($P=0,8$). Em relação à altura média do EOA não houve diferença estatisticamente significativa entre o P.O. imediato e P.O. de 3 meses ($P>0,05$). Em relação a densidades ósseas, a média da perda óssea total do EOA entre o P.O. imediato e P.O. de 3 meses foi menor no grupo controle do que no grupo intervenção; no entanto, não foi estatisticamente significativo ($P=0,83$)	O uso de PRF não exerceu efeito significativo sobre a espessura, altura e densidade do enxerto alveolar superior.

Al-Ahmady et al. 2018,	Avaliar a eficácia de EOA utilizando células mononucleares autólogas da medula óssea (CMMO) combinadas com fibrina rica em fibrina (PRF).	Radiografia panorâmica Pré-operatória 6 meses de P.O. TCFC 12 meses de P.O. Métodos: • Escala de Chelsea • Bergland Densidade óssea	Houve diferença estatística no grupo experimental 90% de regeneração óssea enquanto no grupo controle houve 70% de neoformação óssea.	A combinação de BMMNCs, nanohidroxiapatita e PRF promove satisfatoriamente a neoformação óssea em defeitos de FLP fornecendo uma nova estratégia terapêutica alternativa para o EOA.
Sakio et al., (2017)	Avaliar a eficácia do plasma rico em plaquetas (PRP) na absorção do enxerto ósseo na fissura alveolar	TC pré-operatório TC 1 mês P.O. TC 1 ano P.O.	O volume ósseo pós-operatório de um mês com ou sem PRP foi de $1,00 \pm 0,53$ e $1,29 \pm 0,33$ cm ³ , respectivamente (P = 0,13). E o volume ósseo pós-operatório de 1 ano com ou sem PRP foi de $0,55 \pm 0,44$ e $0,59 \pm 0,28$ cm ³ , respectivamente (P = 0,26). A razão de reabsorção foi de $49,9 \pm 17,2\%$ e de $44,9 \pm 14,4\%$, sem diferença estatisticamente significativa (P = 0,60).	Não há evidências que sugiram que a adição do PRP autólogo seja de valor aos enxertos ósseos esponjosos autógenos, porque parece não reduzir significativamente a reabsorção óssea pós-operatória após 1 ano.
Movahedian Attar et al. (2017)	Avaliar a eficácia da combinação de EOA realizado com osso da sínfise mandibular, aloenxerto e PRF comparando a EOA osso ilíaco.	TCFC Pré-operatória 6 meses P.O.	A porcentagem de neoformação óssea foi no grupo da intervenção de $69,57 \pm 10,13$ e no grupo controle de $73,86 \pm 6,93$. A diferença de volume médio entre os 2 grupos não foi estatisticamente significativa (P = 0,067)	Sugere-se que a combinação de EOA realizado com osso da sínfise mandibular, aloenxerto e PRF é adequado para a regeneração óssea em defeitos alveolares com uma pequena à moderada amplitude de volume.
Shawky et al., (2016)	Avaliar o efeito do PRF quantitativamente e qualitativamente da neoformação óssea do EOA	TC Pré-operatória 6 meses P.O.	O grupo da intervenção teve formação óssea de $82,6\% \pm 3,9\%$. E o grupo controle teve formação óssea de $68,38\% \pm 6,67\%$. Portanto, observou-se uma diminuição acentuada no defeito ósseo pós-operatório no grupo EOA associado à PRF, que foi estatisticamente significativa com valores de P \geq ou $< 0,05$.	A PRF associada ao osso autógeno foi benéfica na melhora do volume de osso neoformado na reconstrução da fissura alveolar e não aumenta a densidade óssea.
Gupta et al., 2013,	Avaliar a eficácia do EOA associado à PRP.	TCFC 1 mês P.O. 3 meses P.O. 6 meses P.O.	O grupo intervenção apresentou aumento da densidade óssea ($1028,00 \pm 11,30$ UH) em comparação ao grupo controle ($859,50 \pm 27,73$ UH). Foi encontrada uma melhoria estatisticamente significativa na densidade.	O EOA associado à PRP parece aumentar a neoformação óssea em FLP.
Marukawa et al., (2011)	Avaliar a eficácia do plasma rico em plaquetas (PRP) na regeneração de osso esponjoso autógeno e medula enxertada na fenda alveolar	TC e Radiografia panorâmica 1 mês P.O. 6 meses P.O. 1 ano P.O.	A densidade óssea do grupo PRP foi menor que a do grupo controle em 1 semana, mas a mesma após 1 mês. O PRP adicionado reduziu a reabsorção do osso regenerado no pós-operatório.	O EOA associado a PRP, reduz significativamente a reabsorção óssea pós-operatória, é uma técnica confiável para enxerto ósseo alveolar de pacientes com FLP.
Ferreira et al. (2011)	Avaliar a eficácia do EOA alogênico associado à PRP comparando a EOA com osso autógeno.	Radiografias periapicais 4 meses P.O.	Não houve diferença estatisticamente significante (P < 0,05) no aumento ósseo tanto no grupo intervenção PRP (79,88%) quanto no grupo controle (79,9%).	O uso de EOA com osso alogênico associado à PRP é eficaz para reduzir a necessidade de áreas doadoras adicionais, reduzir a morbidade e o tempo de internação hospitalar.

Luaces-Rey et al., (2010)	Avaliar a eficácia do EOA associado à PRP a EOA com osso autólogo.	Radiografia Panorâmica digital P.O. imediato 3 meses P.O. 6 meses P.O.	Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos terapêuticos na regeneração óssea. Sendo que o aumento ósseo entre P.O. imediato e 6 meses de P.O. sendo de EOA com PRP 1,1+,-0,8 e EOA sem PRP 1,2+,-1,1)	Não se encontrou evidências para escolha do EOA associado à PRP visando neoformação óssea. Portanto, não se justifica o uso de PRP no EOA de pacientes com FLP.
Lee et al., 2009	Avaliar a eficácia do EOA utilizando osso autólogo associado à PRP.	Radiografia periapical digital No P.O. de 1 semana 1 mês 3 meses 6 meses 12 meses Métodos: Valor de equivalência de alumínio	Os valores de equivalência de alumínio diminuíram significativamente até 3 meses, e depois aumentaram até 12 meses em ambos os grupos. A taxa de reabsorção no grupo intervenção foi significativamente menor comparado ao grupo controle aos 3 meses. Não foram observadas diferenças significativas na taxa de reabsorção óssea entre os grupos.	Os autores sugerem que o PRP pode melhorar a neoformação óssea na fase inicial, no entanto, o PRP parece ser insuficiente como contramedida contra a reabsorção óssea após a realização do EOA em longo prazo.
Oyama et al., 2004,	Avaliar a eficácia do EOA associado à PRP.	TCFC Pré-operatória 5/6 meses P.O.	Houve diferença estatística no grupo intervenção (80,19% ± 6,77%) em relação ao grupo controle(63,67% ± 13,94%).	O PRP pode aumentar a neoformação óssea do EOZ em pacientes com FLP.

Legenda: P.O.: Pós-operatório.

Tabela 5 - Avaliação de Qualidade dos Estudos Utilizando a Ferramenta RoB da Colaboração Cochrane

Autor/Ano	Aleatorização	Ocultação da Alocação	Cegamento (participantes/avaliadores)	Dados Incompletos	Relato Seletivo	Outros Viés	Qualidade Geral
Aldaghir et al., 2022	Baixo	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Moderada
Dayashankara Rao et al., 2021	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Baixo	Moderado	Moderada
Bezerra et al., 2018	Baixo	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Moderada
Saruhan and Ertas, 2018	Moderado	Moderado	Alto	Moderado	Moderado	Moderado	Moderada
Omidkhoda et al., 2018	Moderado	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixa
Al-Ahmady et al., 2018	Baixo	Moderado	Moderado	Moderado	Baixo	Moderado	Moderada
Sakio et al., 2017	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Moderada
Movahedian Attar et al., 2017	Moderado	Moderado	Alto	Moderado	Moderado	Moderado	Moderada
Shawky et al., 2016	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixa
Gupta et al., 2013	Moderado	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Moderada
Marukawa et al., 2011	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixa
Ferreira et al., 2011	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Baixo	Moderada
Luaces-Rey et al., 2010	Moderado	Moderado	Alto	Moderado	Moderado	Moderado	Moderada
Lee et al., 2009	Baixo	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado	Moderada
Oyama et al., 2004	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderada

Legenda: Qualidade Geral: Baixa: Nenhum domínio classificado como alto risco e a maioria dos domínios em baixo risco. Moderada: Pelo menos um domínio classificado como moderado risco, mas sem risco alto predominante. Alta: Domínio(s) crítico(s) com risco alto predominante.

DISCUSSÃO

As FLP transformam incisivo atravessam o rebordo alveolar e produzem segmentos palatinos díspares. O defeito alveolar decorrente da FLP requer preenchimento com enxertos ósseos. O preenchimento da fenda óssea alveolar é realizado para sustentar a base alar, eliminar fístulas oronasais, aumentar a estabilidade da maxila, permitir a erupção dos dentes na área enxertada, sustentar os dentes adjacentes à fissura, melhorar a simetria nasal e permitir a movimentação ortodôntica e a colocação de implantes osseointegrados, quando indicado.⁵ Idealmente, o EOA deve ser realizada durante a fase de dentição mista.¹⁹ Quando realizado antes da erupção dos caninos superiores, o EOA permite grande suporte periodontal para a erupção e preservação dos dentes adjacentes à fissura sem interferência no desenvolvimento facial. Além disso, a erupção do dente canino permanente promove um estímulo intrínseco ao osso enxertado, fator essencial para prevenir a reabsorção e manter o nível ósseo durante a consolidação óssea.¹³

O enxerto ósseo desempenha um papel muito importante na reconstrução de diferentes tipos de defeitos craniofaciais. Várias fontes de enxertos ósseos autógenos são possíveis como por exemplo, os oriundos da calvária, tuberosidade maxilar, sínfise mandibular, processo coronóide, ramo, cristas edêntulas, costela, crista íliaca, tibia e fíbula. Também aloenxertos, xenoenxertos e materiais aloplásticos são opções disponíveis. Porém, estudos têm demonstrado que os enxertos ósseos autógenos permanecem sendo o padrão-ouro. Atualmente, há grande interesse nos procedimentos de EOA que envolvem o uso de fatores de crescimento derivados de plaquetas, incluindo o PRP e a PRF, para melhorar a formação óssea e, especificamente, promover a cicatrização do enxerto ósseo.¹⁵

A PRF é utilizada amplamente na odontologia e pode ser utilizado no enxerto ósseo alveolar como agente cicatrizante promovendo a microvascularização, com a capacidade de guiar a migração celular para sua superfície, e por estar em uma membrana de fibrina, o PRF libera o fator de crescimento e regeneração tecidual, por um tempo maior que seu antecessor, o PRP (Plasma rico em plaquetas), e por conta disso acaba estimulando uma cicatrização mais rápida dos tecidos moles, tecidos ósseos, podendo ser utilizado sozinho ou combinado com outros biomateriais, como enxertos ósseos.²⁰

No presente estudo foram inseridos 15 estudos que avaliaram o uso de biomateriais como PRP e PRF associado ao OA em EOA na FLP, para verificar o quanto essa associação agregava na neoformação óssea comparando-se com EOA apenas com

OA. Dos artigos inseridos nesta revisão, 7 estudos avaliaram o uso da PRF e 8 avaliaram o uso do PRP. No entanto, 9 dos 15 trabalhos não apontaram diferença estatisticamente significativa do uso do PRP e PRF durante o EOA em FLP, quando comparado com o EOA utilizando somente OA. Isto demonstra que os agregados plaquetários são uma alternativa viável nesse tipo de defeito ósseo, porque os 15 estudos constataram que o uso de PRF/PRP se mostrou tão eficiente ou mais eficiente que os EOA apenas com OA. Dos 6 estudos que utilizaram o PRF, 4 não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparado aos seus controles. E dos 9 trabalhos que avaliaram o PRP, 5 não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparado aos seus controles.

Estudos recentes de ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliaram o PRF associada ao OA da crista íliaca^{6,10} ou a outros biomateriais, como as células mononucleares da medula óssea (células tronco) coletadas da crista íliaca com uma nanohidroxiapatita¹⁶ na reconstrução óssea de defeitos alveolares em pacientes com FLP e os principais resultados constataram uma melhora da cicatrização óssea com maior neoformação óssea nos EOA associados ao uso da PRF. Em todos os quatro ECR o grupo de pacientes submetidos a EOA com a PRF apresentaram melhores resultados, mas somente os trabalhos de Shawky e Seifeldin (2016) e Al-Ahmandy et al. (2018),^{6,16} apresentaram diferença estatisticamente significantes entre os grupos com e sem a PRF. Ainda não existem estudos comparando o uso da PRF associada ao OA da sínfise mandibular e estes 4 ECR^{6,7,10,16} apresentam amostras pequenas de pacientes, o que pode justificar não ter apresentado diferenças estatisticamente significantes em estudos que avaliaram e compararam o osso endocondral da crista íliaca ou costela com o osso intramembranoso da sínfise mandibular e concluíram que ambos apresentam bons resultados na reconstrução de defeitos ósseos alveolares em pacientes com FLP. Porém, quando a cirurgia é realizada na fase de EOA tardio, o OA da sínfise mandibular perde qualidade óssea, pois o osso se torna mais cortical do que medular e nesta fase do EOA a PRF pode melhorar a qualidade do enxerto.^{7,10}

Embora a maioria dos estudos não apresentem diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos intervenção e controle, os autores afirmam que o uso do PRF aumenta a formação óssea no enxerto ósseo secundário.^{5,7,12,14} Dos estudos que incluem o PRP, no estudo de Sakio e colaboradores (2017)³ foram incluídos 29 pacientes com FLP unilateral que foram submetidos EOA, sendo estes divi-

didados em 2 grupos, no grupo controle o enxerto foi realizado com OA e no grupo intervenção o EOA foi realizado com OA e PRP. Foi utilizada a TC como método de avaliação do preenchimento da área da fissura após o EOA e não houve diferença significativa na porcentagem média de preenchimento ósseo entre os 2 grupos em 1 ano de pós-operatório. De forma semelhante ocorre no estudo de Marukawa et al (2011),⁴ no qual foi avaliado a reabsorção do material do enxerto ósseo e a densidade do osso neoformado, comparando 2 grupos em que o EOA foi realizado com osso autógeno com e sem PRP. Utilizaram a TC 3D para avaliar a qualidade e a quantidade do enxerto ósseo. A densidade do enxerto ósseo foi significativamente maior no grupo controle com 1 semana de pós-operatório. No entanto, a diferença não foi significativa após 1 mês. A quantidade de reabsorção óssea vertical e horizontal em todos os acompanhamentos (até 1 ano) foi significativamente menor no grupo PRP em comparação com os controles. No estudo de Luaces-Rey e colaboradores (2009)¹¹ os autores sugeriram que não há justificativa para usar o PRP no EOA, pois não houve diferença entre os grupos (enxerto ósseo autógeno com PRP e sem PRP).

Após a análise dos estudos incluídos nesta revisão sistemática é possível observar resultados divergentes nos estudos, visto que, tanto estudos que utilizaram o PRF como os que utilizaram o PRP apresentam em sua maioria resultados semelhantes no EOA. Essa controvérsia pode ser atribuída a vários fatores que estão envolvidos no sucesso dos enxertos alveolares, como o tratamento ortodôntico pré-cirúrgico, tamanho do defeito ósseo, fechamento completo da fístula buconasal. Ensaio clínico randomizados com tamanhos amostrais maiores e baixo risco de viés são recomendados para melhor elucidar esse tópico. Além disso, o efeito do uso do PRP/PRF sobre outras variáveis, como tempo de internação, nível de dor, trismo, deiscência de ferida operatória e tempo de tratamento ortodôntico, deve ser avaliado em estudos futuros.

CONCLUSÃO

Com base nesta revisão da literatura, pode-se afirmar que o uso de agregados plaquetários, como fibrina rica em plaquetas e plasma rico em plaquetas, no enxerto ósseo alveolar não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em comparação com os grupos controle, compostos por enxertos realizados apenas com osso autógeno. No entanto, quando esses agregados foram associados ao osso autógeno de áreas intrabucais ou a biomateriais, os resultados obtidos foram semelhantes aos

do grupo controle. Isso sugere que essa combinação pode ser uma alternativa viável para a reconstrução de defeitos ósseos alveolares em pacientes com fissura labiopalatina, tanto unilateral quanto bilateral, oferecendo como vantagem o aumento do volume do material enxertado e, potencialmente, evitando a necessidade de coleta de osso da crista ilíaca. Ainda assim, são necessários mais estudos clínicos controlados e randomizados, com baixo risco de viés, para confirmar a eficácia desses agregados plaquetários nesse tipo de procedimento.

REFERÊNCIAS

1. Wu C, Pan W, Feng C, Su Z, Duan Z, Zheng Q, Hua C, Li C. Grafting materials for alveolar cleft reconstruction: a systematic review and best-evidence synthesis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(3):345-56.
2. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
3. Sakio R, Sakamoto Y, Ogata H, Sakamoto T, Ishii T, Kishi K. Effect of platelet-rich plasma on bone grafting of alveolar clefts. *J Craniofac Surg.* 2017;28(2):486-8. doi: 10.1097/SCS.0000000000003345. PMID: 28033193.
4. Marukawa E, Oshina H, Iino G, Morita K, Omura K. Reduction of bone resorption by the application of platelet-rich plasma (PRP) in bone grafting of the alveolar cleft. *J Craniomaxillofac Surg.* 2011;39(4):278-83. doi: 10.1016/j.jcms.2010.04.017. PMID: 20542707.
5. Dayashankara Rao JK, Bhatnagar A, Pandey R, Arya V, Arora G, Kumar J, et al. A comparative evaluation of iliac crest bone graft with and without injectable and advanced platelet-rich fibrin in secondary alveolar bone grafting for cleft alveolus in unilateral cleft lip and palate patients: a randomized prospective study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2021;122(3):241-7. doi: 10.1016/j.jormas.2020.07.007. PMID: 32781256.
6. Shawky H, Seifeldin SA. Does platelet-rich fibrin enhance bone quality and quantity of alveolar cleft reconstruction? *Cleft Palate Craniofac J.* 2016;53(5):597-606. doi: 10.1597/14-290. PMID: 26451499.

7. Movahedian Attar B, Naghdi N, Etemadi Sh M, Mehdizadeh M. Chin symphysis bone, allograft, and platelet-rich fibrin: is the combination effective in repair of alveolar cleft? *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(5):1026-35. doi: 10.1016/j.joms.2016.12.026. PMID: 28093204.
8. Bezerra BT, Pinho JNA, Figueiredo FED, Brandão JRMCB, Ayres LCG, da Silva LCF. Autogenous bone graft versus bovine bone graft in association with platelet-rich plasma for the reconstruction of alveolar clefts: a pilot study. *Cleft Palate Craniofac J.* 2019;56(1):134-40. doi: 10.1177/1055665618770194. PMID: 29649372.
9. Ferreira CF, Carlini JL, Magini RS, Gil JN, Zétola AL. Allogeneic bone application in association with platelet-rich plasma for alveolar bone grafting of cleft palate defects. *Contemp Clin Dent.* 2021;12(2):143-9. doi: 10.4103/ccd.ccd_342_20. PMID: 34220154.
10. Saruhan N, Ertas U. Evaluating of platelet-rich fibrin in the treatment of alveolar cleft with iliac bone graft by means of volumetric analysis. *J Craniofac Surg.* 2018;29(2):322-6. doi: 10.1097/SCS.0000000000004125. PMID: 29194267.
11. Luaces-Rey R, Arenaz-Búa J, Lopez-Cedrún-Cembranos JL, Herrero-Patiño S, Sironvalle-Soliva S, et al. Is PRP useful in alveolar cleft reconstruction? Platelet-rich plasma in secondary alveoloplasty. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(4):e619-23. doi: 10.4317/medoral.15.e619. PMID: 20038881.
12. Omidkhoda M, Jahnabin A, Khoshandam F, Eslami F, Hosseini Zarch SH, Tavakol Afshari J, et al. Efficacy of platelet-rich fibrin combined with autogenous bone graft in the quality and quantity of maxillary alveolar cleft reconstruction. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2018;30(101):329-34. PMID: 30560098.
13. Lee C, Nishihara K, Okawachi T, Iwashita Y, Majima HJ, Nakamura N. A quantitative radiological assessment of outcomes of autogenous bone graft combined with platelet-rich plasma in the alveolar cleft. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(2):117-25. doi: 10.1016/j.ijom.2008.11.019. PMID: 19147331.
14. Aldaghir OM, Naje AR, Ghadhbhan AT, Al Atabi HSH. Effectiveness of maxillary cortical bone graft chips harvested by bone scraper, covered with platelet-rich fibrin (PRF), in reconstruction of alveolar clefts: comparative study. *Oral Maxillofac Surg.* 2024;28(1):205-16. doi: 10.1007/s10006-022-01128-0. PMID: 36417043.
15. Oyama T, Nishimoto S, Tsugawa T, Shimizu F. Efficacy of platelet-rich plasma in alveolar bone grafting. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(5):555-8. doi: 10.1016/j.joms.2003.08.023. PMID: 15122558.
16. Al-Ahmady HH, Abd Elazeem AF, Bellah Ahmed NE, Shawkat WM, Elmasry M, Abdelrahman MA, 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. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(9):1593-600. doi: 10.1016/j.jcms.2018.05.049. PMID: 30196860.
17. Gupta C, Mehrotra D, Mohammad S, Khanna V, Kumar Singh G, Singh G, et al. Alveolar bone graft with platelet-rich plasma in cleft alveolus. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2013;3(1):3-8. doi: 10.1016/j.jobcr.2013.02.002. PMID: 25737872.
18. Clementini M, Morlupi A, Canullo L, Agrestini C, Barlattani A. Success rate of dental implants inserted in horizontal and vertical guided bone regenerated areas: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(7):847-52.
19. Bergland O, Semb G, Abyholm FE. Elimination of the residual alveolar cleft by secondary bone grafting and subsequent orthodontic treatment. *Cleft Palate J.* 1986;23(3):175-205.
20. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101:E56-60.