UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

ROBERTA MARTINELLI CARVALHO

**Reparo do defeito alveolar com proteína morfogenética óssea
(rhBMP-2) em pacientes com fissura labiopalatina**

BAURU

2011

ROBERTA MARTINELLI CARVALHO

**Reparo do defeito alveolar com proteína morfogenética óssea
(rhBMP-2) em pacientes com fissura labiopalatina**

Tese apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias relacionadas

Orientadora: Profa. Dra. Terumi Okada Ozawa

BAURU

2011

**AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA
FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.**

C253r Carvalho, Roberta Martinelli
Reparo do defeito alveolar com proteína morfogenética
óssea (rhBMP-2) em pacientes com fissura labiopalatina /
Roberta Martinelli Carvalho. Bauru, 2011.
131p.; il.; 30cm.

Tese (Doutorado - Área de Concentração: Fissuras
Orofaciais e Anomalias Relacionadas) – Hospital de
Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de
São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Terumi Okada Ozawa

1. Fenda labial. 2. Fissura palatina. 3. Transplante ósseo.
4. Proteínas morfogenéticas ósseas.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Roberta Martinelli Carvalho

Tese apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.(a) Dr.(a) _____

Instituição _____

Prof.(a) Dr.(a) _____

Instituição _____

Prof.(a) Dr.(a) _____

Instituição _____

Prof.(a) Dr.(a) _____

Instituição _____

Profa. Dra. Terumi Okada Ozawa (Orientadora)

Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais-USP

Profa. Dra. Daniela Gamba Garib Carreira

Presidente da comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

Data de depósito da Tese junto à SPG: ____/____/____

DEDICATÓRIA

Ao **Dr. Roberto Macoto**, professor e amigo, muito obrigada.

AGRADECIMENTOS

À minha **família**.

Às **famílias** de todas as nossas “crianças”, que as entregam confiantes a nós.

Ao **Dr. Michael Carstens**, que trouxe esta novidade ao nosso Hospital.

Aos **Profs. Drs. Nivaldo Alonso e Diógenes Laércio Rocha**, que propuseram a parceria deste trabalho.

A **Dabasons**, representante comercial da Medtronic Sofamor Danek no Brasil, e à referida empresa, pela doação do material Infuse[®] Bone Graft.

À **Profa. Dra. Terumi Okada Ozawa**, pela oportunidade deste estudo.

À **Profa. Dra. Ivy Kiemle Trindade-Suedam**, por acompanhar todos os exames tomográficos, dos grupos controle e teste.

À **Profa. Dra. Adriana Maria Calvo**, por executar a metodologia das tomografias.

Aos amigos queridos da Seção de Cirurgia Bucomaxilofacial, **Sassa, Rê, Zé e Dr. Reinaldo**.

Aos amigos queridos da Secretaria de Pós-graduação, **Andrea, Maria José e Rogério**.

A todos os **funcionários e amigos**, que convivem dia a dia conosco e tornam-se parte desta nossa história.

RESUMO

Carvalho RM. Reparo do defeito alveolar com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2) em pacientes com fissura labiopalatina [tese]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2011.

Objetivo: O propósito deste estudo é avaliar a regeneração óssea nos defeitos alveolares congênitos com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2) em membrana de colágeno reabsorvível.

Material e Métodos: Vinte e quatro pacientes com fissura labiopalatina completa unilateral, em momento ideal, foram distribuídos ao acaso entre os grupos controle (porção medular de íliaco) e teste (rhBMP-2 em membrana de colágeno absorvível). Foram avaliados em 6 meses e 1 ano de pós-operatório por meio de radiografias periapicais e tomografias computadorizadas pela escala de Chelsea.

Resultados: Encontraram-se índices de sucesso quanto à altura do septo ósseo semelhantes entre os grupos: em 6 meses, na análise radiográfica, 81,82% no controle e 91,67% no teste; em 1 ano, 83,33% no controle e 100% no teste; na análise tomográfica, observaram-se 70% no controle e 91,67% no teste em 6 meses, 75% no controle e 100% no teste em 1 ano. Na análise volumétrica, os valores encontrados foram 45,34% de preenchimento ósseo da fissura no grupo controle aos 6 meses e 40,63% no teste, 53,33% no controle e 53,1% no teste em 1 ano. Não houve diferença estatisticamente significativa.

Conclusão: A rhBMP-2 em membrana reabsorvível de colágeno produziu resultados semelhantes ao enxerto autógeno de medula de crista ilíaca ao reparar defeitos alveolares de fissuras labiopalatinas completas.

Palavras-chave: Enxerto ósseo alveolar. BMP. Fissura labiopalatina.

ABSTRACT

Carvalho RM. Repair of alveolar defect with bone morphogenetic protein (rhBMP-2) in cleft lip and palate patients [thesis]. Bauru: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo; 2011.

Objective: The purpose of this study is to assess the bony regeneration of alveolar clefts using bone morphogenetic protein (rhBMP-2) in a collagen sponge carrier.

Material and Methods: Twenty four patients with unilateral complete cleft lip and palate, in the very best moment, were randomly assigned to groups control (iliac crest cancellous bone) and test (rhBMP-2 in an absorbable collagen sponge). They were evaluated 6 months and 1 year postoperative with periapical radiographs and computed tomographs using Chelsea scale.

Results: For control group, radiographic examination revealed success index for bone height 81,82% 6 months and 83,33% 1 year postoperative; for test group, findings were 91,67% first control and 100% 1 year. Computed tomograph revealed 70% 6 months and 75% 1 year for control group, 91,67% first control and 100% 1 year for bone height test group. Volume ratios were 45,34% bone filling 6 months and 53,33% 1 year for control group and 40,63% 6 months and 53,1% 1 year for test. There was no statistical significance.

Conclusion: rhBMP-2 in a collagen sponge carrier induced bony regeneration close to that from iliac crest cancellous bone to repair complete alveolar clefts.

Keywords: Alveolar bone grafting. BMP. Cleft lip and palate.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Defeito em rebordo alveolar.....	46
Figura 2 -	Retalho dividido a partir da incisão oblíqua à mesial do 1º molar.....	46
Figura 3 -	Descolamento de retalho mucoperiostal (A) e do assoalho nasal (B).....	46
Figura 4 -	Sutura do assoalho nasal.....	47
Figura 5 -	Preenchimento do defeito alveolar por osso autógeno medular particulado.....	47
Figura 6 -	Sutura final com rotação de retalho.....	47
Figura 7 -	Disposição do material no kit: frasco com a proteína liofilizada, água destilada (A) e membrana de colágeno (B).....	48
Figura 8 -	Solubilização da proteína.....	48
Figura 9 -	Gotejamento da solução sobre a membrana.....	49
Figura 10 -	Embebição das membranas de colágeno.....	49
Figura 11 -	Recorte das membranas.....	49
Figura 12 -	Acomodação das membranas à fissura.....	49
Figura 13 -	Corte axial selecionado para fornecer os cortes coronais.....	51
Figura 14 -	Corte coronal vestibular.....	51
Figura 15 -	Corte coronal médio.....	51
Figura 16 -	Corte coronal palatino.....	51
Figura 17 -	Corte axial na altura da junção amelocementária.....	52
Figura 18 -	Corte axial na altura do 1/3 médio da raiz do incisivo central contralateral.....	52
Figura 19 -	Corte axial na altura do ápice do incisivo central contralateral.....	53

Figura 20 -	Imagem obtida no conversor do Dentslice na qual a área da fissura no pré-operatório é demarcada com os instrumentos de desenho do navegador do sistema.....	54
Figura 21 -	Imagem 3D gerada pelo conversor do Dentslice a partir das demarcações realizadas nos cortes de 1 mm de espessura.....	55
Figura 22 -	Interface do programa Dentslice onde a imagem 3D gerada pelo conversor será analisada em relação à área e volume da região demarcada anteriormente.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOSC	Aloenxerto Ósseo Seco Congelado
AOSCD	Aloenxerto Ósseo Seco Congelado Desmineralizado
BMP	Bone Morphogenetic Protein (optou-se por mantê-la em inglês uma vez que seu uso é consagrado)
β-TCP	Beta-Tricálcio Fosfato
CD	Compact Disc
cm	Centímetro
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EOAS	Enxerto Ósseo Alveolar Secundário
EV	Via Endovenosa
HRAC	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais
JAC	Junção Amelocementária
kg	Quilograma
M	Médio
MCA	Membrana de Colágeno Absorvível
mg	Miligramma
ml	Mililitro
mm	Milímetro
nanoHA	Nanohidroxiapatita
P	Palatino
PRP	plasma rico em plaquetas
RG	registro geral
rhBMP-2	Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein (optou-se por mantê-la em inglês uma vez que seu uso é consagrado)
TGF-β	Transforming Growth Fator-Beta
USA	United States of America
USP	Universidade de São Paulo
V	Vestibular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2	OBJETIVO	39
3	MATERIAL E MÉTODOS	43
4	RESULTADOS.....	57
5	DISCUSSÃO	63
6	CONCLUSÃO	73
7	REFERÊNCIAS.....	77
	APÊNDICES	89
	ANEXOS	127

INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

Fissuras labiopalatinas são defeitos congênitos comuns entre as malformações que atingem a face do ser humano e ocorrem com uma prevalência média entre 1 e 2 indivíduos brancos para cada 1000 nascimentos (Greene 1968). No Brasil, admite-se que a incidência de fissuras labiopalatinas oscile em torno de 1:650 (Nagem Filho, Moraes e Rocha 1968).

Essas malformações são estabelecidas precocemente na vida intrauterina, mais precisamente no período embrionário e no início do período fetal. As fissuras faciais, incluindo as de lábio e de rebordo alveolar, formam-se até a 8ª semana, enquanto as de palato até a 12ª semana gestacional (Diewert 1983). E apresentam-se sob uma incrível diversidade morfológica, não apenas pela variabilidade na amplitude dos defeitos mas porque podem acometer somente o lábio, lábio e palato, ou palato, completa ou incompletamente, unilateral ou bilateralmente.

Hoje é difícil pensar em um protocolo de tratamento para as fissuras que comprometem o rebordo alveolar sem considerar a indução de neoformação óssea no defeito congênito por meio da cirurgia de enxerto ósseo.

A descontinuidade do rebordo alveolar é restaurada pelo preenchimento total do defeito alveolar congênito por osso medular ou esponjoso autógeno, retirado da crista ilíaca.

De acordo com a época de realização, o enxerto ósseo alveolar recebe a terminologia de primário, secundário e terciário ou tardio (Silva Filho et al 1995).

É considerado primário quando realizado na primeira infância, acompanhando as cirurgias plásticas primárias. Argumenta-se que a agressividade resultante desta abordagem em idade precoce compromete ainda mais o

crescimento maxilar (Friede e Johanson 1982) e, portanto, constitui exceção nos diversos centros de reabilitação em todo o mundo.

Quando realizado mais tarde, ao final da dentadura mista, recebe a denominação de enxerto ósseo alveolar secundário (EOAS). É este procedimento que faz parte das condutas terapêuticas do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - Universidade de São Paulo (HRAC-USP). Realizado preferencialmente antes da irrupção do canino permanente, entre 9 e 11 anos de idade, prima por garantir suporte periodontal para a irrupção e preservação dos dentes adjacentes à fissura, sem interferir com o desenvolvimento facial, pois o crescimento maxilar já cessou à época (Abyholm, Bergland e Semb 1981). Borstlap et al (1990) comentaram inclusive que seria importante que a coroa do canino estivesse completamente intra-óssea para que se obtivesse o resultado periodontal desejado, ou, como Lija (2009) sugeriu, que pelo menos uma lâmina óssea ainda protegesse a coroa do incisivo lateral ou do canino adjacentes à fissura.

É provável que Boyne e Sands (1972) tenham sido os primeiros a advogar a realização do enxerto ósseo alveolar secundário para permitir que o canino adjacente à fissura irrompesse mais medialmente, espontânea ou ortodonticamente tracionado, em meio à estrutura óssea agora estabelecida. Com isto, eliminava-se a necessidade da reabilitação protética.

O enxerto ósseo na dentição permanente, realizado após o término do tratamento ortodôntico corretivo, recebe o nome de enxerto ósseo tardio ou terciário. Está indicado principalmente para facilitar a reabilitação protética e periodontal, além de favorecer o fechamento de fístulas buconasais persistentes.

São objetivos do enxerto ósseo alveolar secundário estabilizar mecanicamente os segmentos maxilares, especialmente a pré-maxila nas fissuras

bilaterais, facilitar a restauração estética final, pela melhora na aparência do tecido mole por vestibular, fechar fístulas buconasais, criar estrutura alveolar onde antes era a fissura a fim de permitir a movimentação dos dentes, espontânea ou mecanicamente induzida, eliminando em muitos casos a necessidade de prótese para a reabilitação final, ou possibilitar a colocação de implante na área da fissura, quando não houver indicação para movimentar os dentes adjacentes à fissura. Pode-se também acrescentar que o EOAS contribui para melhora na estética facial ao elevar a asa nasal do lado da fissura, quando houver assimetria (Krimmel et al 2011).

O tratamento ortodôntico é de fundamental importância para o prognóstico da cirurgia e deve incluir, no período pré-operatório, a correção da morfologia do arco superior, permitindo o alinhamento dos segmentos maxilares entre si, para que o enxerto seja interposto às duas paredes ósseas possíveis.

A técnica cirúrgica empregada para a realização do EOAS no HRAC é aquela difundida pela equipe de Oslo (Abyholm, Bergland e Semb 1981 e Bergland, Semb e Abyholm 1986). Procede-se a uma incisão vestibular oblíqua à meia distância entre o centro da coroa do primeiro molar e a papila gengival mesial; prossegue-se com uma incisão intra-sulcular que se estende até a margem lateral da fissura, contorna o seu limite gengival, atingindo o segmento contralateral da maxila, tendo seu fim na região intra-sulcular dos incisivos centrais.

A partir desta incisão oblíqua, divide-se o retalho por aproximadamente 5 mm, incisa-se o periósteo e descola-se a mucosa vestibular obtendo-se assim um retalho de espessura total. A mucosa palatina é divulsionada e suturada. Logo em seguida procede-se ao descolamento e reposicionamento superior da mucosa do assoalho nasal e sua sutura, para o fechamento da fístula e para a criação do

espaço físico onde o enxerto ósseo particulado proveniente da medula do íliaco é cuidadosamente acomodado, ainda que sob condensação. O retalho vestibular é reposicionado até o total recobrimento do enxerto ósseo e de toda a extensão óssea divulsionada, sem tensão; suas bordas são debridadas e, por fim, realiza-se a sutura das incisões preferencialmente com pontos simples. É importante observar que um periodonto saudável estabelece-se principalmente quando o desenho do retalho prevê que mucosa ceratinizada recubra a área enxertada.

Quanto ao material empregado, há três processos diferentes associados a um enxerto ósseo bem sucedido: osteogênese, osteoindução e osteocondução (Misch e Dietsh 1993). Células osteogênicas estimulam a formação de osso em tecidos moles ou aceleram o crescimento ósseo nos próprios sítios ósseos. Materiais osteoindutores estimulam a osteogênese ao intensificar a regeneração óssea, e novo osso pode ser observado onde antes não havia. Na osteocondução fornece-se uma matriz ou um arcabouço para a aposição de novo osso; para levar ao crescimento ósseo em sua superfície, materiais osteocondutivos dependem da presença de osso no leito receptor ou de células mesenquimais diferenciadas.

O osso autógeno, há muito considerado o padrão ouro entre os materiais de enxertia, induz a formação óssea por osteogênese, osteoindução e osteocondução (são eventos que se sobrepõem). Entre as vantagens de sua utilização estão a qualidade do osso formado, o custo reduzido, antigenicidade e risco de contaminação cruzada também menores e maior previsibilidade no reparo de defeitos mais amplos e/ou muito atróficos (Misch 2010).

É consenso que o enxerto ósseo autógeno é o material de escolha quando se realiza o EOAS (Abyholm, Bergland e Semb 1981, Bergland, Semb e Abyholm 1986 e Boyne e Sands 1972), e, entre os sítios doadores, a medula da crista ilíaca é

a mais comumente utilizada, por ser ricamente celularizada e permitir rápida vascularização, assim como pelo volume ósseo disponível (Herford e Dean 2011 e Zouhary 2010). Autores reportam índices de sucesso maiores que 90% quando da utilização do enxerto de íliaco (Bergland, Semb e Abyholm 1986).

Buscando escalas que melhor avaliassem os resultados obtidos com EOAS, Kindelan, Nashed e Bromige (1997) e Witherow et al (2002) encontraram, respectivamente, índices de sucesso de 73% e 68%, com enxerto medular de crista ilíaca.

Williams et al (2003) pretendendo avaliar o prognóstico de EOAS em crianças com fissura labiopalatina no Reino Unido encontraram 55% de bons resultados. Tais valores foram associados à descentralização dos serviços prestados, mas principalmente à idade um pouco mais elevada de alguns pacientes (meses apenas em relação cronologia ideal). Recentemente, Felstead et al (2010) publicaram resultados que refletiram as alterações implementadas no sistema (sua centralização em regiões); 94% dos casos atingiram índices de sucesso na região sudoeste do Reino Unido. Todos os enxertos, tanto no primeiro como no segundo trabalho, também foram medula de crista ilíaca. McIntyre e Devlin (2010) levantaram os dados dos serviços escoceses após essa reorganização do sistema e encontraram 76% de sucesso em EOAS.

E assim, Trindade et al 2005, em uma amostra colhida no HRAC-USP, observaram índice de sucesso de 86% quando a cirurgia de enxerto ósseo alveolar foi realizada em indivíduos com fissura completa de lábio e palato unilateral antes da irrupção do canino permanente. Jia, Fu e Ma (2006) enfatizaram com seus resultados a importância de realizar EOAS previamente à irrupção do canino (95%

de sucesso); a maior amplitude da fissura comprometeu os resultados apenas quando o canino já estava irrompido.

Rawashdeh e Nimri (2007) relataram ter encontrado altura da crista óssea superior a 75% em 90% dos casos de fissura unilateral quando o EOAS foi realizado antes de o canino irromper e em 80% após tê-lo feito.

Miller et al 2010 também encontraram bons resultados ao analisarem sua amostra, mas recomendam que se realize o EOAS mais precocemente, ainda durante a irrupção dos incisivos centrais superiores, por observarem melhores resultados clínicos periodontais para estes dentes, no que são corroborados por Precious (2009).

Rawashdeh (2008) referiu que a utilização da crista ilíaca como área doadora era bem tolerada pela maioria dos pacientes. Quase todos os pacientes acompanhados relataram dor na crista ilíaca por em média 10 dias, porém mais de 76% deles responderam que a dor pós-operatória na área doadora era igual ou até menor que sua expectativa, e o valor médio, numa escala de zero a dez, para a pior dor foi 4 (sendo zero a ausência de dor). Aproximadamente 42% dos pacientes apontaram a crista ilíaca como mais dolorida que a boca e 91% já conseguiam caminhar após as primeiras 24 horas de pós-operatório.

Parecem consensuais na literatura estes resultados. Dawson, Egbert e Myall (1996), Rudman (1997), Falkensammer et al (2009) e Baqain et al (2009) acreditam que a morbidade da retirada do enxerto de crista ilíaca seja frequentemente sobrestimada. Mesmo que esteja presente, a dor pode facilmente ser controlada pelo uso de analgésicos e/ou anestésicos locais (Barkhuysen et al 2009, Dashow et al 2009, Ouaki et al 2009 e Sbitany et al 2010); não é necessária uma hospitalização mais longa de que 4 dias em média, a maioria dos pacientes

deambula após as primeiras 24 horas e em 2 semanas a marcha é normal. Isto quando a técnica empregada para coleta do material é aberta, mais invasiva. Porque quando os volumes necessários são menores, pode-se optar por uma abordagem mais conservadora, com o uso de trefina e/ou osteotomo cilíndrico (Altman e Blenkinsopp 1994, Cobb et al 2010 e Schaaf et al 2010), o que reduz a demanda por analgesia e abrevia o período de hospitalização. Constantinides et al (2008) compararam inclusive a retirada de medular de íliaco com as técnicas aberta e fechada e os resultados obtidos nos enxertos alveolares e não observaram diferenças nos índices de sucesso.

Em 2010, Thuaksuban, Nuntanaranont e Pripatnanont compararam enxerto autógeno apenas e enxerto autógeno associado a osso bovino desproteínizado, nas fissuras alveolares. Não encontraram diferenças significantes entre eles, tanto em relação à reabsorção óssea como à irrupção do canino no enxerto, mas a dor referida no segundo grupo foi menor devido à técnica menos invasiva empregada para a coleta do enxerto.

Apenas Becker et al (2011) referiram diminuição considerável na qualidade de vida de pacientes em pós-operatório da retirada de enxerto de crista ilíaca, mas também pelos mesmos questionários obtiveram relatos de que estes pacientes submeter-se-iam ao procedimento novamente se necessário. Há que se ressaltar aqui que a idade dos pacientes variou de 17 a 89 anos.

Mesmo com todos os relatos bem-sucedidos da retirada de enxerto da crista ilíaca sempre se está buscando uma alternativa a ela. Calota craniana, sínfise mandibular e tíbia são áreas que podem ser consideradas como alternativas, desde que se avalie a condição clínica do paciente, sua idade, a amplitude da fissura e a qualidade óssea que se pretende obter (Morselli et al 2009).

Em Gotemburgo, Suécia, utiliza-se a tíbia como área doadora desde 1958 (Lija 2009). Walker et al (2009) referiram que o uso da tíbia como área doadora popularizou-se no Reino Unido no final da década de 90 e também encontraram bons resultados em uma amostra de 40 pacientes questionados sobre seu pós-operatório.

Borstlap et al (1990) compararam es enxertos de costela e mento em fissuras completas de lábio e palato; os melhores resultados foram os de mento, o que os fez indicá-lo como escolha desde que houvesse disponibilidade óssea suficiente. Mikoya et al (2010) afirmaram que o enxerto ósseo monocortical mandibular apresentou-se muito eficaz na formação de uma ponte óssea nas fissuras labiopalatinas e não atrapalhou a irrupção dos dentes adjacentes à fissura. Ou, se o defeito da fissura fosse muito amplo, mesmo usando enxerto bicortical de sínfise mandibular, Weijs et al (2010) acrescentavam a ele grânulos de tricálcio fosfato (β -TCP) para obter o preenchimento desejado e observaram que não houve diferença estatisticamente significativa no padrão de irrupção dos caninos adjacentes à fissura.

Alguns autores acrescentam plasma rico em plaquetas (PRP) para potencializar o material enxertado, uma vez que estariam somando a ele fatores de crescimento. Rullo et al (2007) adicionaram-no a enxerto de mento dadas as limitações da qualidade de tecido mole do caso que relataram. Não puderam comprovar o efeito do PRP mas sentiram-se mais seguros ao fazê-lo. Já Lee et al (2009) e Luaces-Ray et al (2010) não encontraram diferenças estatisticamente significantes ao comparar enxerto ósseo autógeno de medula de crista ilíaca ao mesmo enxerto acrescido de PRP. Ao contrário, Marukawa et al (2011) animaram-se

com seus resultados porque atribuíram a menor reabsorção óssea após um ano do EOAS à adição de PRP.

Há vários trabalhos em que se faz uma aspiração da medula óssea, para se obter células-tronco, fatores de crescimento e citocinas, e se semeia este material em diferentes meios para transplante ao defeito ósseo da fissura.

Gimbel et al (2007) organizaram sua amostra em três grupos; no primeiro, semearam o aspirado de medula óssea em uma matriz de colágeno reabsorvível; o segundo foi submetido ao EOAS; e o terceiro, a uma técnica de coleta do enxerto menos invasiva, utilizando um trocar para biópsia. Não comentaram os índices de sucesso dos enxertos em si, mas observaram menor desconforto pós-operatório no primeiro grupo.

Pradel et al (2008) cultivaram células-tronco obtidas por biópsia intrabucal em uma criança de 10 anos de idade e as semearam em matriz de colágeno reabsorvível para serem transplantadas. Dezoito meses depois, observaram o reparo ósseo completo e a irrupção espontânea do canino no espaço da fissura.

Behnia et al (2009) reportaram dois casos clínicos em que utilizaram células-tronco mesenquimais cultivadas em laboratório, semeando-as em matriz óssea desmineralizada misturada a sulfato de cálcio. Na análise tomográfica não obtiveram 50% de preenchimento ósseo do defeito em 4 meses de pós-operatório.

Para eliminar a área doadora, 24 pacientes com fissura labiopalatina receberam aloenxertos ósseos desmineralizados nos defeitos alveolares. Os autores (Maxson et al 1990) observaram a formação de ponte óssea completa em 21 deles, a irrupção dos caninos no próprio enxerto em 9 e movimentação ortodôntica em 15; os demais foram reabilitados com prótese parcial fixa. Mas salientaram que em fissuras amplas ou bilaterais a melhor opção seria osso autógeno.

Matsui et al (2006) associaram malha de titânio ao enxerto autógeno para minimizar a reabsorção em altura e espessura e favorecer a instalação de implantes na área da fissura. Os 15 pacientes que receberam este tratamento já haviam sido submetidos ao EOAS no passado e necessitavam de uma complementação sua para a reabilitação. Le e Woo (2009) colocaram aloenxerto ósseo mineralizado e membrana de colágeno nos defeitos alveolares de 2 pacientes com fissura labiopalatina, também para a instalação de implantes, no que foram bem-sucedidos. Ressalte-se que no segundo acrescentaram proteína morfogenética óssea ao enxerto particulado.

Apesar dos êxitos referidos na literatura, os quais consagram a técnica cirúrgica já empregada para enxerto ósseo alveolar (Boyne e Sands 1972, Abyholm, Bergland e Semb 1981), a bioengenharia busca incessantemente um substitutivo ósseo sintético que proporcione índices de sucesso tão significativos, com menor morbidade.

As proteínas morfogenéticas ósseas (bone morphogenetic proteins-BMP) são um grupo de proteínas que fazem parte da superfamília de fatores de crescimento (TGF- β) e estão envolvidas no desenvolvimento embriológico e na formação do esqueleto. Quantidades mínimas destas proteínas estão presentes no esqueleto maduro, participando de sua manutenção e reparo das fraturas ósseas. Urist (1965) e Urist e Strates (1971), por meio de extensa pesquisa laboratorial, observaram e identificaram estes agentes, nomeando-os BMPs. Seus trabalhos demonstraram que quando porções de matriz óssea alogênica desmineralizada e liofilizada foram colocadas em “bolsas” em tecido mole (musculatura) de coelhos houve formação óssea, ou seja, havia na matriz óssea agentes capazes de induzir a formação de osteoblastos, as BMPs.

Como resultado de um longo trabalho de purificação dos ossos, quantidades insignificantes de BMP eram obtidas. Mais tarde, a molécula rhBMP-2 (proteína morfogenética óssea recombinante humana) foi sequenciada e clonada (Wozney 1999), e esta tecnologia permite agora sua produção em larga escala para que seja usada laboratorial e clinicamente.

Quando colocada em meio adequado, a rhBMP-2 induz formação óssea. O início do processo não se faz necessariamente pela introdução de células que formam osso. Ao contrário, a rhBMP-2 age localmente para concentrar as células mesenquimais hospedeiras ali e influenciar sua diferenciação em células que formam osso. Ela tem atividade mitogênica mas esta é seletiva (Chen, Zhao e Mundy 2004). Para que se tenha um efeito que possa ser observado clinicamente são necessárias doses “superfisiológicas”, algo em torno de 200.000 vezes a concentração fisiológica estimada da BMP-2 natural, encontrada no osso.

Até recentemente, o uso destes materiais esteve limitado ao ambiente experimental. Boyne (1996) simulou em macacos defeitos mandibulares críticos, que necessitariam de enxertos autógenos, para demonstrar o efeito da rhBMP-2. A espessura dos defeitos foi mantida por malha de titânio uma vez que eram de espessura completa. As doses de BMP aplicadas à membrana de colágeno foram variáveis entre os sítios e o controle recebeu osso medular. Em 4 meses os defeitos receberam implantes e aos 5, três animais foram sacrificados. Observou-se semelhança no padrão de regeneração óssea cortical e medular. Em 1998, Boyne, Nath e Nakamura simularam fissuras alveolares em macacos e compararam a regeneração óssea por enxerto autógeno e rhBMP-2 apenas e não encontraram diferenças entre eles. Em 2001, Boyne avaliou novamente a regeneração óssea com

rhBMP-2 em defeitos críticos em macacos, tanto em mandíbula como em fissuras alveolares e permaneceu otimista com os resultados.

Brandão et al (2002) testaram em alvéolos de extração em ratos hidroxiapatita e hidroxiapatita com BMP, além do controle negativo. Não houve nenhuma melhora no processo de reparo, com algum atraso inclusive nos grupos tratados em determinado momento.

Zhang et al (2006) investigaram a capacidade osteogênica de rhBMP-2 em um arcabouço de nano-hidroxiapatita (nano-HA), colágeno e ácido polilático, usado como meio de cultura para células de periósteo, e transplantado para tecido subcutâneo de camundongo. Os resultados obtidos reforçaram esta técnica como engenharia para regeneração óssea.

Sawada et al (2009) propuseram um hidrogel para liberação controlada de rhBMP-2 e regeneração de defeitos alveolares em coelhos e obtiveram bons resultados, assim como Takahashi, Yamamoto e Tabata já o tinham feito em 2005, ao produzirem uma gelatina com certa porosidade para favorecer a migração e proliferação celular, além de carrear o fator de crescimento.

Para avaliar diferentes arcabouços usados em reparos de fissuras alveolares, Nguyen et al (2009) colocaram respectivamente membrana de colágeno reabsorvível, rhBMP-2 em membrana de colágeno reabsorvível, tricálciofosfato+hidroxiapatita, tricálciofosfato+hidroxiapatita+rhBMP-2 e nenhum material no quinto grupo de defeitos críticos, em ratos. Ficaram surpresos ao perceber que o acréscimo de rhBMP-2 ao tricálciofosfato+hidroxiapatita apresentou pouca diferença quanto à neoformação óssea.

Thoma et al (2010) também pretenderam avaliar diferentes arcabouços para rhBMP-2 uma vez que a membrana de colágeno tinha limitações na manutenção do

espaço. Em defeitos criados em cães colocaram rhBMP-2 em membrana de colágeno absorvível (MCA) sob malha de titânio, rhBMP-2 em MCA e aloenxerto ósseo seco e congelado (AOSC), rhBMP-2 em MCA e aloenxerto ósseo seco, congelado e desmineralizado (AOSCD), aloenxerto medular em bloco envolto pela MCA com rhBMP-2. A combinação aloenxerto medular em bloco e rhBMP-2 proporcionou o maior aumento em espessura do rebordo alveolar.

A própria empresa que fabrica o produto rhBMP-2 com MCA, comercialmente Infuse® Bone Graft, Medtronic Sofamor Danek USA, já anunciou que há pesquisas clínicas em busca de um novo carreador (esponja de colágeno com grânulos de fosfato de cálcio incorporados), com maior resistência à compressão (McKay 2009).

Yamashita et al (2010) criaram defeitos pós-exodontia em cães, removendo a tábua vestibular dos alvéolos, e os preencheram 3 meses após, para recuperar a espessura comprometida. Usaram osso autógeno em um grupo, rhBMP-2 em membrana de colágeno (Infuse® Bone Graft) no segundo, rhBMP-2 em membrana de colágeno e matriz cerâmica no terceiro, membrana de colágeno e matriz cerâmica no último. Não encontraram diferença estatisticamente significativa mas observaram que os sítios que receberam rhBMP-2 em membrana de colágeno apresentavam densidade óssea semelhante à do enxerto autógeno.

A efetividade do ganho ósseo vertical foi avaliada no crânio de coelhos que receberam bloco ósseo bovino desproteinizado e bloco ósseo humano seco, com e sem rhBMP-2, com e sem regeneração tecidual guiada (Kim, Shin e Shin 2010). Os melhores resultados foram obtidos com bloco ósseo humano seco, sendo equivalentes com rhBMP-2 ou membrana de politetrafluoroetileno.

Gutwald et al (2010) observaram resultados mais favoráveis quando realizaram levantamento de seios maxilares em ovelhas com rhBMP-2 em membranas de ácido polilático e poliglicólico, do que com medula do osso pélvico; o contato osso/implante e a densidade óssea foram significativamente melhores no grupo teste.

A agência reguladora americana Food and Drugs Administration (FDA) aprovou primeiro o uso do Infuse[®] Bone Graft em cirurgias ortopédicas; em 2002, para as de coluna vertebral (fusão espinal lombar) e em 2004 como enxerto ósseo para a redução de fraturas de ossos longos com perda de substância. Em março de 2007 é que foi autorizado seu uso nas cirurgias de levantamento de seio maxilar e correção de defeitos alveolares. Sua utilização nas cirurgias craniomaxilofaciais prevê a reconstrução de defeitos após ressecções mandibulares, reconstrução de rebordos para a reabilitação protética e reconstrução das fissuras alveolares (Herford, Boyne e Williams 2007, Wikesjö et al 2007 e Davies e Ochs 2010).

Com o propósito de avaliar se a adição de rhBMP-2 a um xenoenxerto melhoraria a regeneração óssea guiada, Jung et al (2003) acompanharam pacientes que precisaram de aumento em espessura de rebordo para a instalação de implantes. Tanto o grupo controle como o teste receberam o xenoenxerto e MCA; mas o teste recebeu também rhBMP-2. Ambos apresentaram bons resultados em altura e densidade ósseas e contato osso/implante, mas os do grupo teste foram ligeiramente melhores. Após 3 e 5 anos avaliaram os resultados destes mesmos grupos e confirmaram a terapêutica bem-sucedida (Jung et al 2009).

Boyne et al (2005) publicaram o primeiro estudo para definir qual dosagem de rhBMP-2 estaria mais bem indicada para levantamento de seio maxilar, para a posterior instalação de implantes; a de 1,5mg/ml apresentou resultados melhores

que a de 0,75mg/ml. Fiorellini et al (2005) avaliaram duas concentrações diferentes de rhBMP-2 em MCA em defeitos alveolares pós-exodontia e encontraram valores significativamente superiores em ganho de altura e espessura ósseas nos grupos que receberam 1,5mg/ml rhBMP-2 contra o grupo placebo (apenas MCA) e o controle negativo.

Triplett et al (2009) atestaram a segurança e efetividade do uso de rhBMP-2 em MCA para o levantamento de seio maxilar em estudo clínico randomizado, ao compararem-no ao enxerto autógeno de ílaco. Os índices de sucesso foram similares após a instalação dos implantes, reforçando a indicação de rhBMP-2 para este fim uma vez que eliminaria a necessidade de uma área doadora.

Carter et al (2008) propuseram o uso *off label* de rhBMP-2 em MCA para a reconstrução de defeitos mandibulares extensos em 5 pacientes que haviam sofrido algum tipo de cirurgia ressectiva; obtiveram bons resultados em 3 deles, enquanto os demais foram submetidos a enxertos ósseos autógenos de crista ilíaca, então bem-sucedidos.

Tom et al (2008) relataram um caso clínico de fissura de Tessier VII com hipoplasia mandibular do lado esquerdo, a qual trataram com distração osteogênica e rhBMP-2.

Herford e Boyne (2008) revisaram os casos de 14 pacientes que receberam rhBMP-2 em MCA para regeneração óssea de defeitos mandibulares causados por lesões tumorais ou secundários à osteomielite; em todos eles a reabilitação proposta foi bem sucedida.

Em 2005 Chin et al publicaram artigo no qual relataram o reparo de 50 defeitos alveolares em 43 pacientes com fissura labiopalatina por meio de rhBMP-2 em MCA; foram bem-sucedidos em 49 deles.

Doze pacientes com fissuras unilaterais de lábio e palato foram avaliados quanto ao volume ósseo formado após receberem EOAS (2 deles) e rhBMP-2 em MCA (os demais). Apresentaram em média 78,1% e 71,7% de preenchimento, respectivamente (Herford et al 2007).

Para pacientes que receberiam o EOAS tardiamente, Dickinson et al (2008) propuseram o uso de rhBMP-2 em MCA, para minimizar as limitações do processo de reparo. Pela análise volumétrica, o grupo que recebeu o material testado apresentou maior preenchimento do defeito alveolar (93% versus 63%) após 1 ano de pós-operatório, em relação ao grupo que recebeu enxerto autólogo de crista ilíaca.

Fallucco e Carstens (2009) revisaram seus resultados em pacientes que foram submetidos ao enxerto ósseo alveolar primário entre os anos de 2004 e 2006. A aplicação de rhBMP-2 em MCA nestes casos foi *off label*. Em 16 das 17 fissuras que receberam o material houve formação de um trabeculado ósseo que preencheu o defeito em altura e espessura.

Alonso et al (2010) compararam rhBMP-2 (grupo1) e EOAS (grupo2) em 16 pacientes com fissura labiopalatina distribuídos aleatoriamente entre os grupos. Observaram que o preenchimento ósseo aferido pelo volume aumentou no grupo 1 entre 6 meses e 1 ano, aproximando-se do grupo 2. Quanto à altura, no grupo 1 houve aumento no intervalo de 6 meses para 1 ano mas permaneceu inferior à do grupo 2. Há que se destacar também que a irrupção dentária no grupo experimental ocorreu sem intercorrências.

Por representar uma opção de tratamento recente, são necessárias pesquisas que verifiquem se a rhBMP-2 pode ser empregada com sucesso ou não como substitutivo ósseo à medula de crista ilíaca, nas cirurgias de enxerto alveolar

secundário, buscando reduzir a morbidade das etapas terapêuticas no processo de reabilitação do indivíduo com fissura labiopalatina.

OBJETIVO

2 OBJETIVO

Utilizou-se a proteína morfogenética óssea (rhBMP-2) nas cirurgias de enxerto alveolar secundário, em substituição ao osso medular de crista ilíaca, para comparar seus resultados e verificar se pode justificar-se como opção de tratamento ao padrão ouro.

MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados sujeitos com fissura de lábio e palato completa unilateral em época ideal para realizar a cirurgia de enxerto ósseo alveolar (antes da irrupção do canino permanente), que apresentavam os segmentos do arco superior alinhados e nivelados entre si e cujos responsáveis concordaram em que participassem deste estudo, após leitura minuciosa e assinatura espontânea do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídos da amostra aqueles que apresentavam síndromes craniofaciais e/ou co-morbididades.

Estes indivíduos foram distribuídos em dois grupos, o controle e o teste. O primeiro recebeu enxerto autógeno de crista ilíaca, enquanto o grupo teste, proteína morfogenética óssea recombinante humana (rhBMP-2) em esponja de colágeno absorvível (MCA). A amostra obtida foi de 12 indivíduos em cada grupo.

Ambos seguiram a rotina pré-operatória de exames clínicos, laboratoriais e radiográficos (radiografia oclusal de maxila). Também realizaram exames tomográficos de feixe cônico (i-Cat Imaging System – cone beam, Imaging Sciences International, Hatfield, USA) de toda a extensão da maxila, para definição do defeito ósseo alveolar nas três dimensões, a fim de melhor planejamento cirúrgico e análise dos resultados. O exame obedeceu as seguintes especificações: FOV (campo de visão) de 6 cm localizado a partir da borda incisal do incisivo central, tempo de exposição de 40 segundos e resolução de 0,2 voxels.

A técnica cirúrgica executada foi a mesma já descrita anteriormente, variando apenas o material de preenchimento do defeito ósseo alveolar. Embora fossem dois cirurgiões bucomaxilofaciais a realizar as cirurgias, a técnica estava de tal forma padronizada entre eles que esta não foi considerada uma variável significativa.

Figura 1 - Defeito em rebordo alveolar.

Figura 2 - Retalho dividido a partir da incisão oblíqua à mesial do 1º molar.

Figura 3 - Descolamento de retalho mucoperiosteal (A) e do assoalho nasal (B).

Figura 4 - Sutura do assoalho nasal.

Figura 5 - Preenchimento do defeito alveolar por osso autógeno medular particulado.

Figura 6 - Sutura final com rotação de retalho.

O kit de rhBMP-2 e MCA em sua forma comercial Infuse[®] Bone Graft foi fornecido gratuitamente pela empresa fabricante, Medtronic Sofamor Danek. Foi utilizado um kit pequeno (com duas membranas) em cada fissura. A proteína veio em forma liofilizada e foi reconstituída em 3.2ml de água destilada. Cada 1ml da solução continha 1,5mg de rhBMP-2. Aguardaram-se 15 minutos para sua solubilização e homogeneização para que fosse aplicada à MCA por gotejamento (metade do volume obtido em cada membrana). Aguardaram-se mais 15 minutos, tempo mínimo necessário para adequada embebição da esponja. Antes de ser levada ao leito receptor, a membrana embebida foi recortada em algumas tiras para que fosse gentilmente acomodada à cavidade.

Figura 7 - Disposição do material no kit: frasco com a proteína liofilizada, água destilada (A) e membrana de colágeno (B).

Figura 8 - Solubilização da proteína.

Figura 9 - Gotejamento da solução sobre a membrana.

Figura 10 - Embebição das membranas de colágeno.

Figura 11 - Recorte das membranas.

Figura 12 - Acomodação das membranas à fissura.

Antibioticoprofilaxia foi realizada a partir da indução anestésica, com 30mg/kg de peso de Cefazolina EV na primeira dose e 25mg/kg a cada 8 horas nas primeiras 24 horas. Analgesia (Ibuprofeno 1 gota/kg) foi mantida a cada 8h nas primeiras 24 horas e se necessária nos dias que se seguiram. Foi seguida rigorosamente a mesma rotina de cuidados pós-operatórios para os dois grupos, embora no grupo teste não tenha sido realizada drenagem linfática. O período de internação foi de 4 dias, para que pudessem ser acompanhados e orientados. Ênfase sempre foi dada à qualidade da higiene bucal. O edema facial observado no grupo teste acentuou-se do terceiro para o quarto dia, ao contrário do que se verificava no grupo controle, quando já se tornava mais flácido. Os grupos controle e teste não estiveram hospitalizados concomitantemente.

No período pós-operatório, os sujeitos foram submetidos aos exames radiográficos (periapical da fissura) e tomográficos aos 6 meses e 1 ano, além da avaliação clínica nestes intervalos de tempo.

Os exames clínicos, laboratoriais e radiográficos foram realizados nas dependências do HRAC-USP, e as tomografias, na Faculdade de Odontologia de Bauru-USP.

Os resultados dos exames imaginológicos foram analisados por 5 juízes (2 ortodontistas, 2 cirurgiões bucomaxilofaciais e 1 radiologista), orientados para as escalas de avaliação propostas, em dois momentos diferentes, com intervalo de uma semana entre as referidas avaliações, e então encaminhados para análise estatística.

Para avaliação da altura do septo ósseo as imagens de tomografia foram reformatadas em três tomadas periapicais: vestibular (V), intermediária ou média (M) e palatina (P), selecionadas num corte axial, tendo como referência o incisivo central contralateral.

Figura 13 - Corte axial selecionado para fornecer os cortes coronais.

Figura 14 - Corte coronal vestibular.

Figura 15 - Corte coronal médio.

Figura 16 - Corte coronal palatino.

Tanto para a análise destes cortes coronais como para a das radiografias periapicais escolheu-se a escala de Chelsea como sugerido por Witherow et al (2002), uma vez que na maioria dos casos o canino ainda não havia irrompido na fissura. Por esta escala, atribuiu-se conceito A para o septo ósseo com 100% de altura desde a junção amelocementária (JAC); B, se com apenas 25% na JAC; C, se presente em 75% da extensão das raízes desde o ápice; D, em 50% desde o ápice; E, para uma ponte óssea em qualquer altura mas bastante estreita, sem preenchimento apical e coronal; F, se apenas 25% ou menos estivesse presente apicalmente.

Para avaliação em espessura do rebordo alveolar, foram selecionados nas imagens tomográficas três cortes axiais em alturas diferentes: junção amelocementária (JAC), intermediário ou médio (M) e ápice, também considerando o incisivo central contralateral a referência.

Figura 17 - Corte axial na altura da junção amelocementária.

Figura 18 - Corte axial na altura do 1/3 médio da raiz do incisivo central contralateral.

Figura 19 - Corte axial na altura do ápice do incisivo central contralateral.

Propôs-se para esta análise um escore de 1 a 4, sendo 1 (****) para a espessura completa, 2 (***) para 75% de preenchimento, 3 (**) para 50% e 4 (*) para ausência de ponte óssea ou quando esta fosse apenas uma lâmina.

As avaliações foram anotadas em uma ficha específica e depois transcritas para planilhas (Apêndice 3 a 8) de modo a permitir a análise estatística. É importante salientar que nestas fichas os indivíduos foram identificados apenas por seu número de registro no hospital, sem que houvesse menção alguma a quem pertencia ao grupo controle ou ao teste.

Para a determinação do volume ósseo neoformado foi utilizado o software Dentalslice- Bioparts.

Para tanto foi necessária a conversão dos arquivos DICOM, gerados após aquisição da tomografia pelo i-Cat e transferidos para o CD, em arquivos BPT (arquivo de leitura no programa Dentalslice).

Figura 20 - Imagem obtida no conversor do Dentslice na qual a área da fissura no pré-operatório é demarcada com os instrumentos de desenho do navegador do sistema.

Com o arquivo convertido para o programa, a tomografia foi então reformatada para que fossem obtidos os cortes de 1mm de espessura, indicados para a obtenção de imagens 3D. A demarcação do defeito ósseo no pré-operatório e da área não preenchida pela neofomação óssea no pós-operatório de 6 meses e 1 ano foi realizada pelo operador do programa em vários cortes, desde a abertura piriforme contralateral até a junção amelocementária do incisivo central também do lado não fissurado. Optou-se por este dente como referência por sua posição mais constante em todas as tomadas tomográficas. Os cortes foram feitos com instrumentos de desenho do sistema de navegação do programa e geraram uma imagem 3D por meio do conversor do Dentslice.

Figura 21 - Imagem 3D gerada pelo conversor do Dentslice a partir das demarcações realizadas nos cortes de 1 mm de espessura.

Essa imagem 3D gerada foi enviada como arquivo ao programa Dentslice, no qual uma ferramenta realizou os cálculos de valores de área e volume da região demarcada.

Figura 22 - Interface do programa DentalSlice onde a imagem 3D gerada pelo conversor será analisada em relação à área e volume da região demarcada anteriormente.

A partir dos dois volumes obtidos pelo programa (pré-operatório com o volume da fissura e pós-operatório com volume alveolar não preenchido), a porcentagem de preenchimento ósseo foi calculada pela seguinte fórmula:

$$\frac{V_{\text{fissura}}}{V_{\text{fiss}} - V_{\text{ñpreen}}} = \frac{100\%}{X}$$

Os valores obtidos foram tabelados e encaminhados para análise estatística.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Dos 24 sujeitos incluídos neste estudo, 9 apresentavam fissura completa de lábio e palato do lado direito e 15 do lado esquerdo; sua média de idade foi de 10 anos e 7 meses no momento da cirurgia (9 a 11 anos de idade); 16 eram do gênero masculino e 8, do gênero feminino.

A partir das planilhas que continham os conceitos atribuídos pelos examinadores para análise de altura do septo ósseo formado aplicou-se o teste qui-quadrado para a comparação das alturas entre os dois grupos, aos 6 meses e em 1 ano de pós-operatório, tanto para as radiografias periapicais como para as tomografias.

Assim, observaram-se na análise radiográfica aos 6 meses 72,73% de septos ósseos tipo A (8), 18,18% B (2) e 9,09% C (1) no grupo controle; um sujeito não realizou este exame. Para o grupo teste, observaram-se 91,67% A (11) e 8,33% B (1); esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,41336$) entre os grupos.

No pós-operatório de 1 ano, os valores foram 75% A (9), 8,33% E (1), 8,33% F (1) e 8,33% C (1) no grupo controle e 100% A (12) no teste, $p=0,33015$.

No primeiro corte tomográfico (V), aos 6 meses, observaram-se 70% A (7), 20% D (2) e 10% F (1) no grupo controle; em um caso a imagem não pôde ser classificada e um sujeito não realizou o exame. No grupo teste, foram 91,67% A (11) e 8,33% B (1); $p=0,19135$.

No segundo corte (M), aos 6 meses, observaram-se 70% A (7), 20% D (2) e 10% B (1) no grupo controle. No grupo teste, foram 91,67% A (11) e 8,33% B (1); $p=0,25543$.

No terceiro corte (P), aos 6 meses, observaram-se 77,78% A (7), 11,11% C (1) e 11,11% D (1) no grupo controle. No grupo teste, foram 91,67% A (11) e 8,33% B (1); $p=0,31659$.

No primeiro corte tomográfico (V), em 1 ano, observaram-se 75% A (6), 12,50% D (1) e 12,50% F (1) no grupo controle; em dois casos a imagem não pôde ser classificada e dois sujeitos não realizaram o exame. No grupo teste, foram 100% A (12); $p=0,18888$.

No segundo corte (M), em 1 ano, observaram-se 75% A (6), 12,50% B (1) e 12,50% D (1) no grupo controle; em dois casos a imagem não pôde ser classificada e dois sujeitos não realizaram o exame. No grupo teste, foram 100% A (12); $p=0,18888$.

No terceiro corte (P), em 1 ano, observaram-se 75% A (6), 12,50% D (1) e 12,50% E (1) no grupo controle; em dois casos a imagem não pôde ser classificada e dois sujeitos não realizaram o exame. No grupo teste, foram 100% A (12); $p=0,18888$.

Foram obtidos 86,4% de concordância entre as análises radiográfica e tomográfica (corte M), com $kappa=0,58$, aos 6 meses, e 90% em 1 ano, $kappa=0,47$.

Para comparação das espessuras aplicou-se o teste de Mann-Whitney.

No grupo controle, aos 6 meses, a média de preenchimento ósseo encontrada foi de 2,6 na JAC, 1,95 em M e 2,25 no ápice; no grupo teste, observou-se 1,85 na JAC, 1,5 em M e 1,916667 no ápice.

Em 1 ano, no grupo controle, a média dos escores de preenchimento ósseo encontrada foi de 2,3 na JAC, 1,75 em M e 2,2 no ápice; no grupo teste, observou-se 1,772727 na JAC, 1,416667 em M e 1,375 no ápice.

Há que se ressaltar que na altura de corte JAC a espessura pôde ser medida em apenas 5 casos do grupo controle tanto aos 6 meses como em 1 ano. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos.

Não foi calculado o índice kappa intra-examinador uma vez que o número de categorias era muito grande. Para o índice kappa inter-examinador escolheu-se a segunda análise de cada um; para variável altura V, kappa=0,28, altura M, kappa=0,28, altura P, kappa=0,35, espessura JAC, kappa=0,21, espessura M=0,45, espessura apical, kappa=0,47; na análise radiográfica, kappa=0,22.

Na avaliação volumétrica, encontrou-se uma média de preenchimento de 45,34% aos 6 meses no grupo controle e 40,63% no teste; 53,33% em 1 ano no grupo controle e 53,1% no teste.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A reabilitação de um indivíduo com fissura de lábio e palato requer um esforço multidisciplinar. E é difícil pensar num protocolo de tratamento para as fissuras que comprometem o rebordo alveolar sem que se considere a indução de neoformação óssea por meio do enxerto ósseo alveolar.

Desde que o enxerto ósseo alveolar secundário (EOAS) foi descrito no início da década de 70 por Boyne e Sands (1972), tornou-se bastante aceito nos centros de reabilitação.

No Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais-USP, Bauru, a cirurgia de EOAS foi introduzida como rotina nas condutas terapêuticas no início da década de 90, quando a instituição recebeu a visita do Prof. Frank Abyholm. E assim, desde então, tem-se empregado a técnica cirúrgica consagrada pela equipe de Oslo, Noruega (Abyholm, Bergland e Semb 1981 e Bergland, Semb e Abyholm 1986).

O material utilizado como enxerto ósseo é a porção medular da crista ilíaca, que permanece como padrão ouro por suas propriedades osteogênicas, osteoindutivas e osteocondutivas (Boyne e Sands 1972, Abyholm, Bergland e Semb 1981, Bergland, Semb e Abyholm 1986, Bayerlein et al 2006, Alonso et al 2010, Felstead et al 2010 e McIntyre et al 2010).

De acordo com Misch (2010), parece pouco provável que os substitutivos ósseos hoje disponíveis (aloenxertos, xenoenxertos e materiais aloplásticos) desafiem o “padrão ouro” num futuro próximo. Entretanto, os fatores de crescimento podem alterar esta realidade. Células-tronco, moléculas sinalizadoras e novos arcabouços são áreas de intensa pesquisa na medicina regenerativa.

A coleta do enxerto autógeno é sempre associada a alguma morbidade, maior ou menor. Eliminar a morbidade que a área doadora pode representar torna-se uma perspectiva bastante interessante, principalmente se considerada toda a sequência de cirurgias a que o indivíduo com fissura labiopalatina completa é submetido.

Neste contexto, as proteínas morfogenéticas ósseas (BMP), identificadas por Urist (1965) e Urist e Marshall (1971), são muito promissoras devido às propriedades osteoindutivas que apresentam. Até então, no HRAC-USP, não se considerou outra alternativa ao enxerto autógeno da medula de crista ilíaca porque não havia um substitutivo ósseo a sua altura. Materiais osteocondutivos poderiam deixar resíduos de um arcabouço não totalmente reabsorvível os quais comprometeriam a irrupção dentária ou movimentação ortodôntica local. As BMPs não produzem estes resíduos.

Na forma como se apresenta, o kit Infuse[®] Bone Graft é interessante porque o carreador para rhBMP-2 é reabsorvível. Está certificado na ANVISA sob número 10099430135, mas o uso proposto neste estudo foi *off label*, uma vez que os sujeitos tinham idade média de 10 anos e 7 meses à época da cirurgia. A própria agência reguladora, em seu site, não condena sistematicamente esta prática uma vez que a ausência de regulamentação pode ser devido à carência de estudos sobre o tema. Trata-se de bom senso. A ação da rhBMP-2 faz-se local e não sistemicamente (Wozney 1999), principalmente se o carreador for MCA, pois a proteína é mantida no local e liberada lentamente. Também por volta de 8-9 anos de idade os maiores incrementos no crescimento maxilar, sagital e transversalmente, já cessaram (Semb 1988).

Não foram observados efeitos colaterais ou intercorrências que pudessem ser associadas a rhBMP-2, exceto o edema tardio, muito acentuado, mas que não demandou nenhuma terapia analgésica.

Quando se determinou a faixa etária dos sujeitos em quem o material seria testado, pretendeu-se trabalhar em condições tais que a única variável que pudesse interferir no prognóstico do resultado fosse o material de enxerto. Embora provavelmente os que mais se beneficiariam fossem aqueles em quem o canino já estivesse irrompido (Dickinson et al 2006).

Quanto ao tipo de fissura, as completas de lábio e palato são as mais frequentes e representam defeitos críticos.

Para as análises radiográfica e tomográfica (cortes coronais) optou-se pela escala de Chelsea (Witherow et al 2002) porque contempla a altura do septo ósseo formado na área da fissura antes da irrupção do canino permanente. O uso de escalas (Bergland, Semb e Abyholm 1986, Kindelan et al 1997, Witherow et al 2002 e Hynes e Earley 2003) é interessante porque associa-se facilmente o conceito à aplicabilidade clínica e, portanto, ao sucesso ou insucesso da cirurgia, e por sua reprodutibilidade.

Na avaliação radiográfica, um dos sujeitos do grupo controle apresentou o exame somente em 1 ano de pós-operatório. O índice de sucesso (A e C, que significam septo ósseo acima de 75% de altura em relação os dentes adjacentes à fissura) do grupo teste foi maior que o controle, embora não houvesse significância estatística. Aos 6 meses, observaram-se 91,67% (somente A) no grupo teste e 81,82% no controle, sendo que destes 72,73% são A. Em 1 ano, os resultados melhoraram e chegaram a 100% A no grupo teste e 83,33% no controle (75% A).

Isto se deveu provavelmente à irrupção do canino na área da fissura. No grupo controle, dois enxertos não formaram ponte óssea adequada.

Estes resultados estão de acordo com o que se encontra na literatura. Bergland, Semb e Abyholm (1986) tiveram índices de sucesso em EOAS de 96% (64% tipo I, altura de septo normal; 32% tipo II, $\frac{3}{4}$ da altura do septo), Kindelan et al (1997) apresentaram 50% de tipo I e 23% de tipo II, Witherow et al (2003) 58% A e 7% C; Trindade et al (2005) encontraram 71% A e 15% C em uma amostra aqui no HRAC-USP. Jia, Fu e Ma (2005) apresentaram 95% de tipos I e II em fissuras completas de lábio e palato. Bayerlein et al (2006) obtiveram 76% de sucesso (tipos I e II) e Felstead et al (2010), 94% (36 em 50 tipo I). McIntyre e Devlin (2010) encontraram 76% de sucesso, com índices tipo I e II.

As tomografias foram realizadas não apenas com a finalidade de planejamento cirúrgico mas porque pretendia-se caracterizar a amostra o melhor possível uma vez que era muito pequena. E o exame tomográfico oferece a possibilidade de análise nas três dimensões espaciais. Honma et al (1999) propuseram acompanhar a ponte óssea formada nas fissuras alveolares, após a realização de EOAS, por meio de tomografias computadorizadas, aos 3 meses e 1 ano de pós-operatório. Vários outros autores usaram esta metodologia nos anos seguintes, às vezes com programas diferentes para a leitura de volume, mas sempre enfatizando que as tomografias eram muito úteis em pesquisas mas não deveriam ser incluídas como rotina na documentação pós-operatória (Van der Meij et al 2001, Hamada et al 2005, Feichtinger et al 2007, Ozawa et al 2007, Kim, Kim e Baek 2008, Feichtinger et al 2008, Oberoi et al 2009, Oberoi et al 2010 e Shirota et al 2010). Todos restringiram o campo de corte à maxila, em consideração também à biossegurança.

No grupo controle, um indivíduo não fez a tomografia no pós-operatório de 1 ano e outro, em nenhum dos dois momentos. Os cortes em espessuras diferentes permitiram que se observasse que a altura do septo ósseo manteve-se constante na extensão do rebordo alveolar. Foram encontrados índices A em 70% do grupo controle aos 6 meses, e 88,89% (A e C) por palatino. No grupo teste, observaram-se 91,67% de A. Em relação ao exame radiográfico, observou-se que a análise tomográfica foi um pouco mais “exigente”. Em 1 ano de pós-operatório, o grupo controle apresentou 75% de sucesso (A) nos três cortes, enquanto o grupo teste atingiu 100% de sucesso (A). Estes valores demonstraram concordância com o que foi observado na avaliação radiográfica. Mas é também importante que se saliente a estabilidade dos resultados; é quase consenso que se observe uma certa perda na qualidade destes resultados a medida que a remodelação óssea prossegue (Honma et al 1999, Feichtinger et al 2008, Kim, Kim e Baek 2008 e Oberoi et al 2009). Este padrão reitera que o momento de realização do EOAS, a saber, antes da irrupção do canino permanente, é fundamental para o prognóstico do enxerto alveolar, para que se estabeleça um equilíbrio fisiológico.

Para efeito de comparação, se os valores de altura de septo ósseo encontrados por Alonso et al (2010) fossem extrapolados para a escala de Chelsea, na análise tomográfica, encontrar-se-ia 53,3% de índices D/C no grupo teste e 83,8% C/A no grupo controle em 6 meses de pós-operatório. Após 1 ano, houve 65% de índice C no grupo teste e 86,8% C/A no controle. Os estudos de Herford et al (2007), Dickinson et al (2008) e Fallucco e Carstens (2009) avaliaram densidade óssea e volume quando compararam enxerto autógeno e rhBMP-2.

Quanto à espessura, há que se lembrar que, quanto mais próximos os valores de 1, maior a espessura presente (nos escores atribuídos, 1 é equivalente a

100% de espessura). Tanto no grupo controle como no teste, em 6 meses e 1 ano, a maior espessura foi observada no corte intermediário (terço médio), provavelmente devido à presença da coroa do canino. Kim, Kim e Baek (2008) observaram certa estabilidade dos resultados em espessura em EOAS com medula de crista ilíaca, mas, embora não estatisticamente significante, as maiores perdas foram quantificadas na ausência do incisivo lateral.

Optou-se por não estabelecer o índice kappa intra-examinadores porque o número de categorias era muito grande, mas provavelmente a concordância seria maior que a inter-examinadores. Para esta, considerou-se apenas a segunda avaliação de cada examinador. Os índices encontrados foram baixos também pelo número de categorias. Se os conceitos tivessem sido agrupados, por exemplo A e C como sucesso, talvez a concordância fosse mais expressiva. A escolha por cinco examinadores ou juízes foi feita na intenção de melhor qualificar a pequena amostra e porque os instrumentos de avaliação eram relativamente novos.

Quanto à análise volumétrica, os valores de preenchimento ósseo da fissura foram frustrantes. Embora se observasse uma melhora entre 6 meses e 1 ano, de 45,34% para 53,33% no controle, e de 40,63% para 53,1% no teste, decepcionaram quando comparados a outros estudos.

Herford et al (2007) encontraram uma média de preenchimento ósseo de 71,7% quando utilizaram proteína morfogenética óssea em 4 meses de pós-operatório. Dickinson et al (2008) relataram preenchimento de 95% no grupo que recebeu rhBMP-2 em comparação aos 63% naqueles que foram preenchidos com osso medular de ilíaco, em 1 ano de pós-operatório, numa amostra de enxertos alveolares tardios. Alonso et al (2010) encontraram 75,4% de preenchimento ósseo

no grupo controle e 59,6% no teste aos 6 meses; 80,2% no controle e 74,4% no teste em 1 ano de pós-operatório.

Van der Meij et al (2001) observaram 70% de manutenção de volume ósseo após 1 ano de EOAS e Oberoi et al (2009), 84,1%. Já Feichtinger et al (2007) referiram uma perda de 49,5% no preenchimento ósseo da fissura após o primeiro ano de pós-operatório de EOAS, a qual se estabilizou no segundo ano e retornou a 81% do valor original ao final do terceiro ano, provavelmente devido à irrupção do canino.

A maioria dos caninos do lado fissurado ainda não irrompeu (20), mas demonstrou movimento intra-ósseo. Embora o trajeto de irrupção do canino na área enxertada não tenha sido objeto deste estudo, pode-se afirmar por uma avaliação qualitativa que nesta amostra eles não estavam tão altos a ponto de comprometer o volume de preenchimento ósseo para depois restabelecê-lo ao irromper.

Ponderando-se os índices de sucesso na altura do septo ósseo e em espessura, pareceram contraditórios valores tão pouco expressivos de volume nesta amostra. Poder-se-ia considerar as limitações da análise bidimensional inerentes à radiografia periapical, como as distorções pela reprodutibilidade de posicionamento, mas os cortes coronais das tomografias corroboraram tais índices de sucesso.

E o erro nas medidas de volume não se apresentou em detrimento de um ou do outro grupo, mas de ambos. Há que se considerar então que esta falha poderia estar na aquisição da imagem para gerar a medida. No grupo teste, os resultados de dois sujeitos não foram considerados porque a medida de volume da fissura em 6 meses e 1 ano após o enxerto alveolar foi maior que a inicial. Houve extração de dentes adjacentes à fissura na cirurgia de enxerto, nestes casos, mas os limites ósseos da fissura, provavelmente, precisariam ser mais bem definidos.

As proteínas morfogenéticas ósseas ainda demandarão mais pesquisas. As amostras dos estudos disponíveis atualmente são pequenas, diversas e por curto intervalo de tempo, considerando os quase quarenta anos de estudos com medula de crista ilíaca em EOAS. Contudo, os resultados apresentados pelo grupo que recebeu rhBMP-2 em MCA como material para enxerto alveolar foram muito próximos aos do grupo controle, às vezes ligeiramente superiores. Assim, poder-se-ia permitir algum otimismo e considerar que talvez a engenharia óssea tenha encontrado o caminho para um substitutivo ósseo promissor.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

A proteína morfogenética óssea rhBMP-2 em membrana de colágeno absorvível usada como enxerto alveolar nas fissuras completas de lábio e palato apresentou índices de sucesso semelhantes aos do enxerto medular de crista ilíaca.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

- Abyholm FE, Bergland O, Semb G. Secondary bone grafting of the alveolar clefts: a surgical orthodontic treatment enabling a non-prosthetic rehabilitation in cleft lip and palate patients. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1981; 15:127-40.
- Alonso N, Tanikawa DYS, Freitas RS, Canan Jr L, Ozawa TO, Rocha DL. Evaluation of maxillary alveolar reconstruction using a resorbable collagen sponge with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in cleft lip and palate patients. *Tissue Engineering*. 2010; 16(5):1183-9.
- Altman K, Blenkinsopp PT. Use of the bone biopsy trephine to obtain iliac crest cancellous bone. *J Oral Maxillofac Surg*. 1994; 52:522-3.
- Anvisa Medicamentos - Registro de Medicamentos [homepage na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2005 [atualizada em 23 maio 2005; acesso em 14 nov 2011]. Disponível: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm
- Baqain ZH, Anahtawi M, Karaky AA, Malkawi Z. Morbidity from anterior iliac crest bone harvesting for secondary alveolar bone grafting: an outcome assessment study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67:570-5.
- Barkhuysen R, Meijer GJ, Soehardi A, Merckx MAW, Borstlap WA, Bergé SJ, et al. The effect of a single dose of bupivacaine on donor site pain after anterior iliac crest bone harvesting. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 39:260-5.
- Bayerlein T, Proff P, Heinrich A, Kaduk W, Hosten N, Gedrange T. Evaluation of bone availability in the cleft area following secondary osteoplasty. *Journal of Cranio-Maxillofac Surg*. 2006; 34:57-61.
- Becker ST, Warnke PH, Bebens E, Wiltfang J. Morbidity after iliac crest bone graft harvesting over an anterior versus posterior approach. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 69:48-53.
- Behnia H, Khojasteh A, Soleimani M, Tehranchi A, Khoshzaban A, Keshel SH, et al. Secondary repair of alveolar clefts using human mesenchymal stem cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 108(2):e1-e6.
- Bergland O, Semb G, Abyholm FE. Elimination of the residual alveolar cleft by secondary bone grafting and subsequent orthodontic treatment. *Cleft Palate Journal*. 1986; 23:175-205.

Borstlap WA, Heidbuchel KLWM, Freihofer HPM, Kuijpers-Jagtman AM. Early secondary bone grafting of alveolar cleft defects. A comparison between chin and rib grafts. *J Cranio-Max-Fac Surg*. 1990; 18:201-5.

Boyne PJ, Lilly LC, Marx RE, Moy PK, Nevins M, Spagnoli DB, et al. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63:1693-707.

Boyne PJ, Nath R, Nakamura A. Human recombinant BMP-2 in osseous reconstruction of simulated cleft palate defects. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1998; 36(2):84-90.

Boyne PJ, Sands NR. Secondary bone grafting of residual alveolar and palatal clefts. *J. Oral Surg*. 1972; 30:87-92.

Boyne PJ. Animal studies of application of rhBMP-2 in maxillofacial reconstruction. *Bone*. 1996; 19:83S-92S.

Boyne PJ. Application of bone morphogenetic proteins in the treatment of clinical oral and maxillofacial osseous defects. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2001; 83:S1-146-50.

Brandão AC, Brentegani LG, Novaes Jr AB, Grisi MFM, Souza SLS, Taba Jr M, et al. Histomorphometric analysis of rat alveolar wound healing with hydroxyapatite alone or associated to BMPs. *Braz Dent J*. 2002; 13(3):147-54.

Carter TG, Brar PS, Tolas A, Beirne OR. Off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) for reconstruction of mandibular bone defects in humans. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66:1417-25.

Chin M, Ng T, Tom WK, Carstens M. Repair of alveolar clefts with recombinant human bone morphogenetic protein in patients with clefts. *J Craniofac Surg*. 2005; 16:778-89.

Cobb ARM, McCarthy E, Van Zyl M, Ayhffe PR. Alveolar bone grafting: use of the Jacob's chuck with trephine to harvest iliac crest cancellous bone. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 49:239-40.

Constantinides J, Chhabra P, Turner PJ, Richard B. A comparison of Shepard's osteotome versus trapdoor flap technique to harvest iliac crest bone for secondary alveolar bone grafting. *Cleft Palate Craniofacial J*. 2008; 45(4):347-52.

Dashow JE, Lewis CW, Hopper RA, Gruss JS, Egbert MA. Bupivacaine administration and postoperative pain following anterior iliac crest bone graft for alveolar cleft repair. *Cleft Palate Craniofacial J.* 2009; 46(2):173-8.

Davies SD, Ochs MW. Bone morphogenetic proteins in craniomaxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2010; 22:17-31.

Dawson KH, Egbert MA, Myall RWT. Pain following iliac crest bone grafting of alveolar clefts. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 1998; 24:151-4.

Dickinson BP, Ashley RK, Wasson KL, O'Hara C, Gabbay J, Heller JB, et al. Reduced morbidity and improved healing with bone morphogenetic protein-2 in older patients with alveolar cleft defects. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 121:209-17.

Diewert VM. A morphometric analysis of craniofacial growth and changes in spatial relations during secondary palatal development in human embryos and fetuses. *Am J Anat.* 1983; 167:495-522.

Falkensammer N, Kirmeier R, Arnetzi C, Wildburger A, Eskici A, Jakse N. Modified iliac bone harvesting- morbidity and patient's experience. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67:1700-5.

Fallucco MA, Carstens M. Primary reconstruction of alveolar clefts using recombinant human bone morphogenetic protein-2: clinical and radiographic outcomes. *J Craniofac Surg.* 2009; 20:1759-64.

Feichtinger M, Mossböck R, Kärcher H. Assessment of bone resorption after secondary alveolar bone grafting using three-dimensional computed tomography: a three year study. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007; 44(2):142-8.

Feichtinger M, Zemmann W, Mossböck R, Kärcher H. Three-dimensional evaluation of secondary alveolar bone grafting using a 3D-navigation system based on computed tomography: a two-year follow-up. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 46:278-82.

Felstead AM, Deacon S, Revington PJ. The outcome for secondary alveolar bone grafting in the South West UK region post-CSAG. *Cleft Palate-Craniofac J.* 2010; 47(4):359-62.

Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D, Malmquist J, Lilly LC, Spagnoli D, et al. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J Periodontol.* 2005; 76:605-13.

Friede H, Johanson B. Adolescent facial morphology of early bone-grafted cleft lip and palate patients. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1982; 16:41-53.

Gimbel M, Ashley R, Sisodia M, Gabbay JS, Wasson KL, Heller J, et al. Repair of alveolar cleft defects: reduced morbidity with bone marrow stem cells in a resorbable matrix. *J Craniofac Surg*. 2007; 18(4):895-901.

Greene JC. Epidemiologic research – 1964-1967. *J Am Dent Assoc*. 1968; 76:1350-6.

Gutwald R, Haberstroh J, Stricker A, Rütther E, Otto F, Xavier SP, et al. Influence of rhBMP-2 on bone formation and osseointegration in different implant systems after sinus-floor elevation. An *in vivo* study on sheep. *J CranioMaxillofac Surg*. 2010; 38:571-9.

Hamada Y, Kondoh T, Noguchi K, Iino M, Isono H, Ishii H, et al. Application of limited cone beam computed tomography to clinical assessment of alveolar bone grafting: a preliminary report. *Cleft Palate Craniofac J*. 2005; 42(2):128-37.

Herford AS, Boyne PJ, Rawson R, Williams RP. Bone morphogenetic protein-induced repair of the premaxillary cleft. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65:2136-41.

Herford AS, Boyne PJ, Williams RP. Clinical applications of rhBMP-2 in maxillofacial surgery. *CDA Journal*. 2007; 35(5):335-41.

Herford AS, Boyne PJ. Reconstruction of mandibular continuity defects with bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66:616-24.

Herford AS, Dean JS. Complications in bone grafting. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2011; 23:433-42.

Honma K, Kobayashi T, Nakajima T, Hayasi T. Computed tomography evaluation of bone formation after secondary bone grafting of alveolar clefts. *J Oral Maxillofac Surg*. 1999; 57:1209-13.

Hynes PJ, Earley MJ. Assessment of secondary alveolar bone grafting using a modification of the Bergland grading system. *Br Ass Plast Surg*. 2003; 56:630-6.

Jia YL, Fu MK, Ma L. Long-term outcome of secondary alveolar bone grafting in patients with various types of cleft. *Br J Oral and Maxillofac Surg*. 2006; 44:308-12.

Jung RE, Glauser R, Schärer P, Hämmerle CHF, Sailer HF, Weber FE. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. A randomized, controlled clinical and histomorphometric study. *Clin Oral Impl.* 2003; 14:556-68.

Jung RE, Windisch SI, Eggenschwiler AM, Thoma DS, Weber FE, Hämmerle CHF. A randomized-controlled clinical and radiological outcomes after 3 and 5 years of dental implants placed in bone regenerated by means of GBR techniques with or without the addition of BMP-2. *Clin Oral Impl.* 2009; 20:660-6.

Kim KR, Kim S, Baek SH. Change in grafted secondary alveolar bone in patients with UCLP and UCLA. A three-dimensional computed tomography study. *Angle Orthodontist.* 2008; 78(4):631-40.

Kim SJ, Shin HS, Shin SW. Effect of bone block graft with rhBMP-2 on vertical bone augmentation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 39:883-8.

Kindelan JD, Nashed RR, Bromige MR. Radiographic assessment of secondary autogenous alveolar bone grafting in cleft lip and palate patients. *Cleft Palate-Craniofac J.* 1997; 34(3):195-8.

Krimmel M, Schuck N, Bacher M, Reinert S. Facial surface changes after cleft alveolar bone grafting. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69:80-3.

Le BT, Woo I. Alveolar cleft repair in adults using guided bone regeneration with mineralized allograft for dental implant site development: a report of 2 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67:1716-22.

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; 38:117-25.

Lilja J. Alveolar bone grafting. *Indian J Plast Surg.* 2009; 42:S110-S5.

Luaces-Rey R, Arenaz-Bua J, Lopez-Cedrun-Cembranos JL, Herrero-Patino S, Sironvalle-Soliva S, Iglesias-Candal E, et al. Is PRP useful in alveolar cleft reconstruction? Platelet-rich plasma in secondary alveoloplasty. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal.* 2010; 15(4):619-23.

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 alveolar cleft. *J CranioMaxillofac Surg.* 2011; 39:278-83.

Matsui Y, Ohta M, Ohno K, Nagumo M. Alveolar bone graft for patients with cleft lip/palate using bone particles and titanium mesh: a quantitative study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64:1540-5.

Maxson BB, Baxter SD, Vig KWL, Fonseca RJ. Allogeneic bone for secondary alveolar cleft osteoplasty. *J Oral Maxillofac Surg.* 1990; 48:933-41.

McKay B. Local sustained delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). In: 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS, 2009; Minneapolis, Minnesota, USA. p.236-7.

Mikoya T, Inoue N, Matsuzawa Y, Totsuka Y, Kajii TS, Hirose T. Monocortical mandibular bone grafting for reconstruction of alveolar cleft. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010; 47(5):454-68.

Miller LL, Kauffmann D, St. John D, Wang D, Grant III JH, Waite PD. Retrospective review of 99 patients with secondary alveolar cleft repair. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68:1283-9.

Misch CE, Dietsh F. Bone-grafting materials in implant dentistry. *Implant Dent.* 1993; 2:158-67.

Misch CM. Autogenous bone: is it still the gold standard? *Implant Dentistry.* 2010; 19(5):361.

Morselli PG, Giuliani R, Pinto V, Oranges CM, Negosanti L, Tavaniello B, et al. Treatment of alveolar cleft performing a pyramidal pocket and an autologous bone grafting. *J Craniofac Surg.* 2009; 20:1566-70.

Nagem Filho H, Morais N, Rocha RGF. Contribuição para o estudo da prevalência das malformações congênitas labiopalatinas na população escolar de Bauru. *Rev Fac Odont São Paulo* 1968; 7:111-28.

Nguyen PD, Lin CD, Allori AC, Schachar JS, Ricci JL, Saadeh PB, et al. Scaffold-based rhBMP-2 therapy in a rat alveolar defect model: implications for human gingivoperiosteoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124:1829-39.

Oberoi S, Chigurupati R, Gill P, Hoffman WY, Vargervik K. Volumetric assessment of secondary alveolar bone grafting using cone beam computed tomography. *Cleft Palate Craniofac J.* 2009; 46(5):503-11.

Oberoi S, Gill P, Chigurupati R, Hoffman WY, Hatcher DC, Vargervik K. Three-dimensional assessment of the eruption path of the canine in individuals with bone-grafted alveolar clefts using cone beam computed tomography. *Cleft Palate Craniofac J*. 2010; 47(5):507-12.

Ouaki J, Dadure C, Bringuier S, Raux O, Rochette A, Captier G, Capdevila X. Continuous infusion of ropivacaine: an optimal postoperative analgesia regimen for iliac crest bone graft in children. *Pediatric Anesthesia*. 2009; 19:887-91.

Ozawa T, Omura S, Fukuyama E, Matsui Y, Torikai K, Fujita K. Factors influencing secondary alveolar bone grafting in cleft lip and palate patients: prospective analysis using CT image analyzer. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007; 44(3):286-91.

Pradel W, Tausche E, Gollogly J, Lauer G. Spontaneous tooth eruption after alveolar cleft osteoplasty using tissue-engineered bone: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105(4):440-4.

Precious DS. A new reliable method for alveolar bone grafting at about 6 years of age. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67:2045-53.

Rawashdeh MA, Al Nimri KS. Outcome of secondary alveolar bone grafting before and after eruption of the canine in Jordanian patients with cleft lip and palate. *J Craniofac Surg*. 2007; 18(6):1331-7.

Rawashdeh MA. Morbidity of iliac crest donor site following open bone harvesting in cleft lip and palate patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 37:223-7.

Rudman RA. Prospective evaluation of morbidity associated with iliac crest harvest for alveolar cleft grafting. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997; 55:219-23.

Rullo R, Festa VM, Guida L, Laino G. Bone grafting with platelet-rich plasma in alveolar cleft. *Minerva Stomat*. 2007;56:63-71.

Sawada Y, Hokugo A, Nishiura A, Hokugo R, Matsumoto N, Morita S et al. A trial of alveolar cleft bone regeneration by controlled release of bone morphogenetic protein: an experimental study in rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 108:812-20.

Sbitany H, Koltz PF, Waldman J, Girotto JA. Continuous bupivacaine infusion in iliac bone graft donor sites to minimize pain and hospitalization. *Cleft Palate Craniofac J*. 2010; 47(3):293-6.

- Schaaf H, Lendeckel S, Howaldt HP, Streckhein P. Donor site morbidity after bone harvesting from the anterior iliac crest. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 109:52-8.
- Semb G. Effect of alveolar bone grafting on maxillary growth in unilateral cleft lip and palate patients. *Cleft Palate J.* 1988; 25(3):288-95.
- Shirota T, Kurabayashi H, Ogura H, Seki K, Maki K, Shintani S. Analysis of bone volume using computer simulation system for secondary bone graft in alveolar cleft. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 39:904-8.
- Silva Filho OG, Ferrari Júnior FM, Capelozza Filho L, Albuquerque MVP. Enxerto ósseo alveolar em pacientes fissurados: realidade e perspectivas. *Ortodontia.* 1995; 28(1):34-45.
- Takahashi Y, Yamamoto M, Tabata Y. Enhanced osteoinduction by controlled release of bone morphogenetic protein-2 from biodegradable sponge composed of gelatin and β -tricalcium phosphate. *Biomaterials.* 2005; 26:4856-65.
- Thoma DS, Jones A, Yamashita M, Edmunds R, Nevins M, Cochran DL. Ridge augmentation using recombinant bone morphogenetic protein-2 techniques: an experimental study in the canine. *J Periodontol.* 2010; 81:1829-38.
- Thuaksuban N, Nuntanaranont T, Pripatnanont P. A comparison of autogenous bone graft combined with deproteinized bovine bone and autogenous bone graft alone for treatment of alveolar cleft. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 39:1175-80.
- Tom WK, Chin M, Ng T, Boudoucha S, Carstens M. Distraction of rhBMP-2-generated mandible: how stable is the engineered bone in response to subsequent surgeries? *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66:1499-505.
- Trindade IK, Mazzottini R, Silva Filho OG, Trindade IEK, Deboni MCZ. Long term radiographic assessment of secondary alveolar bone grafting outcomes in patients with alveolar cleft. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol and Endod.* 2005; 100(3):271-7.
- Triplett RG, Nevins M, Marx RE, Spagnoli DB, Oates TW, Moy PK, et al. Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67:1947-60.
- Urist MR, Strates BS. Bone morphogenetic protein. *J Dent Rest.* 1971; 50:1392-406.

Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965; 150:893-9.

Van der Meij AJW, Baart JA, Prahl-Andersen B, Valk J, Kostense PJ, Tuinzing DB. Bone volume after secondary bone grafting in unilateral and bilateral clefts determined by computed tomography scans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001; 92:136-41.

Walker TWM, Modayil PC, Cascarini L, Williams L, Duncan SM, Ward-Booth P. Retrospective review of donor site complications after harvest of cancellous bone from the anteriomedial tibia. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 47:20-22.

Weijjs WLJ, Siebers TJH, Kuijpers-Jagtman AM, Bergé SJ, Meijer GJ, Borstlap WA. Early secondary closure of alveolar clefts with mandibular symphyseal bone grafts and β -tri calcium phosphate (β -TCP). *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 39:422-9.

Wikesjö UME, Huang YH, Polimeni G, Qahash M. Bone morphogenetic proteins: a realistic alternative to bone grafting for alveolar reconstruction. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2007; 19:535-51.

Williams A, Semb G, Bearn D, Shaw W, Sandy J. Prediction of outcomes of secondary alveolar bone grafting in children born with unilateral cleft lip and palate. *European Journal of Orthodontics*. 2003; 25:205-11.

Witherow H, Cox S, Jones E, Carr R. A new scale to assess radiographic success of secondary alveolar bone grafts. *Cleft Palate-Craniofac J*. 2002; 39(3):255-60.

Wozney JM. Biology and clinical applications of rhBMP-2. In: Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. *Tissue engineering – applications in maxillofacial surgery and periodontics*. Chicago: Quintessence Books, 1999. 297p. p.103-23.

Yamashita M, Nevins M, Jones AA, Schoolfield J, Cochran DL. A pilot experimental lateral ridge augmentation study using bone morphogenetic protein 2 in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2010; 30:457-69.

Zhang C, Hu YY, Cui FZ, Zhang SM, Ruan DK. A study on a tissue-engineered bone using rhBMP-2 induced periosteal cells with a porous nano-hydroxyapatite/collagen/poly (L-lactic acid) scaffold. *Biomed Mater*. 2006; 56-62.

Zouhary KJ. Bone graft harvesting from distant sites: concepts and techniques. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2010; 22:301-16.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - Radiografias

PAC. 24220 - 6 meses

PAC. 24220 - 1 ano

PAC. 26037 - 6 meses

PAC. 26037 - 1 ano

PAC. 26593 - 6 meses

PAC. 26593 - 1 ano

PAC. 26666-3 - 6 meses

PAC. 26666-3 - 1 ano

PAC. 26995- 6 meses

PAC. 26995 - 1 ano

PAC. 27411 - 6 meses

PAC. 27411 - 1 ano

PAC. 28117-4 - 6 meses

PAC. 28117-4 - 1 ano

PAC. 28903-5 - 6 meses

PAC. 29145 - 6 meses

PAC. 29145 - 1 ano

PAC. 29423 - 6 meses

PAC. 29423 - 1 ano

PAC. 29616-3 - 6 meses

PAC. 29616-3 - 1 ano

PAC. 30013 - 6 meses (A)

PAC. 30013 - 6 meses (B)

PAC. 30013 - 1 ano

PAC. 30212-54 - 6 meses

PAC. 30212-54 - 1 ano

PAC. 30419-18 - 6 meses

PAC. 30419-18 - 1 ano

PAC. 30846 - 6 meses

PAC. 30846 - 1 ano

PAC. 31085-81 - 6 meses

PAC. 31085-81 - 1 ano

PAC. 31085-81 - 2 anos

PAC. 31152 - 6 meses

PAC. 31152 - 1 ano

PAC. 33475 - 6 meses

PAC. 33475 - 1 ano

PAC. 41160 - 6 meses

PAC. 41160 - 1 ano

PAC. 49407-29 - 6 meses

PAC. 49407-29 - 1 ano

PAC. 53366 - 6 meses

PAC. 53366 - 1 ano

PAC. 53605 - 6 meses

PAC. 53605 - 1 ano

PAC. 54910 - 6 meses

PAC. 54910 - 1 ano

PAC. 55002-68- 6 meses

PAC. 55002-68 - 1 ano

APÊNDICE 2 - Tomografias

55002-Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

24220-Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

26037-Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

26593 –Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

26666-Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

26995 –Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

27411-Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

28117-Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

28903-Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

29145 –Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

29423 –Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

29616-Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

30013-Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

30212 –Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

30419-Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

31085 –Pré-cirúrgico

6 meses

31152 –Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

33475 –Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

41160 –Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

Figure 1 displays three panels of dental radiographs. The top row shows three vertical panoramic radiographs of a human jaw. The bottom row shows three corresponding axial CT slices of the same jaw, with green lines and labels indicating specific anatomical features and measurements.

53366 –Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

53605 –Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

54910 –Pré-cirúrgico

6 meses

1 ano

APÊNDICE 3 - ANÁLISE RADIOGRÁFICA GRUPO CONTROLE

RG	IDADE	GÊNERO	LADO FISSURA	PERÍODO	EX 1-1	EX 1-2	EX 2-1	EX 2-2	EX 3-1	EX 3-2	EX 4-1	EX 4-2	EX 5-1	EX 5-2	Moda
24220	12a	M	E	6m	A	A	A	C	B	B	A	A	A	A	A
				1a	A	A	A	C	C	C	A	A	C	A	A
26037	12a	M	D	6m	A	A	A	C	C	C	A	A	A	A	A
				1a	A	A	A	C	C	C	A	A	A	A	A
26593	11a	F	E	6m	A	A	A	C	A	A	A	A	A	A	A
				1a	A	A	A	C	A	A	A	A	A	A	A
28117	11a	M	E	6m	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
				1a	A	A	A	A	D	D	A	A	A	A	A
28903	11a	M	E	6m											
				1a	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
29145	10a	M	D	6m	A	A	A	A	C	C	A	A	A	A	A
				1a	A	A	A	A	C	C	A	A	A	A	A
29423	10a	F	D	6m	B	B	A	A	B	B	E	E	B	B	B
				1a	E	E	B	C	B	E	E	E	B	B	E
29616	10a	M	D	6m	A	A	A	C	F	A	A	A	A	A	A
				1a	A	A	A	C	D	A	A	A	C	A	A
30419	10a	M	E	6m	B	B	B	F	B	E	D	F	E	B	B
				1a	NC	B	B	A	F	F	D	F	F	B	F
30846	10a	F	E	6m	C	A	A	A	A	A	A	A	C	A	A
				1a	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
41160	10a	M	D	6m	A	A	C	B	D	D	C	C	C	C	C
				1a	C	C	C	E	D	D	C	C	C	C	C
49407	9a	F	E	6m	A	A	A	E	A	A	A	A	C	A	A
				1a	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A	A

APÊNDICE 4 - ANÁLISE RADIOGRÁFICA GRUPO BMP

RG	IDADE	GÊN	L. FIS	PERÍODO	EX 1-1	EX 1-2	EX 2-1	EX 2-2	EX 3-1	EX 3-2	EX 4-1	EX 4-2	EX 5-1	EX 5-2	Moda
26666	11a	M	E	6m	B	B	B	E	B	B	A	A	A	B	B
				1a	B	B	B	E	A	A	A	A	A	A	A
26995	11a	F	D	6m	A	A	A	A	B	A	A	A	C	A	A
				1a	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
27411	11a	M	D	6m	A	A	A	A	D	C	A	A	C	A	A
				1a	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
30013	10a	M	E	6m	A	A	A	C	D	D	A	A	C	A	A
				1a	A	A	A	A	D	D	A	A	C	A	A
30212	10a	M	E	6m	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A	A
				1a	A	A	A	B	A	A	A	A	C	A	A
31085	11a	M	E	6m	A	A	A	A	A	C	A	A	C	A	A
				1a	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
31152	9a	M	E	6m	A	A	A	C	A	A	A	A	C	A	A
				1a	A	A	A	C	A	A	A	A	A	A	A
33475	9a	F	D	6m	A	A	A	C	A	A	A	A	C	A	A
				1a	A	A	A	B	A	A	A	A	C	A	A
53366	11a	M	E	6m	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
				1a	A	A	A	C	A	A	A	A	A	A	A
53605	10a	F	D	6m	A	A	A	C	A	A	A	A	A	A	A
				1a	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A	A
54910	10a	F	E	6m	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
				1a	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
55002	9a	M	E	6m	A	A	A	E	D	D	A	A	C	A	A
				1a	A	A	A	C	D	D	A	A	C	A	A

APÊNDICE 5 - ANÁLISE TOMOGRÁFICA GRUPO CONTROLE - ANÁLISE ALTURA

RG	ID	GÊN	FIS	PER	1-1			1-2			2-2			3-1			3-2			4-1			4-2			5-1			5-2			MODA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
					V	M	P	V	M	P	V	M	P	V	M	P	V	M	P	V	M	P	V	M	P	V	M	P	V	M	P	V	M	P																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
24220	12a	M	E	6m	A	A	A	A	A	A	C	C	A	A	C	A	F	D	A	F	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

APÊNDICE 6 - ANÁLISE TOMOGRÁFICA GRUPO CONTROLE - ANÁLISE ESPESSURA

RG	1-1			1-2			2-1			2-2			3-1			3-2			4-1			4-2			5-1			5-2			MODA			
	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice				
24220	1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		
	1	1		1	2		1	1		1	1		1	3		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		
26037	1	1		1	2		2	2		2	2		1	1		1	1	3	1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		
	1	1		1	2		2	2		2	2		1	1		1	1	3	1	1	3	1	1		1	1		1	1		1	1		
26593	1	2		1	2		2	3		2	3		2	2		2	3	2	1	2	3	1	1		2	3	2	2	2		2	2		
	2	1		2	2		2	2		2	2		2	1		2	1	2	1	1	2	1	1		2	2	3	2	1		2	2		
28117	2	2		2	2		3	3		2	3		1	1		1	1		1	1		1	1		1	2		1	1		1	2		
28903		4		2	3		3	3	3		2	3		2	3		2	3		2	2		2	2	3	4	4	2	4	4		2	3	
	3	4		3	3		3	1	3		2	3		2	2		3	3		2	2		2	2	4	4	4	2	4	4		2	3	
29145	1	1		1	1		2	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1	3	1	1		1	1		1	1		
	1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1	2	1	1	1	1	1	1		1	1	
29423	4	4		3	4		3	2		2	2		3	4		3	4		3	4		3	4		3	4		3	4		3	4		
	4	4		3	1		3	1		3	1		3	4		3	4		3	4		3	4		3	4		3	4		3	4		
29616	1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1	2	1	1	2	1	1		1	1		
	1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		
30419	3	4		4	4		4			4			4	4		3	4		4			4		4		4		4				4		
	3	4		3	4		4			4			3	4		3	4		4			4		4		4		4				4		
30846																																		
41160	3	3		3	3		4	3		4	4		3	4		3	4		2	2		2	2		3	2		3	2		3	2		
	2	4		2	4		3	4		3	4		2	4		2	4		2	2		2	2		2	2		2	2		2	4		
49407		3			3			2			1			2			2		2	2		2	2		2		2	2			2			
	1	3		1	3		3	1		2	1		2	2		1	2		1	2		1	2		1	2	2	1	2		1	2		

APÊNDICE 7 - ANÁLISE TOMOGRÁFICA GRUPO BMP - ANÁLISE ALTURA

RG	IDADE	GÊN	FIS	PERÍODO	1-1			1-2			2-1			2-2			3-1			3-2			4-1			4-2			5-1			5-2			MODA		
					V	M	P	V	M	P	V	M	P	V	M	P	V	M	P	V	M	P	V	M	P	V	M	P	V	M	P	V	M	P	V	M	P
26666	11	M	E	6m	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
				1a	A	B	B	A	A	A	A	A	A	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A
26995	11a	F	D	6m	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A	A	D	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
				1a	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
27411	11a	M	D	6m	A	A	A	A	A	A	C	C	C	A	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
				1a	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
30013	10a	M	E	6m	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C	C	D	D	D	D	D	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
				1a	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C	C	D	D	D	D	D	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
30212	10a	M	E	6m		A	A	A	A	A	C	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
				1a		A	A	A	A	A	A	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
31085	11a	M	E	6m		B	B	A	E	A	A	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	A	A	A	A	A	A		A	A		A	A		A	A	C/A
				1a	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
31152	9a	M	E	6m	B	B	B	A	A	A	C	C	C	C	C	C	C	C	C	D	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
				1a	E	E	E	A	A	A	A	A	A	C	C	C	A	A	A	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
33475	9a	F	D	6m	A	A	A	A	A	A	A	C	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
				1a	A	A	A	A	A	A	C	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
53366	11a	M	E	6m	A	A	A	A	A	A	C	C	C	C	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
				1a	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
53605	10a	F	D	6m	A	A	A	A	A	A	C	C	C	A	A	A	C	C	C	D	C	C		A	A	A	A	A		A	A		A	A		A	A
				1a	A	A	A	A	A	A	F	C	A	A	A	A	C	D	D	D	D	A		A	A	A	A	A		A	A		A	A		A	A
54910	10a	F	E	6m		A	A	A	A	A	F	F	F	D	D	D	C	C	C	C	D	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
				1a	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D	D	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
55002	9a	M	E	6m	A	A	A	A	A	A	C	C	F	C	D	C	A	D	D	A	D	D		A	A	A	A	A		A	A		A	A		A	A
				1a	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C	C	C	D	D	A	D	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

APÊNDICE 8 - ANÁLISE TOMOGRÁFICA GRUPO BMP - ANÁLISE ESPESSURA

RG	1-1			1-2			2-1			2-2			3-1			3-2			4-1			4-2			5-1			5-2			MODA													
	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice	JAC	M	ápice														
26666		1			2	4		2	4		2	3		1	4		1	4		1	1	4		2	3		1	3		1	4													
		2	3		2	3		1	3		2	3		1	2		1	2		1	1	2		2	3		1	2		1	2													
26995		1	2	3	1	3	3	1	1	3	1	1		2	3		3	2		1	1	2		1	1	1	2	1	1	2		1	2											
	1	1	1	2	1	1	3	1	1	3	1	1		1	1		1	1	2	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1												
27411	1	1	2		2	2		3	2		2	2		2	1		1	1		1	2	1		2	1	1		2	2	1	1	1		2										
		2	2	3	2	2	4	3	1	3	3	2		2	1		2	1		2	2	1		2	2	1		2	2	1		2	2	1										
30013	1	1	2	1	1	3	2	1	1	2	1	1		1	1		1	1		1	1	1		1	1	1		1	1	1		1	1	1										
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1		1	1		1	1		1	1	1		1	1	1		1	1	1		1	1	1										
30212	3	3	4	3	3	3	4	2	3	3	2	2		3	3		3	3		2	2	2		3	2	2		3	1	1	3	1	3		3	2	3							
	3	3	2	3	3	2	4	3	2	3	1	2		3	2		3	2		2	2	2		2	2	2		2	1	1	2	1	2		2	3	2							
31085	1	2	1	2	2	1	4	1	1	4	2	1		1	1		1	1		1	1	1		1	1	1		1	1	1		1	1	1		1	1	1						
	1	2	1	1	2	1	1	2	2	1	1	1		1	2		1	2		1	1	1		1	1	1		1	1	1		1	1	1		1	1	1						
31152		2	1		1	1		2	1		2	2		3	2		3	1		1	1		1	1		1	1		1	1			1	1		1	1							
		1	1		1	1	4	2	1		2	2		2	2		1	1		1	1		1	1		2	1	1	1	1	1		1	1		1	1							
33475		4	3		2	3		3	3	4	3	3		3	3		3	2		2	2	2		2	2		2	3		2	2			2	3		2	3						
		4	3		4	3		3	3	4	3	3		4	4		4	3		4	2	3		3	2		3	3	3		4	3			4	3		4	3					
53366		1	3		1	3		2	1		1	1		1	3		1	3		1	2		2	1	2		1	1	2		1	1	2			1	2		1	2				
					2	1	3	1	1	2	1	1		1	1		1	1		1	1	1		1	1	1		1	1	1		1	1	1		1	1		1	1				
53605		3	2		1	1		3	2		2	1		3	1		3	1		2	1		1	1		1	1		1	1			1	1			1	1		1	1			
		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1			1	1			1	1		1	1			
54910		1	3		1	2		1	3		1	3		1	3		1	3		2	1	2		2	1	1		2	1	2		2	1	2			2	3		2	3			
		1	1		1	2	3	1	2	1	1	2		1	1		1	2		1	1	1		2	1	1		2	1	1		1	1	1			1	1		1	1			
55002		2	2		1	2	4	2	1		3	2		3	1		2	1		3	1	1		3	1	1		2	1		1	1			1	1			1	1		1	1	
		1	2		2	2	4	1	1	2	2	1		1	1		1	1		2	1	1		1	1	1		1	1		1	1			1	1			1	1		1	1	

APÊNDICE 9 - ANALISE DE VOLUME – CONTROLE

RG	IDADE	GÊNERO	L FISS	VOLUME mm3				
				PRE	6M	%preench	1A	%preench
24220	12a	M	E	1229	1005	18.22	874	28.88
26037	12a	M	D	955	644	32.56	512	46.38
26593	11a	F	E	1502	470	68.70	267	82.22
28117	11a	M	E	1121	157	85.99		
28903	11a	M	E	1261	1134	10.07	850	32.59
29145	10a	M	D	1230	425	65.44	88	92.84
29423	10a	F	D	738	660	10.56	429	41.86
29616	10a	M	D	412	106	74.27	114	72.33
30419	10a	M	E	1549	1132	26.92	1120	27.69
30846	10a	F	E					
41160	10a	M	D	606	323	46.69	341	43.72
49407	9a	F	E	477	194	59.32	168	64.77

APÊNDICE 10 - ANALISE DE VOLUME BMP

RG	IDADE	GÊNERO	L FISS	VOLUME				
				PRE	6M	%preench	1A	%preench
26666	11a	M	E	590	553	6.27	504	14.57
26995	11a	F	D	1109	264	76.19	238	78.53
27411	11a	M	D	1116	420	62.36	355	68.18
30013	10a	M	E	450	50	88.88	67	85.11
30212	10a	M	E	616	759		594	
31085	11a	M	E	905	588	35.02	450	50.27
31152	9a	M	E	659	530	19.57	219	66.76
33475	9a	F	D	589	247	58.06	269	54.32
53366	11a	M	E	476	421	11.55	366	23.10
53605	10a	F	D	596	412	30.87	363	39.09
54910	10a	F	E	177	439		321	
55002	9a	M	E	331	273	17.52	162	51.05

ANEXOS

ANEXO 1 - Registro no CONEP

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PROJETO RECEBIDO NO CEP		CAAE - 0094.0.289.000-08	
Projeto de Pesquisa REPARO DE DEFEITOS ALVEOLARES COM PROTEÍNA MORFOGENÉTICA HUMANA (rhBMP-2) EM PACIENTES COM FISSURA LABIOPALATINA			
Área(s) Temática(s) Especial(s) Biossegurança		Grupo	Fase Não se aplica
Pesquisador Responsável			
CPF 16709016889	Pesquisador Responsável Roberta Martinelli Carvalho	Assinatura	
Comitê de Ética			
Data de Entrega 30/09/2008	Recebimento:

<http://portal.saude.gov.br/sisnep/cep/caae.cfm?VCOD=220137>

30/9/2008

ANEXO 2 - Ofício de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais

Ofício nº 386/2008-SVAPEPE-CEP

Bauru, 05 de dezembro de 2008.

Prezada Senhora

O projeto de pesquisa encaminhado a este Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, denominado **“Reparo de defeitos alveolares com proteína morfogenética humana (rhBMP-2) em pacientes com fissura labiopalatina”**, de autoria de **Roberta Martinelli Carvalho** desenvolvido sob sua orientação, foi enviado ao relator para avaliação.

Na reunião de **26 de novembro de 2008**, o parecer do relator **aprovando o projeto**, foi aceito pelo Comitê, considerando que não existem infrações éticas pendentes para o início da pesquisa. Solicitamos a V. Sa. a gentileza de comunicar o parecer ao pesquisador e anexar o presente ofício ao projeto pois o mesmo será necessário para futura publicação do trabalho.

A pesquisadora fica responsável pela entrega na SVAPEPE – Apoio ao Projeto de Pesquisa dos relatórios semestrais, bem como, comunicar ao CEP todas as alterações que possam ocorrer no projeto.

Informamos que após o recebimento do trabalho concluído, este Comitê enviará o parecer final para publicação.

Atenciosamente

PROFª DRª IZABEL MARIA MARCHI DE CARVALHO

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HRAC-USP

Ilmo(a) Sr(a)

Dra. Terumi Okada Ozawa

Ortodontia – HRAC/USP

ANEXO 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DE REABILITAÇÃO
DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão
Seção de Apoio à Pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____

portador da cédula de identidade _____, responsável pelo paciente
*, após leitura minuciosa deste documento, devidamente explicado pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa: Reparo de defeitos alveolares com proteína morfogenética humana (rhBMP-2) em pacientes com fissura labiopalatina, realizada por: Roberta Martinelli Carvalho nº do Conselho: CROSP - 52042, sob orientação do Dr(a): Terumi Okada Ozawa, nº do Conselho: CROSP - 23742, que tem como objetivo: testar um novo material para preenchimento de defeitos alveolares em fissuras labiopalatinas, substituindo o enxerto ósseo retirado de crista ilíaca. Serão realizados exames radiográficos e tomográficos pré-operatórios, pós-operatórios de 90 dias, 6 e 12 meses, num total de cinco exames de imagem, nas dependências do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais e Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo. A execução dos exames demanda aproximadamente 30 minutos. Espera-se diminuir o desconforto provocado pela retirada do enxerto da crista ilíaca eliminando-se a área doadora. Caso o objetivo desejado não seja alcançado volta-se à situação original, podendo ser realizado o procedimento pela técnica clássica.

"Caso o sujeito da pesquisa queira apresentar reclamações em relação a sua participação na pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, do HRAC-USP, pelo endereço Rua Silvio Marchione, 3-20 no Serviço de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão ou pelo telefone (14) 3235-8421".

Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. _____ do Código de Ética _____).

Por estarem de acordo assinam o presente termo.

Bauru-SP, _____ de _____ de _____.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa
ou responsável

Assinatura do Pesquisador Responsável

* A SER PREENCHIDO, SE O SUJEITO DA PESQUISA NÃO FOR O PACIENTE.

Nome do Pesquisador Responsável: Roberta Martinelli Carvalho

Endereço Institucional (Rua, Nº): Rua Silvio Marchione, 3-20

Cidade: Bauru Estado: SP CEP: 17012-900

Telefone: (14) 3235-8084 E-mail: ro_martinelli@yahoo.com.br

Rua Silvio Marchione, 3-20 Bauru SP Brasil
caixa postal 1501 cep 17.012-900
tel. 55 14 3235 8421