UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

CLAUDIA RESENDE LEAL

**Enxerto alveolar com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2) na
fissura labiopalatina: influência da idade, do cirurgião, do tipo e da
amplitude da fissura**

**BAURU
2016**

CLAUDIA RESENDE LEAL

Enxerto alveolar com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2) na fissura labiopalatina: influência da idade, do cirurgião, do tipo e da amplitude da fissura

Dissertação em formato alternativo apresentada ao Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Gamba GARIB

Coorientadora: Dra. Roberta Martinelli CARVALHO

**BAURU
2016**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DE REABILITAÇÃO DE ANOMALIAS CRANIOFACIAIS

R. Silvio Marchione, 3-20
17012-900 - Bauru – SP – Brasil
Telefone: (14) 3235-8000

Prof. Dr. Marco Antonio Zago – Reitor da USP

Profa. Dra. Maria Aparecida de Andrade Moreira Machado – Superintendente do
HRAC-USP

Autorizo, exclusivamente, para fins acadêmicos e científicos, a
reprodução total ou parcial desta Dissertação.

Claudia Resende Leal

Bauru, 25 de junho de 2016

Leal, Claudia Resende
L473e Enxerto alveolar com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2) na
fissura labiopalatina: influência da idade, do cirurgião, do tipo e da
amplitude da fissura / Claudia Resende Leal. Bauru, 2016.
69p.; il.; 30cm.

Dissertação (Mestrado – Área de concentração Fissuras
Orofaciais e Anomalias Relacionadas) – Hospital de Reabilitação
de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo.

Orientadora: Daniela Gamba Garib
Coorientadora: Roberta Martinelli Carvalho

Descritores: 1. Fenda Labial 2. Fissura Palatina 3. Transplante Ósseo 4.
rhBMP-2

FOLHA DE APROVAÇÃO

Claudia Resende Leal

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

Área de Concentração: Fissuras Orofaciais e Anomalias Relacionadas

Aprovado em: 5/8/2016

Banca Examinadora

Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia Júnior

Instituição: Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista

Prof. Dr. Wilson Roberto Poi

Instituição: Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista

Profa. Dra. Terumi Okada Osawa

Instituição: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Daniela Gamba Garib (Orientadora)

Instituição: Faculdade de Odontologia de Bauru e Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo

Dra. Roberta Martinelli Carvalho (Coorientadora)

Instituição: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Ana Paula Fukushiro

Suplente de Presidente da Comissão de Pós-Graduação do HRAC-USP

Data de depósito da dissertação junto à SPG: 22/6/2016

DEDICATÓRIA

À minha família, por me ensinar que conhecimento é a maior riqueza do ser humano.

AGRADECIMENTOS

A Deus.

À minha família, em especial ao meu irmão Fábio Resende Leal, pela competição saudável que me estimula a continuar estudando.

Aos pacientes e seus responsáveis, pela eterna confiança depositada na instituição e seus profissionais.

À Professora Dra. Daniela Gamba Garib, pela orientação e confiança.

À Dra. Roberta Martinelli Carvalho, pela coorientação e por compartilhar altruisticamente seu conhecimento.

À Sabrina Ariane Evangelista Mendonça, pela amizade sincera, dedicação e carinho.

Ao José Carlos da Cunha Bastos Júnior, pela parceria e amizade desde o início da minha jornada no HRAC-USP.

Aos amigos Renato André de Souza Faco, Rafael D'Aquino Tavano e Marília Sayako Yatabe, por me ensinarem a relaxar nos momentos necessários.

Aos amigos do setor de Cirurgia Bucomaxilofacial do HRAC-USP, pelo companheirismo e contribuições na elaboração deste trabalho.

À Maria José Bento, nossa querida Zezé, pelo empenho em ajudar os pós-graduandos, mesmo quando isso parece impossível.

A todos os funcionários do HRAC-USP, que de alguma forma colaboraram com essa empreitada, em especial, à Dra. Bruna Stuchi Centurion e à Dra. Izabel Maria Marchi de Carvalho

Ao Professor Dr. José Roberto Pereira Lauris e à Ms. Flávia Maria Ravagnani Neves Cintra, pela análise estatística.

Aos colegas de Mestrado, que compartilharam os bons e maus momentos dessa experiência.

"Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende."

Leonardo da Vinci

RESUMO

Objetivo: Avaliar se a fase de irrupção dos caninos na época da cirurgia, o tipo e a amplitude da fissura labiopalatina e o cirurgião influenciam o resultado das cirurgias de enxerto alveolar realizado com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2).

Material e métodos: Este estudo transversal avaliou uma amostra de 90 indivíduos submetidos consecutivamente à cirurgia de enxerto alveolar com rhBMP-2 em um único Centro de Reabilitação. As radiografias periapicais foram tomadas antes e 6 meses após a cirurgia. Os enxertos foram realizados por 4 cirurgiões experientes. O resultado dos enxertos alveolares foi caracterizado em sucesso ou insucesso por 3 avaliadores que se basearam nos critérios adotados pelas escalas de Bergland modificada e de Chelsea. A fase de irrupção dos caninos na época do procedimento, o tipo e a amplitude da fissura labiopalatina e o cirurgião que o realizou foram considerados. A maior amplitude da fissura foi mensurada em radiografias periapicais realizadas no pré-operatório usando o aparelho *VISTA scan perio-plus* (Dürr Dental, Bietigheim-Bissingen, Alemanha). Para a análise de concordância entre os avaliadores foi aplicado o índice Kappa intra e inter-avaliadores. A concordância intra-examinador para a variável amplitude da fissura foi verificada pelo cálculo do erro casual (Dahlberg), do erro sistemático (teste t pareado) e pelo Coeficiente de Correlação Intraclass (CCI). A influência dos fatores avaliados no resultado do enxerto alveolar foi analisada por meio da Regressão Logística Multivariada ($p < 0,05$).

Resultados: Todas as variáveis independentes analisadas apresentaram significância estatística. O grupo caninos não irrompidos mostrou melhores resultados do que o grupo caninos irrompidos ($p = 0,001$). O grupo fissura incompleta demonstrou melhores resultados que o grupo fissura completa ($p = 0,000$). Quanto maior a amplitude da fissura labiopalatina, menos favoráveis foram os resultados do enxerto ($p = 0,027$). O fator cirurgião também influenciou significativamente o sucesso da cirurgia ($p = 0,003$ e $0,001$).

Conclusão: A fase de irrupção do canino, o tipo e a amplitude da fissura labiopalatina e o cirurgião influenciaram o resultado das cirurgias de enxerto alveolar realizado com rhBMP-2.

Palavras-chave: Fenda Labial. Fissura Palatina. Transplante Ósseo. rhBMP-2.

ABSTRACT

Objective: To evaluate whether the canine irruption stage at the time of surgery, the type and width of cleft lip and palate and the surgeon influence on the outcome of alveolar graft surgeries performed with bone morphogenetic protein (rhBMP-2).

Material and methods: This cross-sectional study evaluated a sample 90 individuals who consecutively underwent alveolar graft surgery with rhBMP-2 in a single center. Periapical radiographs were taken before and 6 months after surgery. Four experienced surgeons operated all patients. The result of alveolar graft was characterized in success or failure by three raters based on the criteria adopted by both the modified Bergland and Chelsea scales. The canine irruption stage at the time of the procedure, the type and width of cleft lip and palate and the surgeon who performed the surgery were considered. The larger width of the alveolar cleft was measured on periapical radiographs taken preoperatively using the software VISTA perio-plus scan (Dürr Dental, *Bietigheim-Bissingen*, Germany). Intra and inter-rater agreements were evaluated using Kappa coefficient. The intra-rater agreement for the variable cleft width was evaluated using Dahlberg test, paired t-tests and the Intraclass Correlation Coefficient (ICC). The influence of the independent variables in the outcome of alveolar graft was analyzed using Multivariate Logistic Regression ($p < 0.05$).

Results: All independent variables were statistically significant. The unerupted canine group showed better results than the erupted canines group ($p = 0.001$). Cleft lip and alveolus group showed better outcomes than the complete cleft lip and palate group ($p = 0.000$). The larger the alveolar cleft width, the poorer the outcome of the alveolar graft ($p = 0.027$). The surgeon also had a significant influence on the success of the surgery ($p = 0.003$ and 0.001).

Conclusion: The canine irruption stage, the type and width of cleft lip and palate and the surgeon influenced the outcome of alveolar graft surgeries performed with rhBMP-2.

Keywords: Cleft Lip. Cleft Palate. Bone Transplantation. rhBMP-2.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Diagrama ilustrando a Escala de Bergland modificada	31
Figura 2	- Diagrama ilustrando a Escala de Chelsea	31
Figura 3	- Ilustração da medição da maior amplitude mesiodistal da fissura.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Concordância da caracterização do enxerto alveolar.....	35
Tabela 2 - Concordância da medição da amplitude da fissura.....	35
Tabela 3 - Percentual de sucesso na amostra completa e individualizada por cirurgião	36
Tabela 4 - Percentual de sucesso do enxerto alveolar entre os cirurgiões considerando o tipo de fissura e a fase de irrupção do canino	36
Tabela 5 - Percentual de sucesso para as diferentes amplitudes da fissura alveolar.....	37
Tabela 6 - Influência da irrupção do canino, do tipo e amplitude da fissura e do cirurgião no resultado do enxerto alveolar	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMP-1	Bone Morphogenetic Protein 1 (sigla em inglês de uso consagrado para Proteína Morfogenética Óssea 1)
BMP-2	Bone Morphogenetic Protein 2 (sigla em inglês de uso consagrado para Proteína Morfogenética Óssea 2)
BMP-7	Bone Morphogenetic Protein (sigla em inglês de uso consagrado para Proteína Morfogenética Óssea)
BMPs	Bone Morphogenetic Proteins (sigla em inglês de uso consagrado para Proteínas Morfogenéticas Ósseas)
C1	Cirurgião 1
C2	Cirurgião 2
C3	Cirurgião 3
C4	Cirurgião 4
CCI	Coeficiente de Correlação Intraclass
CNI	Caninos Não Irrompidos
CI	Caninos Irrompidos
dp	Desvio Padrão
EA	Enxerto Alveolar
FC	Fissura de lábio e palato Completa
FCB	Fissura de lábio e palato Completa Bilateral
FCU	Fissura de lábio e palato Completa Unilateral
FGF	Fibroblast Growth Factor (sigla em inglês de uso consagrado para Fator de Crescimento Fibroblástico)
FI	Fissura de lábio e palato Incompleta
FIB	Fissura de lábio e palato Incompleta Bilateral
FIU	Fissura de lábio e palato Incompleta Unilateral
HRAC	Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais
I	Insucesso
IC	Intervalo de Confiança
IGF	Insulin-like Growth Factor (sigla em inglês de uso consagrado para Fator de Crescimento semelhante à Insulina)
JAC	Junção Amelocementária

M	Média
mg	Miligrama
mg/mL	Miligrama por mililitro
mL	Mililitro
mm	Milímetro
n	Número
OR	Odds Ratio (sigla em inglês de uso consagrado na estatística para Razão de Possibilidades)
p	Nível de significância
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor (sigla em inglês de uso consagrado para Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas)
PRP	Plasma Rico em Plaquetas
R ²	Coeficiente de Determinação
rhBMP-2	recombinant human Bone Morphogenetic Protein 2 (sigla em inglês de uso consagrado para Proteína Morfogenética Óssea recombinante humana 2)
S	Sucesso
TGF-β	Transforming Growth Factor Beta (sigla em inglês de uso consagrado para Fator de Crescimento Beta Transformador)
USA	United States of America (sigla em inglês para Estados Unidos da América)
USP	Universidade de São Paulo
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (sigla em inglês de uso consagrado para Fator de Crescimento do Endotélio Vascular)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	13
2	PROPOSIÇÃO.....	21
3	ARTIGO	25
4	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS	53
	ANEXOS.....	61

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

As fissuras labiopalatinas são malformações faciais com incidência de aproximadamente 0,5 a 2:1000 nascimentos e que varia entre as etnias (FRASER e PASHAYAN, 1970). No Brasil, sua prevalência é estimada em 1:650 nascimentos (NAGEM-FILHO e MARTINS, 1968). A etiologia ainda é controversa e o padrão de herança mais aceito para as formas não sindrômicas é o multifatorial (FRASER, 1976).

A reabilitação funcional e estética dos pacientes com fissura labiopalatina é composta de diversos estágios. Dentre eles, o enxerto ósseo alveolar é um procedimento importante, que revolucionou o tratamento das fissuras, pois proporciona a continuidade e estabilização do arco maxilar, o fechamento das fístulas buconasais, suporte para a base alar e melhor simetria nasal, bem como, a irrupção dentária, a execução de movimentação ortodôntica ou a instalação de implante dentário na área antes ocupada pela fissura (BERGLAND, SEMB e ABYHOLM, 1986; BAJAJ, WONGWORAWAT e PUNJABI, 2003). É amplamente realizado pelos centros especializados na reabilitação de pacientes com fissura labiopalatina, contudo, seus índices de sucesso variam muito. Diversos fatores são relacionados a essa variabilidade, mas há grande controvérsia na literatura a respeito (SILVA FILHO *et al.*, 1995; CANAN JÚNIOR *et al.*, 2012; KHALIL, 2013).

A fase de irrupção do canino quando o indivíduo recebe o enxerto alveolar é considerada um critério para o sucesso da cirurgia visto que, quando realizada no final da dentição mista, com 1/2 a 2/3 da rizogênese do canino permanente, melhores resultados são obtidos, pois a presença do dente em processo de rizogênese e irrupção contribui para a preservação do osso enxertado e para a diferenciação do periodonto de suporte, melhorando inclusive as condições periodontais do incisivo central adjacente à fissura, sem comprometimento do crescimento maxilar. Já quando realizada precocemente, conjuntamente às cirurgias plásticas primárias, agrava a deficiência maxilar; e quando mais tardiamente, apresenta o inconveniente de não resolver problemas de perda óssea local e de, ocasionalmente, provocar reabsorção radicular progressiva no terço cervical dos dentes envolvidos, especialmente o canino (BOYNE e SANDS, 1972; ABYHOLM,

BERGLAND e SEMB, 1981; FRIEDE e JOHANSON, 1982; SEMB, 1988; SILVA FILHO *et al.*, 1995; JIA, FU e MA, 2006; LILJA, 2009; CARVALHO, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2012; TRINDADE-SUEDAM *et al.*, 2012; CALVO *et al.*, 2014).

O tipo de fissura também é um fator levado em consideração, pois a severidade da deformidade altera a taxa de sucesso, especialmente quando o enxerto alveolar é realizado após a irrupção do canino permanente (JIA, FU e MA, 2006). O número de paredes ósseas influencia o manejo cirúrgico. Quanto maior o seu número, mais fácil se torna a realização da cirurgia e o reparo ósseo subsequente. Dessa forma, a fissura de lábio e palato incompleta, que possui 3 paredes ósseas é mais facilmente operada e reparada do que a fissura de lábio e palato completa que apresenta 2 paredes.

Já está consagrado na literatura que o tamanho do defeito ósseo altera o seu processo de reparo, pois quanto maior a sua amplitude, maior a chance de deiscência na rede de fibrina, que é a matriz da qual se tem a neoformação óssea (CONSOLARO, 2014). Na tentativa de resolver a questão da influência da amplitude da fissura no resultado do enxerto alveolar, 56 fissuras submetidas à expansão pré-cirúrgica foram estudadas e houve, apesar de baixa, correlação significativa entre as variáveis (LONG JUNIOR, SPANGLER e YOW, 1995), o que sugere que, apesar da significância estatística do resultado, a sua significância clínica é limitada e, se necessário, as fissuras devem ser expandidas para melhorar o acesso cirúrgico (LONG JUNIOR, SPANGLER e YOW, 1995; AUROUZE *et al.*, 2000; MCINTRE e DEVLIN, 2010; KHALIL, 2013). Essa afirmação é contrariada por autores que observaram uma ação negativa da maior amplitude da fissura no resultado do enxerto alveolar, de modo geral (VAN DER MEIJ *et al.*, 2003; FEICHTINGER *et al.*, 2008) ou apenas quando o canino permanente irrompeu antes da cirurgia (JIA, FU e MA, 2006).

Outro requisito para o sucesso do enxerto alveolar é a técnica cirúrgica e sua aplicação pelo cirurgião, uma vez que a obtenção de leito receptor com o descolamento do assoalho nasal e sutura da fístula buconasal corretos, bem como ausência de tensão no retalho mucoperiostal vestibular e recobrimento da área enxertada por gengiva ceratinizada são fundamentais para a formação óssea satisfatória (BOYNE e SANDS, 1972; SILVA FILHO *et al.*, 1995; ALONSO *et al.*,

2010; CARVALHO, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2012).

O enxerto ósseo autógeno é considerado o padrão ouro dos enxertos ósseos por não ser imunogênico e por fornecer células osteogênicas, matriz extracelular e sinais moleculares para indução de diferenciação óssea (KHOURI *et al.*, 1996; SPRINGFIELD, 1992). Entre as áreas doadoras utilizadas na reconstrução da fissura alveolar, a crista ilíaca anterior é considerada por muitos a ideal pois, além das características anteriormente citadas, é capaz de proporcionar quantidade abundante de osso medular e a retirada simultânea à cirurgia intra-bucal, o que reduz o tempo cirúrgico (BOYNE e SANDS, 1972; KORTEBEIN, NELSON e SADOVE, 1991).

Entretanto, mesmo com resultados satisfatórios em até 90% dos pacientes, sempre há certa morbidade associada ao procedimento para sua coleta, como por exemplo: infecção, dor pós-operatória, hemorragia, lesão nervosa, cicatriz, e outros (RAWASHDEH e TELFAH, 2008; SWAN e GOODACRE, 2006; KORTEBEIN, NELSON e SADOVE, 1991; DAVID, ARGENTA e FISHER, 2005). Tal ocorrência em aproximadamente 8% dos casos é bastante significativa (KORTEBEIN, NELSON e SADOVE, 1991; DAVID, ARGENTA e FISHER, 2005), o que motiva a constante busca por materiais substitutos do enxerto autógeno (ALONSO *et al.*, 2010).

Com o surgimento de novas tecnologias de pesquisa, como a imunohistoquímica e a hibridização *in situ*, tornou-se possível estudar a osteogênese e a reparação óssea nos níveis da biologia celular e molecular. Assim, teve-se conhecimento de vários fatores de crescimento que participam do processo de desenvolvimento do tecido ósseo, bem como da neoformação óssea ocorrida após procedimentos cirúrgicos de enxertia óssea (MEHRARA *et al.*, 1999). Durante a integração do leito receptor e material enxertado, há um estímulo para que células mesenquimais locais se diferenciem em osteoblastos. Este fato pode ocorrer pela presença de mediadores químicos liberados do enxerto ósseo que vai sendo substituído por novo osso. Estes mediadores químicos, ou fatores de crescimento, são chamados de proteínas morfogenéticas ósseas (*bone morphogenetic proteins* - BMPs) (URIST e McLEAN, 1952; URIST e STRATES, 1971; SPRINGFIELD, 1992).

As BMPs podem ser subdivididas em 9 classes e, com exceção da BMP-1, todas possuem sequência de aminoácidos que as identifica como membros da superfamília dos fatores de crescimento β -transformadores (TGF- β) (KINGSLEY, 1994). Sabe-se que a BMP-2 tem importante participação na cascata de eventos celulares que regulam a formação e a reparação óssea, induzindo células mesenquimais à proliferação, diferenciação e síntese de matriz extracelular (BAYLINK, FINKELMAN e MOHAN, 1993; KINGSLEY, 1994). Assim, a engenharia tecidual associada aos fatores de crescimento pode eliminar a cirurgia para a coleta do enxerto ósseo reduzindo a morbidade dos procedimentos relacionados à reconstrução do defeito ósseo em pacientes com fissura que envolve o rebordo alveolar (DICKINSON *et al.*, 2008; MOREAU *et al.*, 2007).

Todavia, apesar dos resultados promissores em diversos campos, em revisão de literatura sistemática com o objetivo de fornecer uma supervisão sobre o uso de fatores de crescimento (BMP-2, BMP-7, TGF- β , PDGF, IGF, FGF, VEGF e PRP) como materiais substitutos na reabilitação do defeito ósseo alveolar, dos 291 artigos encontrados, apenas 3 estudos foram selecionados. Todos eles compararam o uso da proteína morfogenética óssea recombinante humana 2 (rhBMP-2, *INFUSE® Bone Graft, Medtronic Sofamor Danek, USA*) com o enxerto autógeno proveniente da crista ilíaca. Em 2 deles, os pacientes foram submetidos à cirurgia na fase de dentição mista e, nestes casos, a quantidade de osso formado foi equivalente para os dois métodos (HERFORD *et al.*, 2007; ALONSO *et al.*, 2010). No outro estudo, os pacientes se submeteram ao enxerto mais tardiamente, ou seja, quando já haviam alcançado a maturidade esquelética. Nesta situação, a quantidade de osso formado foi superior no grupo que fez uso da rhBMP-2 (DICKINSON *et al.*, 2008). Assim sendo, constatou-se que relatos de resultados favoráveis com o uso da rhBMP-2 na reabilitação do defeito ósseo alveolar, associados à vantagens como menor tempo cirúrgico, ausência de morbidade relacionada à área doadora, menor tempo de internação e redução do custo total, foram feitos, no entanto, mais pesquisas são necessárias para avaliar a qualidade do osso formado (VAN HOUT *et al.*, 2011).

Em outra revisão de literatura sistemática, com o propósito de comparar a eficácia e segurança dos diferentes métodos de enxerto ósseo alveolar quanto às variações de tempo, áreas doadoras, substitutos ósseos e técnica cirúrgica, em que

apenas ensaios clínicos randomizados foram selecionados, os revisores encontraram, dos 582 estudos em potencial, apenas 2 que preenchiam os critérios de inclusão. Um deles avaliou a utilização do enxerto alveolar com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2, *INFUSE® Bone Graft, Medtronic Sofamor Danek, USA*) como substituto do enxerto ósseo autógeno de crista ilíaca tradicional (DICKINSON *et al.*, 2008). O outro estudo investigou se a adição de cola de fibrina ao enxerto ósseo autógeno de crista ilíaca era eficaz na redução da reabsorção do mesmo (SEGURA-CASTILLO *et al.*, 2005). Ambos os estudos eram pequenos, com 21 e 27 participantes respectivamente, e foram avaliados como sendo de alto risco de viés, por isso, os autores concluíram não haver provas suficientes para afirmar que uma intervenção é superior à outra (GUO *et al.*, 2011).

Outros trabalhos comparando enxertos alveolares realizados com osso autógeno da crista ilíaca e com rhBMP-2 (CHIN *et al.*, 2005; CARVALHO, 2011; CANAN JÚNIOR *et al.*, 2012), bem como aqueles em que houve associação de outros materiais como um arcabouço de matriz óssea desmineralizada (FRANCIS *et al.*, 2013) ou carreador de hidrogel a base de ácido hialurônico (NEOVIUS *et al.*, 2013) à rhBMP-2, apresentaram resultados satisfatórios em termos de quantidade de formação óssea e apenas edema facial exacerbado sem necessidade de terapia analgésica e anti-inflamatória foi citado como um possível efeito colateral associado à rhBMP-2 (HERFORD *et al.*, 2007; ALONSO *et al.*, 2010; CARVALHO, 2011; LEAL *et al.*, 2015), o que aponta essa proteína como um material alternativo viável para esse propósito.

O enxerto ósseo alveolar é um procedimento consagrado do protocolo da reabilitação das fissuras labiopalatinas. Algumas controvérsias, principalmente associadas à época ideal de realização, técnica cirúrgica e material enxertado, permanecem. Não há estudos prévios avaliando a influência da fase de irrupção do canino permanente adjacente ao defeito, do fator cirurgião, do tipo e da amplitude da fissura labiopalatina no resultado das cirurgias de enxerto alveolar realizado com rhBMP-2 assim, estabelecer critérios e parâmetros para a cirurgia com esse novo e promissor material de enxertia é importante para que esse protocolo seja aprimorado.

2 PROPOSIÇÃO

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar se a fase de irrupção dos caninos permanentes adjacentes ao defeito ósseo na época do procedimento, o tipo e a amplitude da fissura labiopalatina e o cirurgião bucomaxilofacial que o realizou influenciam o resultado das cirurgias de enxerto alveolar realizado com rhBMP-2 em membrana de colágeno absorvível.

3 ARTIGO

3 ARTIGO

O presente artigo foi redigido de acordo com as Normas para Publicação na Revista The Cleft Palate-Craniofacial Journal.

Enxerto alveolar com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2) na fissura labiopalatina: influência da irrupção dos caninos, do tipo e da amplitude da fissura e do cirurgião

RESUMO

Objetivo: Avaliar se a fase de irrupção dos caninos permanentes adjacentes ao defeito ósseo na época da cirurgia, o tipo e a amplitude da fissura labiopalatina e o cirurgião influenciam o resultado das cirurgias de enxerto alveolar realizado com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2).

Desenho: Transversal

Local: Hospital de referência em anomalias craniofaciais.

Participantes: Noventa indivíduos submetidos ao enxerto alveolar.

Intervenções: Este estudo avaliou uma amostra de 90 indivíduos submetidos consecutivamente à cirurgia de enxerto alveolar com rhBMP-2 em um único Centro de Reabilitação. As radiografias periapicais foram tomadas antes e 6 meses após a cirurgia. Os enxertos foram realizados por 4 cirurgiões experientes. O resultado dos enxertos alveolares foi caracterizado em sucesso ou insucesso por 3 avaliadores que se basearam nos critérios adotados pelas escalas de Bergland modificada e de Chelsea. A fase de irrupção dos caninos permanentes adjacentes ao defeito ósseo na época do procedimento, o tipo e a amplitude da fissura labiopalatina e o cirurgião que o realizou foram considerados. A maior amplitude da fissura foi mensurada em radiografias periapicais realizadas no pré-operatório usando o aparelho *VISTA scan perio-plus* (Dürr Dental, Bietigheim-Bissingen, Alemanha).

Forma de análise dos resultados: Para a análise de concordância entre os avaliadores foi aplicado o índice Kappa intra e inter-avaliadores. A concordância intra-examinador para a variável amplitude da fissura foi verificada pelo cálculo do erro casual (Dahlberg), do erro sistemático (teste t pareado) e pelo Coeficiente de Correlação Intraclassa (CCI). A influência dos fatores avaliados no resultado do enxerto alveolar foi analisada por meio da Regressão Logística Multivariada ($p < 0,05$).

Resultados: Todas as variáveis independentes analisadas apresentaram significância estatística. O grupo caninos não irrompidos mostrou melhores resultados do que o grupo caninos irrompidos ($p = 0,001$). O grupo fissura incompleta demonstrou melhores resultados que o grupo fissura completa ($p = 0,000$). Quanto maior a amplitude da fissura labiopalatina, menos favoráveis foram os resultados do enxerto ($p = 0,027$). O fator cirurgião também influenciou significativamente o sucesso da cirurgia ($p = 0,003$ e $0,001$).

Conclusão: A fase de irrupção dos caninos permanentes adjacentes ao defeito ósseo, o tipo e a amplitude da fissura labiopalatina e o cirurgião influenciaram o resultado das cirurgias de enxerto alveolar realizado com rhBMP-2.

Palavras-chave: Fenda Labial. Fissura Palatina. Transplante Ósseo. rhBMP-2.

O enxerto ósseo alveolar é amplamente realizado pelos centros especializados na reabilitação de pacientes com fissura labiopalatina, contudo, seus índices de sucesso variam muito. Diversos fatores são relacionados a essa variabilidade, mas há grande controvérsia na literatura a respeito (Silva Filho *et al.*, 1995; Canan Júnior *et al.*, 2012; Khalil, 2013).

A fase de irrupção do canino permanente adjacente à fissura quando o indivíduo recebe o enxerto alveolar, o tipo e a amplitude da fissura labiopalatina, e a técnica cirúrgica e sua precisa aplicação pelo cirurgião são elementos considerados influenciadores no resultado dessa cirurgia (Boyne e Sands, 1972; Abyholm, Bergland e Semb, 1981; Friede e Johanson, 1982; Semb, 1988; Silva Filho *et al.*, 1995; Long Junior, Spangler e Yow, 1995; Aurouze *et al.*, 2000; Van Der Meij *et al.*, 2003; Jia, Fu e Ma, 2006; Feichtinger, Mossböck e Kärcher, 2008; Lilja, 2009; Alonso *et al.*, 2010; Carvalho, 2011; Oliveira *et al.*, 2012; Trindade-Suedam *et al.*, 2012; Calvo *et al.*, 2014).

O enxerto ósseo autógeno ainda é considerado o padrão ouro dos enxertos ósseos por não ser imunogênico e por suas características osteogênicas, osteoindutoras e osteocondutoras (Khoury *et al.*, 1996; Springfield, 1992). Entre as áreas doadoras utilizadas na reconstrução da fissura alveolar, a crista ilíaca anterior é para muitos a ideal pois, além das características anteriormente citadas, é capaz de proporcionar quantidade abundante de osso medular e a retirada simultânea à cirurgia intra-bucal, o que reduz o tempo cirúrgico (Boyne e Sands, 1972; Kortebein, Nelson e Sadove, 1991). Entretanto, mesmo com resultados satisfatórios em até 90% dos pacientes, sempre há certa morbidade associada ao procedimento para sua coleta (Rawashdeh e Telfah, 2008; Swan e Goodacre, 2006; Kortebein, Nelson e Sadove, 1991; David, Argenta e Fisher, 2005). Tal ocorrência em aproximadamente 8% dos casos é bastante significativa (Kortebein, Nelson e Sadove, 1991; David, Argenta e Fisher, 2005) e motiva a constante busca por materiais substitutos do enxerto autógeno (Alonso *et al.*, 2010).

Sabe-se que a proteína morfogenética óssea 2 (BMP-2) tem importante participação na cascata de eventos celulares que regulam a formação e a reparação óssea, induzindo células mesenquimais à proliferação, diferenciação e síntese de matriz extracelular (Baylink, Finkelman e Mohan, 1993; Kingsley, 1994). Todavia, apesar dos resultados promissores em diversos campos, revisões sistemáticas da literatura constataram que apesar de haver formação óssea adequada com o uso da

rhBMP-2 (proteína morfogenética óssea recombinante humana 2, *INFUSE® Bone Graft*, Medtronic Sofamor Danek, USA), mais pesquisas são necessárias para avaliá-la para esse propósito (Van Hout *et al.*, 2011; Guo *et al.*, 2011).

Outros trabalhos comparando enxertos alveolares realizados com osso autógeno da crista ilíaca e com rhBMP-2 (Chin *et al.*, 2005; Herford *et al.*, 2007; Dickinson *et al.*, 2008; Alonso *et al.*, 2010; Carvalho, 2011; Canan Júnior *et al.*, 2012), bem como aqueles em que houve associação de outros materiais como um arcabouço de matriz óssea desmineralizada (Francis *et al.*, 2013) ou carreador de hidrogel a base de ácido hialurônico (Neovius *et al.*, 2013) à rhBMP-2, apresentaram resultados satisfatórios em termos de quantidade de formação óssea. O edema facial exacerbado sem necessidade de terapia analgésica e anti-inflamatória foi citado como um possível efeito colateral associado à rhBMP-2 (Herford *et al.*, 2007; Alonso *et al.*, 2010; Carvalho, 2011; Leal *et al.*, 2015), o que aponta essa proteína como um material alternativo viável para esse propósito.

Como o enxerto ósseo alveolar faz parte do protocolo mundial da reabilitação das fissuras labiopalatinas e permanece cercado por questões controversas como época ideal para a sua realização, prováveis áreas doadoras e materiais sintéticos alternativos à crista ilíaca autógena tradicional, estabelecer critérios e parâmetros para a cirurgia com esse novo e promissor material de enxertia é importante para que esse protocolo seja aprimorado. Não há estudos prévios avaliando a influência da fase de irrupção do canino, do tipo e da amplitude da fissura labiopalatina e do fator cirurgião no resultado das cirurgias de enxerto alveolar realizado com rhBMP-2. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar se tais variáveis influenciam o resultado das cirurgias de enxerto alveolar realizado com rhBMP-2 em membrana de colágeno absorvível. A hipótese nula é que esses fatores não influenciam o resultado das cirurgias de enxerto alveolar com rhBMP-2.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da Universidade de São Paulo (HRAC-USP) (CAAE: 49879015.8.0000.5441; parecer número: 1.304.283) e foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki. O cálculo amostral para essa pesquisa transversal foi referenciado em Schwab (2007), que preconiza 20 indivíduos por variável analisada

por meio da Regressão Logística Multivariada, totalizando 80 sujeitos submetidos ao enxerto alveolar (EA). Os critérios de inclusão foram: apresentar um dos 4 principais tipos de fissura labiopalatina, ter sido operado por um dos 4 cirurgiões bucomaxilofaciais mais experientes do HRAC-USP, com rhBMP-2 e com a técnica cirúrgica protocolar do HRAC-USP. Os critérios de exclusão foram: presença de síndromes craniofaciais associadas, comorbidades, agenesia dos caninos permanentes na área da fissura e ausência de documentação radiográfica digital pré e pós-operatória (6 meses, ± 3 meses). Os sujeitos foram selecionados consecutivamente. Após a aplicação de tais critérios, a amostra totalizou 90 indivíduos, com idade média de 16 anos e 10 meses, 50 eram do sexo masculino e 40 do sexo feminino (Anexo1).

As cirurgias foram realizadas no período entre agosto de 2012 e agosto de 2015 no HRAC-USP. Em todas elas foi empregada a técnica cirúrgica preconizada por Boyne e Sands (1972) e consagrada pela equipe de Oslo (Abyholm, Bergland e Semb, 1981 e Bergland, Semb e Abyholm, 1986). O material utilizado para o preenchimento da área da fissura foi a rhBMP-2 em membrana de colágeno absorvível (*INFUSE® Bone Graft, Medtronic Sofamor Danek, USA*). Esse material foi preparado conforme as orientações do fabricante (*Medtronic Sofamor Danek, USA* - 1,4mL de solução de rhBMP-2 na concentração de 1,5mg/mL por membrana, totalizando 4,2mg de rhBMP-2 por fissura). Foi utilizado um kit pequeno (duas membranas) por fissura (Anexo 2).

A radiografia periapical permite avaliar com precisão a forma e a proporção das raízes, dos ápices e da crista óssea alveolar; são utilizadas para estimar o suporte ósseo para o dente adjacente e a presença ou ausência de conexão óssea entre os segmentos alveolares (Franco, Gonçalves e Franco, 2000; Candedo e Mazziero, 2001). Representa o principal método para avaliar quantitativa e qualitativamente o osso enxertado, tanto na dentição mista como na permanente (Nightingale *et al.*, 2003), e é o exame de imagem utilizado protocolarmente no pré e pós-operatório do EA no HRAC-USP. Por isso, para a caracterização da formação óssea neste estudo foram usadas radiografias periapicais digitais realizadas rotineiramente no período de controle pós-operatório de 6 meses (± 3 meses) que se encontram arquivadas no HRAC-USP.

O método de classificação dos enxertos alveolares em sucesso ou insucesso se baseou em índices obtidos por meio da escala de Bergland modificada por Williams *et al.* (2003), que utiliza como pontos de referência as raízes dentárias adjacentes à fissura, o nível ósseo presente e o nível do assoalho da cavidade nasal no espaço do defeito alveolar (Figura 1); e por meio da Escala de Chelsea que contempla a altura do septo ósseo formado na área da fissura em duas etapas: mapeamento da quantidade de osso formado na área da fissura (scores 0, 0.5 ou 1) e descrição da posição do osso em relação aos dentes adjacentes à fissura (categorias de A-F), sendo o dente distal considerado, o irrompido mais próximo (Figura 2) (Witherow *et al.*, 2002). O uso de escalas com essa finalidade é interessante porque, além da sua reprodutibilidade, associa-se facilmente o conceito à aplicabilidade clínica, e, portanto, ao sucesso ou insucesso da cirurgia (Trindade *et al.*, 2005; Carvalho, 2011). As radiografias periapicais digitais pré e pós-operatórias foram organizadas no programa Power Point e as imagens foram analisadas por 3 avaliadores experientes e previamente calibrados, de forma independente, em dois momentos e em ordens diferentes, com intervalo de 15 dias entre as avaliações. O resultado do enxerto alveolar foi considerado como sucesso se caracterizado como índices "A" e "B" para a escala de Bergland modificada e "A" e "C" para a escala de Chelsea.

Figura 1 - Diagrama que mostra a Escala de Bergland modificada usada para avaliar a qualidade do enxerto ósseo alveolar em fissuras de lábio e palato. "A", enxerto ósseo "perfeito"; "B", defeito marginal de até 1/4 do comprimento da raiz; "C", defeito marginal maior do que 1/4 do comprimento da raiz; "F", fracasso, "G", defeito nasal maior do que 1/4 do comprimento da raiz (Williams *et al.*, 2003).

Figura 2 - Diagrama ilustrando a Escala de Chelsea que considera índice "A" quando a altura do septo ósseo preenche 100% da extensão das raízes dentárias adjacentes, ou seja, da junção amelocementária (JAC) até o ápice; "B" quando essa altura alcança apenas 25% de formação a partir da JAC; "C" quando a altura do septo ósseo preenche 75% da extensão das raízes a partir do ápice, apresentando defeito na região coronária; "D" quando a altura a partir do ápice alcança 50% de preenchimento ósseo; "E" quando há formação de ponte óssea bastante estreita em qualquer região da extensão das raízes com persistência do defeito na região apical e coronária; e "F" quando há preenchimento ósseo de cerca de 25% a partir da região apical das raízes. As numerações 0 e 1 representam a ausência e presença de contato ósseo do enxerto em ambas as raízes, respectivamente. (Wetherow *et al.*, 2002).

Foi então avaliado se a idade "dentária" que os indivíduos possuíam na época do EA altera o seu resultado. Baseando-se no que a literatura aponta como época ideal para a realização do enxerto ósseo alveolar (Boyne e Sands, 1972; Abyholm, Bergland e Semb, 1981; Friede e Johanson, 1982; Silva Filho *et al.*, 1995; Semb, 1988; Jia, Fu e Ma, 2006; Lilja, 2009; Carvalho, 2011; Oliveira *et al.*, 2012; Trindade-Suedam *et al.*, 2012; Calvo *et al.*, 2014), as radiografias foram separadas em 2 grupos: caninos permanentes adjacentes à fissura não irrompidos no momento do EA (CNI) e caninos permanentes adjacentes à fissura irrompidos no momento do EA (CI). Também foi observada a influência do tipo de fissura (fissura de lábio e palato incompleta: FI e fissura de lábio e palato completa: FC), da amplitude da mesma e do cirurgião bucomaxilofacial que realizou o procedimento (C1, C2, C3 e C4).

A maior amplitude da fissura foi mensurada em radiografias periapicais realizadas no pré-operatório usando o aparelho de leitura óptica e de processamento de dados de imagem de película de memória *VISTA scan perio-plus* (Dürr Dental, Bietigheim-Bissingen, Alemanha). Para a medição propriamente dita foi utilizada a ferramenta "Medição de Comprimento - Medidas em linha reta - Unidade de medida milímetro (mm)" do programa DBSWIN 5.3.0. A medida foi a da maior amplitude mesiodistal da fissura e considerou uma linha paralela aos pontos de referência (junção amelocementária (JAC) dos dentes irrompidos adjacentes à fissura) (figura 3).

Figura 3 - Ilustração das linhas paralelas indicando os pontos de referência (JAC) e a maior amplitude mesiodistal da fissura.

Para a análise de concordância entre os avaliadores que caracterizaram o enxerto alveolar em sucesso (S) ou insucesso (I) foi aplicado o índice Kappa intra e inter-avaliadores. A concordância intra-examinador para a variável amplitude da fissura foi realizada em 1/3 da amostra que incluiu indivíduos participantes sorteados por meio do site <http://www.randomization.com> totalizando 47 radiografias periapicais. Tal concordância foi verificada pelo cálculo do erro casual (Dahlberg), do erro sistemático (teste t pareado) e pelo Coeficiente de Correlação Intraclass (CCI). A influência dos fatores estudados no resultado do enxerto alveolar foi analisada por meio da Regressão Logística Multivariada ($p < 0,05$).

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra os valores do índice Kappa para a concordância entre os avaliadores que caracterizaram em sucesso ou insucesso o resultado do enxerto alveolar com rhBMP-2 em 2 momentos distintos. Os valores apontaram concordância variando entre boa e excelente (0,65 a 0,87).

Tabela 1 - Valores do índice Kappa utilizado para verificar a concordância intra e inter-avaliadores que caracterizaram o enxerto alveolar em S ou I.

Concordância inter-avaliadores 1x2x3	0,65
Concordância intra-avaliador 1	0,76
Concordância intra-avaliador 2	0,87
Concordância intra-avaliador 3	0,82

Na análise de concordância intra-examinador para a variável amplitude da fissura labiopalatina, verificou-se um erro casual pequeno (0,25mm), não foi constatada diferença estatisticamente significativa para o erro sistemático ($p = 0,434$) e o Coeficiente de Correlação Intraclass foi bastante próximo de 1 (0,99) (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise de concordância intra-examinador da medida da maior amplitude da fissura em mm. Os dados são representados como média (M) e desvio padrão (dp), com $n = 47$.

Variável	1° medição	2° medição	Dahlberg	Teste t pareado	CCI
Amplitude da Fissura	M=6,24 dp=2,21	M=6,28 dp=2,14	0,25	$p = 0,437$	0,99

O percentual de sucesso dos enxertos alveolares com rhBMP-2, sem levar em consideração a completude e amplitude da fissura e a fase de irrupção dos caninos permanentes adjacentes à ela, foi baixo. No entanto, a interpretação descritiva dos dados estatísticos revela diferença significativa entre os percentuais de sucesso entre os cirurgiões, com C1 e C2 apresentando índices bem mais elevados do que C3 e C4 (Tabela 3).

Tabela 3 - Percentual de sucesso na amostra completa e individualizada por cirurgião.

Percentual geral	63,6%			
Percentual individualizado	C1=86,1%	C2=83,3%	C3=40,6%	C4=35,7%

A análise estatística descritiva dos dados em percentual também mostrou que defeitos ósseos com um menor número de paredes ósseas (grupo FC); bem como, a realização do enxerto alveolar com rhBMP-2 em membrana de colágeno absorvível após a irrupção do canino permanente adjacente à fissura labiopalatina (grupo CI) tendem a influenciar negativamente o resultado destas cirurgias para todos os cirurgiões participantes, principalmente, quando essas variáveis estão associadas (Tabela 4).

Tabela 4 - Percentual de sucesso do enxerto alveolar entre os cirurgiões considerando o tipo de fissura e a fase de irrupção do canino.

Fissura	Irrupção do canino	C1	C2	C3	C4
FIB	CI	83,33	100	83,33	33,37
FIB	CN	100	83,33	50	
FIU	CI	100	100	66,67	66,67
FIU	CN	100	100	66,67	100
FCB	CI	66,67	50	16,67	16,67
FCB	CN	100	100	16,67	25
FCU	CI	33,33	66,67	0	0
FCU	CN	100	66,67	33,33	33,33

Quando a relação entre a amplitude mesiodistal da fissura labiopalatina e os cirurgiões que operaram os sujeitos foi realizada, constatou-se que fissuras mais

amplas têm maior predisposição a resultados desfavoráveis. Todavia, os percentuais não apresentaram uma evolução ordinal para todos os cirurgiões (Tabela 5).

Tabela 5 - Percentual de sucesso para as diferentes amplitudes da fissura alveolar.

Amplitude	C1	C2	C3	C4
> 5mm	82,61	94,74	53,85	94,74
5 a 7,5mm	100	78,57	25	78,57
< 7,5mm	75	33,33	42,86	33,33

Todas as variáveis independentes analisadas (fase de irrupção do canino, tipo e amplitude da fissura labiopalatina e cirurgião) influenciaram a variável dependente (sucesso do enxerto alveolar realizado com rhBMP-2). O grupo CNI mostrou melhores resultados do que o grupo CI ($p=0,001$). O grupo FI demonstrou melhores resultados que o grupo FC ($p=0,000$). Quanto maior a amplitude da fissura alveolar, menos favoráveis foram os resultados do enxerto ($p=0,027$). Para os cirurgiões, houve significância estatística entre C1 e C3 e entre C1 e C4 ($p=0,003$ e $0,001$). O C1 foi considerado, aleatoriamente, a base para as comparações. Apesar de todos os valores de B serem negativos e favorecerem o insucesso, pôde ser observado que entre eles houve uma variação considerável, indicando uma maior influência desfavorável dos fatores com o maior valor absoluto de B (C4=-2,50; FC=-2,31; CI=-1,95) (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise da influência da idade, do cirurgião, do tipo e da amplitude da fissura na caracterização do enxerto alveolar por meio da Regressão Logística Multivariada ($p<0,05$).

Variáveis independentes	B	Erro padrão B	OR	OR (IC95%)	P
Constante	6,33	1,22			
Irrupção do canino (CI)	-1,95	0,57	0,14	0,05 0,44	0,001
Fissura (FC)	-2,31	0,59	0,10	0,03 0,32	0,000
Amplitude	-0,27	0,12	0,77	0,61 0,97	0,027
Cirurgião (C2)	-0,47	0,78	0,63	0,14 2,92	0,553
Cirurgião (C3)	-2,25	0,76	0,11	0,02 0,46	0,003
Cirurgião (C4)	-2,50	0,78	0,08	0,02 0,38	0,001

O Coeficiente de Determinação (R^2) indicou que o modelo do estudo consegue explicar 37% dos valores observados; isto significa que apenas esse percentual do sucesso dos enxertos alveolares realizados com rhBMP-2 está associado aos fatores idade, cirurgião, tipo e amplitude da fissura labiopalatina.

A confiabilidade do modelo foi averiguada por meio do Teste de Hosmer e Lemeshow e não foi observada diferença estatisticamente significativa ($p=0,936$), o que demonstra que o modelo é confiável e que 81,8% dos casos seriam corretamente classificados em sucesso ou insucesso pela Regressão Logística Multivariada.

DISCUSSÃO

O emprego de escalas neste tipo de avaliação é consagrado e relatos de bons resultados relacionados à sua precisão, reprodutibilidade, concordância e aplicabilidade clínica foram encontrados (Bergland, Semb e Abyholm, 1986; Witherow *et al.*, 2002; Nightingale *et al.*, 2003; Trindade *et al.*, 2005; Jia, Fu e Ma, 2006; Carvalho, 2011; Dobbyn, Gillgrass e Devlin, 2012; Khalil, 2013), com prevalência das escalas de Bergland, Bergland modificada e Chelsea (Bergland, Semb e Abyholm, 1986; Witherow *et al.*, 2002; Nightingale *et al.*, 2003; Trindade *et al.*, 2005; Jia, Fu e Ma, 2006; Carvalho, 2011; Khalil, 2013). A associação das escalas de Bergland modificada e de Chelsea nesse estudo se justificou pela inclusão de pacientes nas dentaduras mista e permanente. Os valores do índice Kappa para a concordância intra e inter-avaliadores indicaram concordância boa (0,76 e 0,65) e excelente (0,87 e 0,82) (Tabela 1) e corroboram os achados da literatura. Apesar do uso da radiografia pré-operatória para a aplicação de escalas na categorização do enxerto alveolar ser considerado desnecessário (Dobbyn, Gillgrass e Devlin, 2012), sua presença facilita a visualização dos limites do defeito ósseo alveolar, extremamente diversificado entre os indivíduos com fissura, bem como a determinação do que é osso neoformado.

Diferentemente das escalas, um instrumento padronizado para a mensuração da amplitude da fissura labiopalatina ainda não foi estabelecido. Moldagem e reprodução das maxilas segmentadas em modelos de gesso, bem como o emprego de radiografias oclusais e periapicais com medições do defeito ósseo por meio de régua ou outros dispositivos foram realizadas com esse propósito (Long Junior,

Spangler e Yow, 1995). A utilização de diferentes programas de computador também é mencionada (Alonso *et al.*, 2010; Carvalho, 2011; Canan Júnior *et al.*, 2012; Trindade-Suedam *et al.*, 2012; Calvo *et al.*, 2014). Pela diversidade anatômica dos defeitos ósseos encontrados, a maior amplitude mesiodistal da fissura e a junção amelocementária foram consideradas os pontos de referência mais constantes. Na análise de concordância intra-examinador para essa variável, os testes aplicados verificaram erros casuais e sistemáticos aceitáveis entre as medições (0,25mm e $p=0,434$ respectivamente); o Coeficiente de Correlação Intraclass também foi favorável (0,99) (Tabela 2). A despadronização das tomadas radiográficas, o mau-posicionamento dos dentes irrompidos adjacentes à fissura e a grande variação anatômica entre os defeitos ósseos foram as dificuldades encontradas durante a utilização desse método.

Embora se especule que os maiores beneficiários do enxerto alveolar realizado com rhBMP-2 sejam os indivíduos submetidos à cirurgia posteriormente à irrupção do canino permanente (Dickinson *et al.*, 2008; Carvalho, 2011), os resultados demonstraram que a época ideal para a sua realização é o final da dentição mista (Tabela 3), em semelhança a publicações prévias que avaliaram áreas enxertadas com osso autógeno da crista ilíaca (Boyne e Sands, 1972; Abyholm, Bergland e Semb, 1981; Friede e Johanson, 1982; Silva Filho *et al.*, 1995; Semb, 1988; Jia, Fu e Ma, 2006; Lilja, 2009; Oliveira *et al.*, 2012; Trindade-Suedam *et al.*, 2012; Calvo *et al.*, 2014). Contudo, também foram relatados resultados divergentes, que apontaram apenas uma tendência de associação significativa entre a época da realização do enxerto ósseo alveolar autógeno de ilíaco e o êxito dos mesmos (Khalil, 2013).

O tipo de fissura foi significativamente associado à eficácia dos enxertos alveolares. As fissuras de lábio e palato incompletas mostraram melhores resultados que as fissuras de lábio e palato completas (Tabela 3), indicando que a sua completude prejudica o manejo cirúrgico e o reparo ósseo subsequente. Esses resultados provavelmente se justificam pelo maior número de paredes ósseas da fissura de lábio e palato incompleta. Os presentes resultados concordam com um estudo anterior (Jia, Fu e Ma, 2006). Todavia, outros não verificaram influência do tipo de fissura no resultado do enxerto ósseo alveolar convencional de crista ilíaca (Mcintre e Devlin, 2010; Toscano *et al.*, 2012; Khalil, 2013). É provável que isso

tenha ocorrido porque ao se referirem ao tipo de fissura, consideraram apenas a sua lateralidade e não a sua completude.

Em conformidade com a literatura (Van Der Meij *et al.*, 2003; Feichtinger *et al.*, 2008), constatou-se que quanto mais ampla é a fissura labiopalatina, menos favorável é o resultado do enxerto (Tabela 3); o que ratifica a teoria de que o reparo do defeito ósseo está diretamente associado ao seu tamanho. Isso possivelmente ocorre porque há maior chance de deiscência na rede de fibrina, matriz da qual se tem a neoformação óssea. É importante ressaltar que quando o enxerto alveolar ocorre depois da irrupção do canino permanente, há um efeito prejudicial maior da amplitude da fissura no resultado do mesmo (Jia, Fu e Ma, 2006), o que reforça a importância da execução do procedimento cirúrgico antes disso. No entanto, sabe-se igualmente que o preparo ortodôntico prévio ao enxerto alveolar por meio da expansão dos segmentos maxilares é fundamental em muitos casos. Assim, mesmo que pareça contraditório, se necessário, as maxilas deverão ser expandidas para melhorar o acesso cirúrgico e o alinhamento entre os segmentos, em concordância com outros achados literários (Long Junior, Spangler e Yow, 1995; Aurouze *et al.*, 2000; McIntre e Devlin, 2010; Toscano *et al.*, 2012; Khalil, 2013).

A técnica cirúrgica inicialmente descrita por Boyne e Sands (1972) e certificada pela equipe de Oslo (Abyholm, Bergland e Semb, 1981; Bergland, Semb e Abyholm, 1986) foi a adotada por todos os cirurgiões participantes (protocolo do HRAC-USP) e não foi incluída às variáveis. O preparo do material (rhBMP-2 em membrana de colágeno absorvível) também não foi considerado visto que, todos os membros da equipe da cirurgia bucomaxilofacial e da enfermagem envolvidos receberam treinamento adequado para manipulação do mesmo. O fator cirurgião foi analisado e a descrição dos dados em percentual demonstrou influência negativa no sucesso tanto da fase de irrupção do canino (grupo CI) quanto do número de paredes do defeito ósseo (grupo FC) para todos eles, especialmente, quando houve combinação entre esses fatores (Tabelas 4). Apesar dessa tendência, foi possível observar certa variação entre os percentuais individuais para cada cirurgião, o que reforça a teoria de que outros fatores interferem no resultado desse tipo de procedimento. Especula-se que o fenótipo periodontal e a qualidade da higiene bucal, nutricional e da saúde geral do indivíduo também sejam elementos influenciadores. O mesmo raciocínio aplica-se à relação entre amplitude e cirurgiões, visto que se verificou que fissuras mais amplas predispõem o insucesso, todavia, os

percentuais não apresentaram uma evolução ordinal para todos os cirurgiões (Tabela 5). Quando a Regressão Logística Multivariada (Tabela 6) foi considerada, houve significância estatística entre eles, com valores de B variando entre -0,47, -2,25 e -2,50. Isso mostra que C4 e C3 favoreceram menos o sucesso do que C2 e infere que essa é uma variável importante e pouco discutida na comunidade científica, já que, na revisão da literatura para esse trabalho, não foram encontrados artigos sobre esse tema. É provável que a dificuldade em avaliar o emprego adequado das técnicas cirúrgicas, bem como a habilidade de cada cirurgião seja o principal empecilho para esse tipo de estudo.

Embora as escalas para a categorização dos enxertos alveolares, em especial a de Bergland modificada e a de Chelsea, sejam o método padrão atual para essa finalidade, sua aplicação não engloba todas as possibilidades de posicionamento da ponte óssea neoformada, bem como dos dentes utilizados como pontos de referência. Assim, a seleção das radiografias periapicais se limitou às características contempladas por uma das escalas utilizadas. Principalmente nas radiografias das fissuras incompletas, a sobreposição de imagens foi uma limitação tanto para a caracterização do enxerto em sucesso ou insucesso, quanto para a medida da amplitude. Por esses motivos, novos estudos visando a criação e a padronização de instrumentos eficazes, de fácil aplicação clínica e que favoreçam a comunicação entre os pesquisadores envolvidos na reabilitação da fissura labiopalatina devem ser realizados. Pesquisas que avaliem outros fatores e materiais alternativos são igualmente necessárias.

Foi concluído que a fase de irrupção do canino permanente adjacente ao defeito ósseo, o tipo e a amplitude da fissura labiopalatina e o cirurgião influenciaram o resultado das cirurgias de enxerto alveolar realizado com rhBMP-2 em membrana de colágeno absorvível.

REFERÊNCIAS

Abyholm FE, Bergland O, Semb G. Secondary bone grafting of alveolar clefts. A surgical/orthodontic treatment enabling a nonprosthodontic rehabilitation in cleft lip and palate patients. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1981;15:127–140.

Alonso N, Tanikawa DY, Freitas RD, Canan 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 Eng Part C Methods*. 2010;16:1183–1189.

Aurouze C, Moller KT, Revis RR, Rehem K, Rudney J. The presurgical status of the alveolar cleft and success of secondary bone grafting. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000;37:179-184.

Baylink DJ, Finkelman RD, Mohan S. Growth factors to stimulate bone formation. *J Bone Miner Res*. 1993;8:S565-572.

Bergland O, Semb G, Abyholm FE. Elimination of the residual alveolar cleft by secondary bone grafting and subsequent orthodontic treatment. *Cleft Palate J*. 1986;23:175-205.

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

Calvo AM, Trindade-Suedam IK, Silva Filho OG, Carvalho RM, Faco RAS, Ozawa TO, Cintra FMR, Trindade Júnior AS, Trindade IEK. Increase in age is associated with worse outcomes in alveolar bone grafting in patients with bilateral complete cleft palate. *J Craniofac Surg*. 2014;25:380-382.

Canan Júnior LW, Freitas RS, Alonso N, Tanikawa DYS, Rocha DL, Coelho JCU. Human bone morphogenetic protein-2 use for maxillary reconstruction in cleft lip and palate patients. *J Craniofac Surg*. 2012;23:1627-1633.

Candedo ATM, Mazziero ET. Palatoplasty and cheiloplasty. Some consideration in the multidisciplinary treatment of cleft lip and palate. *Rev do CROMG*. 2001;7(3).

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

Chin M, Ng T, Tom WK, Carstens M. Repair of alveolar clefts with recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2) in patients with clefts. *J Craniofac Surg*. 2005;16:778-789.

David L, Argenta L, Fisher D. Hydroxyapatite cement in pediatric craniofacial reconstruction. *J Craniofac Surg*. 2005;16:129-133.

Dickinson BP, Ashley RK, Wasson KL, O'Hara C, Gabbay J, Heller JB, Bradley JP. Reduced morbidity and improved healing with bone morphogenetic protein-2 in older patients with alveolar cleft defects. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121:209-217.

Dobbyn LM, Gillgrass TJ, Devlin MF. Reliability of the Kindelan scoring system for alveolar bone grafting with and without a pre-graft occlusal radiograph in patients with cleft lip and palate. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012;50:617-620.

Fichtinger 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;46:278-282.

Francis CS, Mobin SSN, Lypka MA, Rommer E, Yen S, Urata MM, Hammoudeh JA. rhBMP-2 with a demineralized bone matrix scaffold versus autologous iliac crest

bone graft for alveolar cleft reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131:1107-1115.

Franco D, Gonçalves LF, Franco T. Perfil do Tratamento fissurado no Brasil. *Rev Bras Cir Plast*. 2000;15:21-32.

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.

Guo J, Li C, Zhang Q, Wu G, Deacon SA, Chen J, Hu H, Zou S, Ye Q. Secondary bone grafting for alveolar cleft in children with cleft lip or cleft lip and palate. *Cochrane Database Syst Rev*. In: The Cochrane Library. 2011(12)art.n.CD008050, pub 6.

Herford AS, Boyne PJ, Rawson R, Williams RP. Bone morphogenetic protein-induced repair of the premaxillary cleft. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:2136–2141.

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;44:308-312.

Khalil W. Avaliação radiográfica de enxertos ósseos autógenos secundários realizados em região alveolar de indivíduos com fissura labiopalatina. Cuiabá, MT: Universidade de Cuiabá; 2013. Dissertation.

Khoury RK, Brown DM, Koudsi B, Deune EG, Gilula LA, Cooley BC, Reddi AH. Repair of calvarial defects with flap tissue: role of bone morphogenetic proteins and competent responding tissues. *Plast Reconstr Surg*. 1996;98:103–109.

Kingsley DM. The TGF- β superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes*. 1994;8:133–146.

Kortebein MJ, Nelson CL, Sadove AM. Retrospective analysis of 135 secondary alveolar cleft grafts using iliac or calvarial bone. *J Oral Maxillofac Surg*. 1991;49:493–498.

Leal CL, Calvo AM, Faco RAS, Bastos Júnior JCC, Yaedú RYF, Dalben GS, Carvalho RM. Evolution of postoperative edema in alveolar graft performed with bone morphogenetic protein (rhBMP-2). *Cleft Palate Craniofac J*. 2015;52:e168-175.

Lilja J. Alveolar bone grafting. *Indian J Plast Surg*. 2009;42:S1110-115.

Long Junior RE, Spangler BE, Yow M. Cleft width and secondary alveolar bone graft success. *Cleft Palate Craniofac J*. 1995;32:420-427.

Mcintyre GT, Devlin MF. Secondary alveolar bone grafting (CLEFTSiS) 2000-2004. *Cleft Palate Craniofac J*. 2010;47:66-72.

Nightingale C, Witherow H, Reid FD, Edler R. Comparative reproducibility of three methods of radiographic assessment of alveolar bone grafting. *Eur J Orthod*. 2003;25:35-41.

Neovius E, Lemberger M, Docherty Skogh A, Hillborn J, Engstrand T. Alveolar bone healing accompanied by severe swelling in cleft children treated with bone morphogenetic protein-2 delivered by hydrogel. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66:37–42.

Oliveira KC, Cruz MA, Alves MB, Maia MMD, Gaião L. Correlation between alveolar cleft measurements performed with periapical radiography and cone beam computed tomography. *Pesq Bras Odontoped Clin João Pessoa*. 2012;12:19-25.

Rawashdeh MA, Telfah H. Secondary alveolar bone grafting: the dilemma of donor site selection and morbidity. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46:665–670.

Schwab J. Multinomial Logistic Basic. Relationships. www.utexas.edu/courses/schwab/sw388r7/SolvingProblems/Analyzi. 2007

Semb G. Effect of alveolar bone grafting on maxillary growth in unilateral cleft lip and palate patients. *Cleft Palate J*. 1988;25:288-295.

Silva Filho OG, Ferrari Júnior FM, Capelozza Filho L, Albuquerque MVP. Enxerto ósseo alveolar em pacientes fissurados: realidade e perspectivas. *Ortodontia*. 1995;28:34-45.

Springfield DS. Autogenous bone grafts: nonvascular and vascular. *Orthopedics*. 1992;15:1237–1241.

Swan MC, Goodacre TE. Morbidity at the iliac crest donor site following bone grafting of the cleft alveolus. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2006;44:129–133.

Toscano D, Baciliero U, Gracco A, Siciliani G. Long-term stability of alveolar bone grafts in cleft palate patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2012;142:289-299.

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 Endod*. 2005;100:271-277.

Trindade-Suedam IK, Silva Filho OG, Carvalho RM, Faco RAS, Calvo AM, Ozawa TO, Trindade Júnior AS, Trindade IE. Timing of alveolar bone grafting determines different outcomes in patients with unilateral cleft palate. *J Craniofac Surg*. 2012;23:1283-1286.

Van der Meij AJ, Baart JA, Prahl-Andersen B, Kostense PJ, Van der Sijp JR, Tuinzing DB. Outcome of bone grafting in relation to cleft width in unilateral cleft lip and palate patients. *Oral Surg Med Oral Pathol Radiol Endod*. 2003;96:19-25.

Van Hout WM, Mink Van Der Molen AB, Breugem CC, Koole R, Van Cann EM. Reconstruction of the alveolar cleft: can growth factor-aided tissue engineering replace autologous bone grafting? A literature review and systematic review of results obtained with bone morphogenetic protein-2. *Clin Oral Investig*. 2011;15:297–303.

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;25:205-211.

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;39:255-260.

4 CONCLUSÃO

4 CONCLUSÃO

A irrupção do canino, o tipo e a amplitude da fissura labiopalatina e o cirurgião influenciaram o resultado das cirurgias de enxerto alveolar realizado com proteína morfogenética óssea recombinante humana 2 em membrana de colágeno absorvível.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ABYHOLM, F. E.; BERGLAND, O.; SEMB, G. Secondary bone grafting of alveolar clefts. A surgical/orthodontic treatment enabling a non-prosthetic rehabilitation in cleft lip and palate patients. **Scand J Plast Reconstr Surg**. v. 15, n. 2, p. 127-40, 1981.
- ALONSO, N.; TANIKAWA, D. Y.; FREITAS, R. D.; CANAN, L.; OZAWA, T. O.; ROCHA, D. L. Evaluation of maxillary alveolar reconstruction using a resorbable collagen sponge with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in cleft lip and palate patients. **Tissue Eng Part C Methods**. v. 16, n. 5, p. 1183-9, 2010.
- AUROUZE, C.; MOLLER, K. T.; REVIS, R. R.; REHEM, K.; RUDNEY, J. The presurgical status of the alveolar cleft and success of secondary bone grafting. **Cleft Palate Craniofac J**. v. 37, p. 179-184, 2000.
- BAJAJ, A. K.; WONGWORAWAT, A. A.; PUNJABI, A. Management of alveolar clefts. **J Craniofac Surg**. v. 14, n. 6, p. 840-6, 2003.
- BAYLINK, D. J.; FINKELMAN, R. D.; MOHAN, S. Growth factors to stimulate bone formation. **J Bone Miner Res**. v. 8, p. S565-72, dez. 1993. Suplemento 2.
- BERGLAND, O.; SEMB, G.; ABYHOLM, F. E. Elimination of the residual alveolar cleft by secondary bone grafting and subsequent orthodontic treatment. **Cleft Palate J**. v. 23, n. 3, p. 175-205, 1986.
- BOYNE, P. J.; SANDS, N. R. Secondary bone grafting of residual alveolar and palatal clefts. **J Oral Surgery**. v. 30, n. 2, p. 87-92, 1972.
- CALVO, A. M.; TRINDADE-SUEDAM, I. K.; SILVA FILHO, O. G.; CARVALHO, R. M.; FACO, R. A. S.; OZAWA, T. O.; CINTRA, F. M.R.; TRINDADE JÚNIOR, A. S.; TRINDADE, I. E. K. Increase in age is associated with worse outcomes in alveolar bone grafting in patients with bilateral complete cleft palate. *J Craniofac Surg*. 2014;25:380-382.
- CANAN JÚNIOR, L. W.; FREITAS, R. S.; ALONSO, N.; TANIKAWA, D. Y. S.; ROCHA, D. L.; COELHO, J. C. U. Human bone morphogenetic protein-2 use for maxillary reconstruction in cleft lip and palate patients. **J Craniofac Surg**. v. 23, n. 6, p. 1627-33, 2012.
-

CANDEDO, A. T. M.; MAZZIEIRO, E. T. Palatoplasty and cheiloplasty. Some consideration in the multidisciplinary treatment of cleft lip and palate. **Rev do CROMG** . v. 7, n. 3, 2001.

CARVALHO, R. B. **Reparo do defeito alveolar com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2) em pacientes com fissura labiopalatina**. 2011. 131p. Tese (Doutorado em Ciências da Reabilitação). Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo, Bauru, 2011.

CHIN, M.; NG, T.; TOM, W. K.; CARSTENS, M. Repair of alveolar clefts with recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2) in patients with clefts. **J Craniofac Surg**. v. 16, n. 5, p. 778-89, 2005.

CONSOLARO, A. O reparo ósseo com partículas de biomateriais implantadas em cavidades cirúrgicas. In: Consolaro, A. **Inflamação e Reparo**. 2 ed. Maringá: Dental Press, 2014.

DAVID, L.; ARGENTA, L.; FISHER, D. Hidroxyapatite cement in pediatric craniofacial reconstruction. **J Craniofac Surg**. v. 16, n. 1, p. 129-33, 2005.

DICKINSON, B. P.; ASHLEY, R. K.; WASSON, K. L.; O'HARA, C.; GABBAY, J.; HELLER, J. B. *et al.* Reduced morbidity and improved healing with bone morphogenic protein-2 in older patients with alveolar cleft defects. **Plast Reconstr Surg**. v. 121, n. 1, p. 209-17, 2008.

DOBBYN, L. M.; GILLGRASS, T. J.; DEVLIN, M. F. Reliability of the Kindelan scoring system for alveolar bone grafting with and without a pre-graft occlusal radiograph in patients with cleft lip and palate. **Br J Oral Maxillofac Surg**. v. 50, n. 7, p. 617-20, 2012.

FEICHTINGER, M.; ZEMANN, 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**. v. 46, n. 4, p. 278-82, 2008.

FRANCIS, C. S.; MOBIN, S. S. N.; LYPKA, M. A.; ROMMER, E.; YEN, S.; URATA, M. M.; HAMMOUDEH, J. A. rhBMP-2 with a demineralized bone matrix scaffold versus autologous iliac crest bone graft for alveolar cleft reconstruction. **Plast Reconstr Surg**. v. 131, n. 5, p. 1107-15, 2013.

FRANCO, D.; GONÇALVES, L. F.; FRANCO, T. Perfil do Tratamento fissurado no Brasil. **Rev Bras Cir Plast**. v.15, n.3, p. 21-32, 2000.

FRASER, F. C. The multifactorial/threshold concept - uses and misuses. **Teratology**. v. 14, n. 3, p. 267-80, 1976.

FRASER, F. C.; PASHAYAN, H. Relation of face shape to susceptibility to congenital cleft lip. A preliminary report. **J Med Genet**. v. 7, n. 2, p. 112-7, 1970.

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

GUO, J.; LI, C.; ZHANG, Q.; WU, G.; DEACON, S. A.; CHEN, J.; HU, H.; ZOU, S.; YE, Q. Secondary bone grafting for alveolar cleft in children with cleft lip or cleft lip and palate. **Cochrane Database Syst Rev**. In: The Cochrane Library, n. 12, art. n. CD008050, pub 6, 2011.

HERFORD, A. S.; BOYNE, P. J.; RAWSON, R.; WILLIAMS, R. P. Bone morphogenetic protein-induced repair of the premaxillary cleft. **J Oral Maxillofac Surg**. v. 65, n. 11, p. 2136-41, 2007.

JIA, Y. L.; FU, M. K.; MA, L. Long-term outcome of secondary alveolar bone grafting in patients with various types of cleft. **Br J Oral and Maxillofac Surg**. v. 44, n. 4, p. 308-12, 2006.

KHALIL, W. **Avaliação radiográfica de enxertos ósseos autógenos secundários realizados em região alveolar de indivíduos com fissura labiopalatina**. 2013. 88 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas). Universidade de Cuiabá, Cuiabá, 2013.

KHOURI, R. K.; BROWN, D. M.; KOUDSI, B.; DEUNE, E. G.; GILULA, L. A.; COOLEY, B. C.; *et al.* Repair of calvarial defects with flap tissue: role of bone morphogenetic proteins and competent responding tissues. **Plast Reconstr Surg**. v. 98, p. 103-9, 1996.

KINGSLEY, D. M. The TGF- β superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. **Genes**. v. 8, p. 133-46, 1994.

KORTEBEIN, M. J.; NELSON, C. L.; SADOVE, A. M. Retrospective analysis of 135 secondary alveolar cleft grafts using iliac or calvarial bone. **J Oral Maxillofac Surg**. v. 49, n. 5, p. 493-8, 1991.

LEAL, C. L.; CALVO, A. M.; FACO, R. A. S.; BASTOS JÚNIOR, J. C. C.; YAEDÚ, R. Y. F.; DALBEN, G. S.; CARVALHO, R. M. Evolution of postoperative edema in alveolar graft performed with bone morphogenetic protein (rhBMP-2). **Cleft Palate Craniofac J**. v. 52, n. 5, e168-75, 2015.

LILJA J. Alveolar bone grafting. **Indian J Plast Surg.** v. 42; n. 3(S1), p. 110-5, 2009.

LONG JUNIOR, R. E.; SPANGLER, B. E.; YOW, M. Cleft width and secondary alveolar bone graft success. **Cleft Palate Craniofac J.** v. 32, p. 420-27, 1995.

MCINTYRE, G. T.; DEVLIN, M. F. Secondary alveolar bone grafting (CLEFTSiS) 2000-2004. **Cleft Palate Craniofac J.** v. 47, n. 1, p. 66-72, 2010.

MEHRARA, B. J.; ROWE, N. M.; STEINBRECH, D. S.; DUDZIAK, M. E.; SAADEH, P. B.; MCCARTHY, J. G.; GITTES, G. K.; LONGAKER, M. T. Rat mandibular distraction osteogenesis: II. Molecular analysis of transforming growth factor beta-1 and osteocalcin gene expression. **Plast Reconstr Surg.** v. 103, p. 536-47, 1999.

MOREAU, J. L.; CACCAMESE, J. F.; COLETTI, D. P.; SAUK, J. J.; FISHER, J. P. Tissue engineering solutions for cleft palates. **J Oral Maxillofac Surg.** v. 65, n.12, p. 2503-11, 2007.

NAGEM-FILHO, H.; MARTINS, D. R. Teamwork in the rehabilitation with lesions of lip and palate. **Estomatol Cult.** v. 2, n. 1, p. 127-32, 1968.

NEOVIUS, E.; LEMBERGER, M.; DOCHERTY SKOGH, A.; HILBORN, J.; ENGSTRAND, T. Alveolar bone healing accompanied by severe swelling in cleft children treated with bone morphogenetic protein-2 delivered by hydrogel. **J Plast Reconstr Aesthet Surg.** v. 66, n. 1, p. 37-42, 2013.

NIGHTINGALE, C.; WITHEROW, H.; REID, F. D.; EDLER, R. Comparative reproducibility of three methods of radiographic assessment of alveolar bone grafting. **Eur J Orthod.** v. 25, p. 35-41, 2003.

OLIVEIRA, K. C.; CRUZ, M. A.; ALVES, M. B.; MAIA, M. M. D.; GAIÃO, L. Correlation between alveolar cleft measurements performed with periapical radiography and cone beam computed tomography. **Pesq Bras Odontoped Clin João Pessoa.** v. 12, n.1, p. 19-25, 2012.

RAWASHDEH, M. A.; TELFAH, H. Secondary alveolar bone grafting: the dilemma of donor site selection and morbidity. **Br J Oral Maxillofac Surg.** v. 46, n.8, p.665-70, 2008.

SCHWAB, J. Multinomial Logistic Basic. Relationships.
www.utexas.edu/courses/schwab/sw388r7/SolvingProblems/Analyzi. 2007

SEGURA-CASTILLO, J. L.; AGUIRRE-CAMACHO, H.; GONZÁLEZ-OJEDA, A.; MICHEL-PEREZ, J. Reduction of bone resorption by the application of fibrin glue in the reconstruction of the alveolar cleft. **J Craniofac Surg.** v. 16, n. 1, p. 105-12, 2005.

SEMB, G. Effect of alveolar bone grafting on maxillary growth in unilateral cleft lip and palate patients. **Cleft Palate J.** v. 25, p. 288-295, 1988.

SILVA FILHO, O. G.; FERRARI JÚNIOR, F. M.; CAPELOZZA FILHO, L.; ALBUQUERQUE, M. V. P. Enxerto ósseo alveolar em pacientes fissurados: realidade e perspectivas. **Ortodontia.** v. 28, n. 1, p. 34-45, 1995.

SPRINGFIELD, D. S. Autogenous bone grafts: nonvascular and vascular. **Orthopedics.** v. 15, p. 1237-41, 1992.

SWAN, M. C.; GOODACRE, T. E. Morbidity at the iliac crest donor site following bone grafting of the cleft alveolus. **Br J Oral Maxillofac Surg.** v. 44, n.2, p. 129-33, 2006.

TOSCANO, D.; BACILIERO, U.; GRACCO, A.; SICILIANI, G. Long-term stability of alveolar bone grafts in cleft palate patients. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** v. 142, n. 3, p. 289-99, 2012.

TRINDADE, I. K.; MAZZOTTINI, R.; SILVA FILHO, O. G.; TRINDADE, I. E. K.; DEBONI, M. C. Z. Long-term radiographic assessment of secondary alveolar bone grafting outcomes in patients with alveolar clefts. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** v. 100, n. 3, p. 271-7, 2005.

TRINDADE-SUEDAM, I. K.; SILVA FILHO, O. G.; CARVALHO, R. M.; FACO, R.A.S.; CALVO, A. M.; OZAWA, T. O.; TRINDADE JÚNIOR, A. S.; TRINDADE, I.E. Timing of alveolar bone grafting determines different outcomes in patients with unilateral cleft palate. **J Craniofac Surg.**, v. 23, n. 5, p. 1283-6, 2012.

URIST, M. R.; McLEAN, F. C. Osteogenic potency and new-bone formation by induction in transplants to the anterior chamber of the eye. **J Bone Joint Surg.** v. 34-A, p. 443-76, 1952.

URIST, M. R.; STRATES, B. S. Bone morphogenetic protein. **J Dent Res.** v. 50, p. 1392-406, 1971.

VAN DER MEIJ, A. J.; BAART, J. A.; PRAHL-ANDERSEN, B.; KOSTENSE, P. J.; VAN DER SIJP, J. R.; TUINZING, D. B. Outcome of bone grafting in relation to cleft

width in unilateral cleft lip and palate patients. **Oral Surg Med Oral Pathol Radiol Endod.** v.96, n.1, p.19-25, 2003.

VAN HOUT, W. M.; MINK VAN DER MOLEN, A. B.; BREUGEM, C. C.; KOOLE, R.; VAN CANN, E. M. Reconstruction of the alveolar cleft: can growth factor-aided tissue engineering replace autologous bone grafting? A literature review and systematic review of results obtained with bone morphogenetic protein-2. **Clin Oral Investig.** v. 15, n. 3, p. 297-303, 2011.

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.** v. 25, p. 205-11, 2003.

WITHEROW, H.; COX, S.; JONES, E.; CARR, R. A new scale to assess radiographic success of secondary alveolar bone grafts. **Cleft Palate-Craniofac J.** v. 39, n. 3, p. 255-60, 2002.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1: Distribuição da amostra conforme as variáveis avaliadas

Enxerto alveolar com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2) na fissura labiopalatina:
influência da idade, do cirurgião, do tipo e da amplitude da fissura

DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA

Cirurgião 1

Indivíduo FIU - CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
36026	14/9/12	18/12/12	18/9/12
37802	10/9/12	19/12/12	11/9/12
43879	10/9/12	10/12/12	11/9/12
Indivíduo FIU - CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
20554	11/9/12	18/12/12	12/9/12
26573	10/9/12	14/12/12	12/9/12
35858	17/9/12	18/12/12	18/9/12
Indivíduo FIB - CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
36982	28/7/14	29/10/14	29/7/14
37839	16/12/13	31/7/14	11/2/14
40311	29/8/13	16/3/15	16/12/14
Indivíduo FIB - CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
27459	8/9/14	12/6/15	9/9/14
33600	27/2/15	2/6/15	2/3/15
33905	15/7/13	16/10/13	16/7/13
Indivíduo FCU - CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
32937	13/9/12	11/12/12	18/9/12
37426	31/8/12	5/10/12	3/9/12
38635	27/8/12	6/2/13	28/8/12
Indivíduo FCU - CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
22449	28/8/12	28/11/12	29/8/12
32913	11/9/12	14/12/12	12/9/12
41460	27/8/12	27/3/13	31/8/12
Indivíduo FCB - CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
31498	24/3/14	18/7/14	26/3/14
37330	11/3/14	15/9/14	14/3/14
41822	24/3/14	28/7/14	25/3/14
Indivíduo FCB - CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
10565	17/9/12	10/4/13	19/9/12
21611	13/5/13	18/11/13	14/5/13
29572	13/5/13	18/11/13	14/5/13

Enxerto alveolar com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2) na fissura labiopalatina:
influência da idade, do cirurgião, do tipo e da amplitude da fissura

DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA

Cirurgião 2

Indivíduo FIU – CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
37139	15/2/13	20/5/13	18/2/13
37756	15/2/13	13/8/13	18/2/13
38216	7/1/13	10/4/13	8/1/13
Indivíduo FIU – CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
33569	4/1/13	8/4/13	7/1/13
35482	7/12/12	11/3/13	10/12/12
57520	9/11/12	30/7/13	12/11/12
Indivíduo FIB – CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
38263	11/6/13	5/2/14	6/11/13
38915	16/3/15	16/6/15	17/3/15
45040	11/2/15	24/11/15	19/8/15
Indivíduo FIB – CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
23093	23/2/15	27/5/15	26/2/15
26086	1/10/13	7/2/14	2/10/13
29779	30/6/14	15/12/14	3/7/14
Indivíduo FCU – CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
35649	9/11/12	14/2/13	12/11/12
36597	13/9/12	26/6/13	17/9/12
38217	26/11/12	19/3/13	28/11/12
Indivíduo FCU – CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
33083	7/12/12	24/6/13	10/12/12
33340	9/11/12	22/2/13	12/11/12
44972	26/11/12	7/3/13	29/11/12
Indivíduo FCB – CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
33190	1/11/13	30/7/14	4/11/13
36493	10/3/14	11/6/14	11/3/14
46002	10/12/12	20/3/13	17/12/12
Indivíduo FCB – CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
23283	26/11/12	27/5/13	28/11/12
33171	21/3/13	1/7/13	25/3/13
36473	28/11/12	28/8/13	3/12/12

Enxerto alveolar com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2) na fissura labiopalatina:
influência da idade, do cirurgião, do tipo e da amplitude da fissura

DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA

Cirurgião 3

Indivíduo FIU – CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
37569	10/9/12	10/4/13	10/1/13
38644	15/1/13	18/4/13	16/1/13
38894	27/2/13	6/6/13	28/2/13
Indivíduo FIU – CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
8317	18/12/12	22/7/13	19/12/12
24996	17/12/12	20/3/13	19/12/12
34107	7/1/13	6/6/13	9/1/13
Indivíduo FIB – CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
36844	3/4/13	1/6/15	31/10/14
Indivíduo FIB – CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
24315	28/2/14	30/7/14	6/3/14
32967	9/3/15	30/7/15	12/3/15
34604	26/2/14	28/8/14	27/2/14
Indivíduo FCU – CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
32084	11/12/12	24/6/13	12/12/12
35122	15/1/13	6/8/13	16/1/13
38481	8/1/13	10/7/13	9/1/13
Indivíduo FCU – CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
12883	20/9/12	2/5/13	26/9/12
30798	10/12/12	16/9/13	12/12/12
32407	11/12/12	12/3/13	12/12/12
Indivíduo FCB – CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
35096	9/10/13	5/6/14	10/10/13
40566	31/1/14	19/5/14	26/2/14
46410	22/4/15	22/10/15	23/4/15
Indivíduo FCB – CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
13143	29/4/13	9/12/13	2/5/13
24156	24/5/13	26/11/13	27/5/13
61117	9/8/13	26/11/13	13/8/13

Enxerto alveolar com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2) na fissura labiopalatina:
influência da idade, do cirurgião, do tipo e da amplitude da fissura

DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA

Cirurgião 4

Indivíduo FIU – CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
33677	23/1/13	7/10/13	23/1/13
34087	5/10/12	22/4/13	8/10/12
41262	4/9/12	22/4/13	22/1/13
Indivíduo FIU – CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
27245	12/11/12	1/3/13	13/11/12
33095	5/10/12	28/1/13	8/10/12
34262	20/8/12	23/4/13	21/1/13
Indivíduo FIB – CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
Indivíduo FIB – CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
9452	25/1/13	27/8/13	23/5/13
15902	30/6/14	2/10/14	3/7/14
25780	10/12/13	12/3/14	12/12/13
Indivíduo FCU – CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
34198	18/9/12	19/4/13	20/9/12
35202	3/9/12	10/12/12	4/9/12
35582	5/9/12	15/4/13	6/9/12
Indivíduo FCU – CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
14307	28/8/12	29/4/13	30/8/12
25421	27/9/12	26/4/13	1/10/12
32493	3/9/12	7/13/13	5/9/12
Indivíduo FCB – CNI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
40206	4/2/14	6/5/14	6/2/14
40287	25/5/15	25/11/15	26/5/15
Indivíduo FCB – CI	RX pré	RX pós	Data da cirurgia
19944	9/10/12	13/6/13	22/11/12
25174	16/7/13	21/10/13	18/7/13
32370	19/7/13	13/3/14	22/7/13

Anexo 2: Caso clínico ilustrando a cirurgia de enxerto alveolar com rhBMP-2 em membrana de colágeno absorvível

Figura 4 – Radiografias panorâmica e oclusal pré-operatórias

Figura 5 – Transoperatório de enxerto alveolar com rhBMP-2 em membrana de colágeno absorvível

Figura 6 – Radiografia periapical de 5 anos pós-operatórios

Anexo 3: Parecer do CEP **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Enxerto alveolar com proteína morfogenética óssea (rhBMP-2) na fissura labiopalatina: influência da idade, do cirurgião, do tipo e da amplitude da fissura

Pesquisador: Claudia Resende Leal

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 49879015.8.0000.5441

Instituição Proponente: Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.304.283

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de Dissertação, de autoria de Claudia Resende Leal sob orientação de DANIELA GAMBA GARIB CARREIRA e co-orientação de Roberta Martinelli Carvalho. É estudo transversal e retrospectivo que avaliará uma amostra de radiografias periapicais de 96 indivíduos submetidos consecutivamente à cirurgia de

enxerto alveolar com rhBMP-2. As radiografias foram tomadas 12 meses após a cirurgia. O resultado dos enxertos alveolares serão caracterizados em sucesso e insucesso por 3 avaliadores que se basearão nos critérios adotados pelas escalas de Bergland modificada e de Chelsea. A idade que os indivíduos possuíam na época do procedimento, o cirurgião que o realizou, o tipo e a amplitude da fissura labiopalatina serão considerados. A maior amplitude da fissura será mensurada em radiografias periapicais realizadas no pré-operatório usando o aparelho VISTA scan perio-plus (DürrDental). Forma de análise dos resultados: Para a análise de concordância entre os avaliadores será aplicado o índice Kappa intra e interavaliadores. A influência dos fatores avaliados na caracterização do enxerto alveolar será analisada por meio da Regressão Logística Multivariada ($p < 0,05$).

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar se a idade do indivíduo na época do procedimento, o cirurgião bucomaxilofacial que

Endereço: SILVIO MARCHIONE 3-20
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITÁRIA **CEP:** 17.012-900
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** uep_projeto@centrinho.usp.br

Continuação do Parecer: 1.304.283

realizou a cirurgia, o tipo e a amplitude da fissura labiopalatina influenciam no resultado das cirurgias de enxerto alveolar realizado com rhBMP-2 em membrana de colágeno absorvível.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica à população estudada visto que as radiografias periapicais necessárias para essa avaliação são realizadas rotineiramente no controle pós operatório das cirurgias de enxerto alveolar, ou seja, nenhum procedimento adicional será realizado.

Benefícios: O aprimoramento do conhecimento a respeito das cirurgias de enxerto alveolar com um novo e promissor material sintético alternativo à crista ilíaca autógena tradicional beneficiará àqueles indivíduos que, futuramente, necessitarão da cirurgia de enxerto alveolar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa retrospectiva com boa fundamentação teórica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os seguintes termos foram apresentados adequadamente:

Carta de encaminhamento dos pesquisadores aos CEP;

Formulário HRAC;

Folha de Rosto Plataforma Brasil;

Termo de Compromisso de Manuseio de Informações;

Termo de Compromisso de Tornar Públicos os Resultados da Pesquisa e Destinação de Materiais ou Dados Coletados;

Termo de Compromisso do Pesquisador Responsável.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deve atentar que o projeto de pesquisa aprovado por este CEP refere-se ao protocolo submetido para avaliação. Portanto, conforme a Resolução CNS 466/12, o pesquisador é responsável por "desenvolver o projeto conforme delineado", se caso houver alterações nesse projeto, este CEP deverá ser comunicado em emenda via Plataforma Brasil, para nova avaliação.

Cabe ao pesquisador notificar via Plataforma Brasil o relatório final para avaliação, assim como os relatórios semestrais, os Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos e/ou outros Termos

Endereço: SILVIO MARCHIONE 3-20
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-900
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8421 **Fax:** (14)3234-7818 **E-mail:** uep_projeto@centrinho.usp.br

Continuação do Parecer: 1.304.283

obrigatórios, quando solicitados no parecer.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Lista_de_checagem_Plataforma_Brasil_Protocolo_108_2015.pdf	07/10/2015 09:43:27	Rafael Mattos de Deus	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_594419.pdf	05/10/2015 13:41:06		Aceito
Outros	Termo_Tomar_Publico.pdf	05/10/2015 13:40:10	Claudia Resende Leal	Aceito
Outros	Termo_Pesquisador.pdf	05/10/2015 13:39:10	Claudia Resende Leal	Aceito
Outros	Termo_Manuseio_Informacoes.pdf	05/10/2015 13:38:34	Claudia Resende Leal	Aceito
Outros	Permissao_uso Equipamentos.pdf	05/10/2015 13:37:55	Claudia Resende Leal	Aceito
Outros	Formulario_HRAC.pdf	05/10/2015 13:36:57	Claudia Resende Leal	Aceito
Outros	Oficio.pdf	05/10/2015 13:36:18	Claudia Resende Leal	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	05/10/2015 13:26:47	Claudia Resende Leal	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	05/10/2015 13:25:11	Claudia Resende Leal	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BAURU, 30 de Outubro de 2015

Assinado por:
Sílvia Maria Graziadei
(Coordenador)

Endereço: SILVIO MARCHIONE 3-20
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITÁRIA CEP: 17.012-900
UF: SP Município: BAURU
Telefone: (14)3235-8421 Fax: (14)3234-7818 E-mail: uep_projeto@centrinho.usp.br