



**WALTERSON MATHIAS PRADO**

**EFEITO DE rhBMP2 NA PRESERVAÇÃO DO REBORDO  
ALVEOLAR APÓS EXODONTIA. ESTUDO CLÍNICO  
RANDOMIZADO CONTROLADO EM HUMANOS.**

**MESTRADO EM ODONTOLOGIA**

**Guarulhos**

**2016**



**WALTERSON MATHIAS PRADO**

**EFEITO DE rhBMP2 NA PRESERVAÇÃO DO REBORDO  
ALVEOLAR APÓS EXODONTIA. ESTUDO CLÍNICO  
RANDOMIZADO CONTROLADO EM HUMANOS.**

Dissertação apresentada à Universidade Guarulhos  
para a obtenção do título de Mestre em Odontologia.

**Área de Concentração:** Implantodontia

**Orientador:** Prof. Dr. Jamil Awad Shibli

**Co-orientadores:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Gabriela Giro Araújo

**Guarulhos**

**2016**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas Fernando Gay da Fonseca**

P896e

Prado, Walterson Mathias

Efeito de rhbmp2 na preservação do rebordo alveolar após exodontia.  
Estudo clínico randomizado controlado em humanos. / Walterson Mathias  
Prado. -- 2016.

49 f.; 31 cm.

Orientador: Profº. Dr. Jamil Awad Shibli

Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Centro de Pós-Graduação e  
Pesquisa e Extensão, Universidade Guarulhos, Guarulhos, SP, 2016.

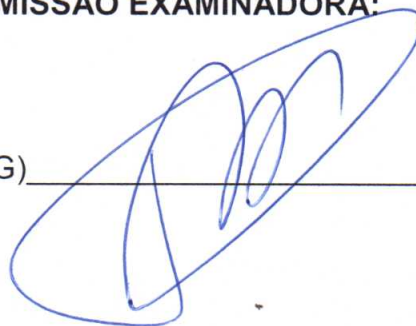
1. rhBMP-2. 2. Rebordo alveolar 3. Enxerto 4. Fator de Crescimento 5.  
Implantes osseointegrados I. Título II. Shibli, Jamil Awad (Orientador). III.  
Universidade Guarulhos

CDD. 617.5

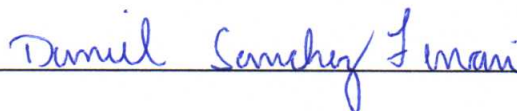
A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de MESTRADO, intitulada “EFEITO DE rhBMP2 NA PRESERVAÇÃO DO REBORDO ALVEOLAR APÓS EXODONTIA. ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO EM HUMANOS” em sessão pública realizada em 17 de março de 2016, considerou o candidato WALTERSON MATHIAS PRADO aprovado.

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

1. Prof. Dr. Jamil Awad Shibli (UNG)



2. Prof. Dr. Daniel Sanchez Ferrari (ADOCI)



3. Prof. Dr. José Augusto Rodrigues (UNG)



Guarulhos, 17 de março de 2016.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades.  
Lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do  
que parecia impossível.”

*Charles Chaplin*

Dedico este trabalho à minha esposa Patrícia Mendes Leal Prado por todo seu suporte, amor e compreensão nos momentos mais difíceis e aos meus filhos Fernanda Mendes Leal Prado e Felipe Mendes Leal Prado que soubera compreender os meus momentos de ausência.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Agradeço especialmente a minha mãe Marli Mathias Prado pelo estímulo constante e pelas palavras acolhedoras nos momentos mais difíceis. Sua presença foi muito importante em todas as etapas e ao meu pai Valterson Carreira Prado pelo exemplo de caráter e ética. Seus ensinamentos de vida, me acompanham e me orientam.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por sempre conduzir meus caminhos.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Jamil Awad Shibli que com seu conhecimento e senso prático fez com que esse trabalho se tornasse realidade. Obrigado pelo direcionamento.

Agradeço a minha co-orientadora Profa. Dra. Gabriela Giro Araújo, pelo seu conhecimento, disposição em ensinar e pelas palavras de incentivo nos momentos de dificuldade.

Agradeço aos professores Profa. Dra. Magda Feres, Profa. Dra. Alessandra Cassoni Ferreira, Profa. Dra. Marta Ferreira Bastos, Prof. Dr. José Augusto Rodrigues, Profa. Dra. Luciene Figueiredo, Prof. Dr. Marcelo Faveri pelos ensinamentos.

Agradeço a colega cirurgiã dentista Lêda M. de Lima Araújo pela colaboração na elaboração deste trabalho.

Agradeço aos pacientes que participaram deste estudo, pela compreensão e interesse. Sem vocês a etapa clínica deste trabalho não teria se tornado realidade.

Agradeço a todos os meus colegas de turma, em especial aos amigos Roberto Puertas e Renato Viana pela colaboração nos estudos e pelo companheirismo nesses dois anos.

Agradeço a toda equipe envolvida com a clínica de especialização em implantes, pela disposição em ajudar e proporcionar que cada etapa clínica do trabalho fosse superada.



## RESUMO

O objetivo do presente estudo clínico randomizado, prospectivo, controlado foi avaliar o efeito da preservação alveolar após exodontia utilizando-se a recombinante humana da proteína óssea morfogenética tipo 2 (rhBMP2) para preenchimento do alvéolo em humanos. Os indivíduos foram submetidos a exodontia minimamente traumática para a remoção do elemento dental a fim de preservar a arquitetura óssea local. Os elementos dentais extraídos foram divididos em dois grupos: grupo controle (coágulo sanguíneo; n=11) e grupo teste com enxerto (rhBMP2; n=14). O método de avaliação foram exames radiográficos (tomografias computadorizadas de feixe cônico) obtidos aos 2 dias (T0) e 4 meses (T1) após a exodontia. Para a avaliação das imagens tomográficas, as seguintes dimensões foram obtidas: altura da parede vestibular (Altura V), determinada em mm; altura da parede palatina (Altura P), determinada em mm e área alveolar, determinada em mm<sup>2</sup>, obtida por meio do perfil do processo alveolar (rebordo), sendo delineado com o uso do cursor e através de uma ferramenta do software. Foram avaliados os dados de altura da crista vestibular, altura da crista palatina e área dos rebordos alveolares intragrupo, nos diferentes períodos do estudo, e intergrupo, dentro mesmo período experimental, por meio de uma análise estatística não paramétrica (Mann Whitney). Além disso, foi avaliado a variação intragrupo nos intervalos de tempo (T1 - T0), para as três variáveis estudadas, expressando a relação de redução em altura da crista óssea vestibular e palatina e área. No quesito altura de crista vestibular, o grupo controle apresentou média inicial (T0) de 7,64mm ± 2,09 e após 4 meses (T1) média de 4,26 ± 1,68mm demonstrando perda em altura com diferença estatisticamente significativa do T0 para o T1. Por outro lado, o grupo teste apresentou uma altura média inicial (T0) da crista vestibular de 7,54 ± 4,16mm e após 4 meses (T1) 6,93 ± 4,06mm, não apresentando valores estatisticamente significantes. Com relação à altura de crista palatina, o grupo teste também teve um comportamento superior em comparação ao grupo controle, uma vez que o grupo teste não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os tempos T0 e T1, enquanto o grupo controle apresentou uma redução significativa do T0 (8,04 ± 2,92mm) em relação ao T1 (5,70 ± 2,33mm). Quando comparadas as diferenças entre as medidas iniciais e finais (T1-T0) para o quesito área alveolar, o grupo teste apresentou menor redução, com diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle (p=0,0036) ou seja, houve uma superioridade do grupo teste na manutenção da área média do rebordo alveolar em relação ao grupo controle, uma vez que este grupo apresentou uma perda de área de aproximadamente 39% entre T0 e T1, enquanto que no grupo teste essa redução de área do rebordo foi de aproximadamente 15%, não apresentando diferença estatisticamente significativa das medidas finais e iniciais. Dentro dos limites deste estudo podemos concluir que a utilização da recombinante humana da proteína óssea morfogenética tipo 2 (rhBMP2) para preenchimento alveolar pós exodontia resultou em menor reabsorção óssea.

**Palavras-chave:** rhBMP-2. Rebordo alveolar. Enxerto. Fator de Crescimento. Implantes osseointegrados.

## ABSTRACT

The objective of the present controlled clinic randomized, was to evaluate the effect of the alveolar bone after extraction with recombinant human morphogenetic protein type 2 (rhBMP2) for the extraction socket augmentation in humans. The subjects were submitted to minimally traumatic extraction to remove of the dental element in order to preserve local bone architecture. The extracted dental elements were divided into two groups: control group (blood clot; n = 11) and test group with graft (rhBMP2; n = 14). The evaluation method was radiographic examinations (CT cone beam) obtained at 2 days (T0) and four months (T1) after extraction. For the evaluation of CT images, the following dimensions were obtained: height of the buccal wall (Height V), in mm; the palatine wall (height P) determined in mm and the area as determined in mm<sup>2</sup> obtained through the alveolar process profile (edge), being designed using the cursor and by a software tool. The vestibular crest height, the palatine ridge and the area of intra-alveolar ridges in different periods of the study, and intergroup within the same trial period, were evaluated by a non-parametric statistical analysis (Mann Whitney). In addition, it was evaluated the intra-group variation in the time intervals (T1 - T0) for the three variables, expressing the reduction variation of buccal height; palatal bone crest and area. The control group showed an initial mean (T0) of 7.64mm ± 2.09 to buccal crest height, and after 4 months (T1) average of 4.26 ± 1.68mm demonstrating height loss with a statistically significant difference of T0 for T1. On the other hand, the test group showed a mean initial time (T0) of 7.54 ± 4.16mm to buccal crest and after 4 months (T1) 6.93 ± 4.06mm, with no statistically significant values. Regarding the height of palatal crest, the test group also had a superior performance compared to the control group, since the test group showed no statistically significant difference between T0 and T1, while the control group showed a significant reduction in T0 (8.04 ± 2.92mm) comparing with T1 (5.70 ± 2.33mm). Comparing the differences between the initial and final measures (T1-T0) for alveolar area, the test group showed lower reduction, with a statistically significant difference from the control group (p = 0.0036); there was a superiority the test group in maintaining the average area of the alveolar ridge in the control group, since this group showed a loss of area of approximately 39% between T0 and T1, whereas in the test group this edge area reduction was approximately 15%, with no statistically significant difference in initial and final measures. Within the limits of this study we conclude that the use of recombinant human morphogenetic protein type 2 (rhBMP2) for post-extraction alveolar filling resulted in decreased bone resorption.

**Key-words:** rhBMP-2. Alveolar Bone. Graft. Growth Factor. Implants Osseointegrated.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO JUSTIFICADA.....	11
2. PROPOSIÇÃO.....	22
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
4. RESULTADOS.....	32
5. DISCUSSÃO.....	38
6. CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS.....	43
ANEXO.....	48

## 1. INTRODUÇÃO JUSTIFICADA

O processo alveolar é uma estrutura dento dependente e desenvolve-se em associação com o desenvolvimento e erupção dos dentes (Araújo et al., 2005).

O volume e o contorno do processo alveolar são determinados pela anatomia do dente, seu eixo de erupção e eventual inclinação (Van der Wedjen et al., 2009). Por ser dento dependente, a exodontia altera a arquitetura óssea e do tecido mole, ou seja, tanto a formação, quanto a preservação do processo alveolar, vão depender da presença dos dentes.

Diversos fatores podem comprometer a estrutura do órgão dental e seus tecidos de suporte. A perda dentária está relacionada a três fatores principais: doença cárie, doença periodontal e traumatismos (Mesquita; Shibli; Miyashita, 2013). A extração dentária está indicada quando não há mais alternativas restauradoras ou possibilidade de manutenção do órgão dentário em condições aceitáveis de saúde, função e estética.

A perda do elemento dentário tem um impacto direto na qualidade de vida do paciente, interferindo em sua eficiência mastigatória, padrão fonético e na relação social (Gerritsen et al., 2010). Adicionalmente, a ausência de um dente em seu alvéolo, desencadeia uma cascata de eventos biológicos que resultam em alterações anatômicas locais significantes (Van der Weidjen et al., 2009). Um dos principais, e mais frequente evento ocasionado pela perda do elemento dental é o colapso da estrutura alveolar, ocasionando a perda volumétrica na região de extração. Estudos têm demonstrado que a perda do volume do rebordo alveolar pós-extração é um processo irreversível que envolve tanto a redução horizontal como a vertical (Shropp et al., 2003; Araújo & Lindhe, 2009).

Um rebordo alveolar mais estreito e mais curto, portanto, é esperado como seqüela após as exodontias (Pinho et al., 2006). Além disso, o processo de reabsorção frequentemente resulta no reposicionamento do rebordo para uma posição mais lingual ou palatina (Iasella et al 2013). O processo de remodelação do rebordo pode ser ainda mais complexo se a parede óssea vestibular for perdida como resultado de um processo inflamatório ou da própria exodontia (Tan et al, 2012). O volume e a qualidade óssea do rebordo alveolar pós-exodontias foram classificados por Lekholm e Zarb (1985). Quanto ao volume do rebordo ósseo alveolar, eles consideram os subgrupos A e B como sendo aqueles que apresentam

quantidade substancial de processo alveolar, e os subgrupos C, D e E como os que apresentam pouco remanescente do mesmo.

Seibert (1983) classificou os defeitos ósseos alveolares em Classe I, perda de volume tecidual na direção vestibulo lingual, sem alteração na dimensão apicocoronal; Classe II, perda de volume tecidual na direção apicocoronal, sem alteração na dimensão vestibulolingual e Classe III, perda de volume tecidual nas direções apicocoronal e vestibulolingual (ou seja, reabsorção do rebordo em altura e espessura). Posteriormente, Allen et al. (1985) modificaram a classificação de Seibert e descreveram os tipos de deformidade de rebordo como: tipo A, perda apicocoronal de contorno de rebordo; tipo B, perda vestibulolingual de contorno de rebordo e tipo C, perda de contorno do rebordo combinada, nas dimensões apicocoronal e vestibulolingual. Além disso, classificaram as deformidades de rebordo de acordo com a profundidade do defeito em relação ao rebordo alveolar adjacente em leve (menos de 3mm), moderada (de 3 a 6mm) e severa (maior do que 6mm). Portanto, o conhecimento sobre o processo de cicatrização do alvéolo após a extração, incluindo essas alterações de contorno causadas pela reabsorção óssea e remodelação, torna-se essencial no entendimento da manutenção do rebordo alveolar (Schropp et al., 2003).

Segundo Araújo & Lindhe (2005), imediatamente após a extração, o sangue dos vasos sanguíneos rompidos preenche o alvéolo. Proteínas provenientes dos vasos e células danificadas vão iniciar uma série de eventos biológicos, que culminarão na formação de uma rede de fibrina. As plaquetas, através de sua adesividade e agregabilidade, interagem com a rede de fibrina formando o coágulo sanguíneo, que obstrui os vasos sanguíneos interrompendo o sangramento. O coágulo ocupa a parte central do alvéolo e é recoberto por células inflamatórias. Segundo um estudo com 185 alvéolos de extração em voluntários humanos (Amler, 1969), após 2 ou 3 dias, o coágulo se retrai, o que está de acordo com o estudo em cães de Cardaropoli et al. 2003, em que após 3 dias, no centro do coágulo foram visualizados histologicamente eritrócitos em lise. A injúria do ato cirúrgico leva a uma resposta inflamatória e, por quimiotaxia, chegam a esse cenário os neutrófilos e macrófagos, que migram para dentro do coágulo, removendo bactérias e tecido danificado. Ao término da limpeza, os neutrófilos morrem e os macrófagos liberam fatores de crescimento e citocinas, que promovem a migração, proliferação e diferenciação celular, se retirando em seguida.

Amler (1969) verificou que de 2 a 3 dias após a retração do coágulo, inicia-se a formação de tecido de granulação, e em 7 dias o coágulo é totalmente substituído por tecido de granulação. Cardaropoli et al. (2003) afirmaram que essa formação de tecido de granulação se dá em resposta a presença de material infeccioso da cavidade oral. Esse tecido agiria como barreira protetora às áreas apicais do alvéolo.

Segundo Lindhe (2011), brotos de estruturas vasculares, células mesenquimais e células semelhantes a fibroblastos oriundas do ligamento periodontal e medula óssea migram para dentro do alvéolo. Essas células produzem componentes da matriz do meio extra-celular. Ocorre a formação de novos vasos sanguíneos que fornecerão o oxigênio e nutrientes. As células semelhantes a fibroblastos liberam fatores de crescimento, proliferam e depositam a matriz, estabelecendo um tecido conjuntivo provisório, substituindo o tecido de granulação, o que foi verificado após 7 dias por Cardaropoli et al. (2003), em cães, e após 21 dias por Amler (1969), em humanos.

Ao longo das estruturas vasculares, as células se diferenciam em osteoblastos, produzindo tecido osteóide, ficando presas na matriz, transformando-se em osteócitos (Araújo et al., 2005). No estudo de Amler (1969), o início da formação óssea foi observado no sétimo dia, a mineralização aos 21 dias e, aos 40 dias, dois terços do alvéolo estava preenchido por osso (figura 1). No estudo de Cardaropoli et al. (2003), aos 14 dias havia presença de tecido ósseo jovem adjacente aos vasos sanguíneos recém formados, aos 30 dias, presença de osteons primários, sinais de remodelação entre 60 e 90 dias, formação de ponte de tecido ósseo fechando o alvéolo e reforçada entre 120 e 180 dias, ocasião em que ocorria a formação do perióstio. Aos 180 dias foi verificada a presença de osso cortical e medular, o que foi confirmado por Araújo et al. (2005), que estudaram o processo alveolar cicatricial em cães e observaram que, em duas semanas havia a presença de osso neo-formado imaturo, apical e lateral no alvéolo. Com quatro semanas, o interior do alvéolo é preenchido por osso imaturo e em oito semanas uma camada de osso cortical cobre a entrada do alvéolo. O osso imaturo é gradualmente substituído por osso lamelar e medular, através do modelamento e remodelamento.

As extrações dentárias serão seguidas, indubitavelmente, por perda em altura e espessura do processo alveolar, alterando seu contorno original. No passado, dentaduras parciais móveis ou próteses parciais fixas podiam camuflar os

defeitos alveolares e minimizar as complicações estéticas desse processo de reabsorção. Entretanto, atualmente há um paradigma estabelecido para as reabilitações com implantes e estruturas parciais implanto-suportadas (Gotfredsen et al, 2008). Os implantes são alternativas reabilitadoras que necessitam de uma instalação em perfeita localização tridimensional, especialmente em zonas estéticas, para simular o contorno natural de um dente (Buser et al, 2004).

Diversos estudos mostraram que a reabsorção óssea continua por todo o tempo, mas a perda significativa ocorre durante os primeiros meses depois da extração, com uma média de 3 a 5mm em largura até os 6 meses (Amler 1969; Nevins et al 2006). Hauser et al. (2013), Suttapreyasri e Leepong (2013) e Crespi et al. (2009) relataram que em alguns pacientes, mais da metade do rebordo é reabsorvido em 6 meses e essa reabsorção é maior na vestibular que na lingual. Chappuis et al. (2013) verificaram em estudo com humanos, utilizando exodontia minimamente traumática de dentes anteriores sem elevação de retalho preenchendo o alvéolo com esponja de colágeno, que ocorreu uma maior alteração dimensional na área central do alvéolo do que nas proximais. Essas avaliações foram feitas por meio de imagens tomográficas obtidas imediatamente após as extrações e oito semanas depois. As áreas centrais dos alvéolos apresentaram alterações de 48,3% em altura e 3,8% em largura com 4,5% e 0% respectivamente em áreas proximais. Muitos estudos tem demonstrado que a reabsorção dessa parede vestibular pode ter consequências estéticas devastadoras para coroas e prótese parciais implanto-suportadas (Cardaropoli et al, 2003; Araújo e Lindhe 2005).

As consequências clínicas dessas alterações fisiológicas de tecidos duros e moles podem afetar os resultados das terapias propostas na reposição dos dentes perdidos, limitando a viabilidade óssea para colocação dos implantes ou comprometendo o resultado estético das restaurações protéticas. Para contornar essas alterações teciduais que ocorrem após as extrações, diferentes terapias de preservação de alvéolos têm sido propostas, desde cuidadosas extrações sem retalho para não perturbar a cicatrização do alvéolo, colocação imediata de implantes e preenchimento do alvéolo com diferentes materiais de enxerto, com ou sem membranas.

Historicamente, os primeiros relatos de tentativa de prevenir a reabsorção alveolar, aconteceram em meados dos anos 70, por meio da manutenção de raízes submersas, com o objetivo de maximizar a estabilidade de

próteses totais convencionais (Avila-Ortiz et al., 2014). Porém, nem sempre eram possíveis as retenções de raízes, devido à presença de cáries, fraturas e/ou por razões estratégicas. A técnica de preenchimento alveolar com a utilização de biomateriais para preservação do rebordo surgiu na década de 80, como uma alternativa terapêutica à submersão de raízes (Avila-Ortiz et al., 2014).

Diferentes técnicas e biomateriais têm sido propostos com a intenção de preservar ou minimizar as alterações de volume do rebordo alveolar após a exodontia (Serino et al., 2003).

Em uma revisão sistemática, Ten Heggeler et al. (2011) avaliaram o efeito de diferentes terapias de preservação de alvéolos em extrações na região anterior e em pré-molares em comparação com a cicatrização espontânea (grupo controle) com relação a altura e largura óssea. Todos os estudos tinham um período de acompanhamento de no mínimo três meses. No grupo controle, da maioria dos estudos, a diminuição em altura do processo alveolar foi estatisticamente significativa, variando de 0,55mm até 3,3mm. Todos os estudos mensuraram, também, a largura do grupo controle, encontrando uma redução em largura estatisticamente significativa somente com a extração, variando de 2,6mm até 4,56mm. Os autores puderam concluir que as técnicas de preservação alveolar podem ajudar na redução das alterações dimensionais seguintes às extrações, entretanto, elas não podem evitar a reabsorção óssea, pois uma perda de até 3,48mm em largura e 2,64mm em altura, ainda foram encontradas.

Vignoletti et al. (2012), em uma revisão sistemática avaliaram intervenções terapêuticas específicas, como preenchimento do alvéolo com osso autógeno ou substitutos ósseos (alógenos, xenógenos e sintéticos), isolamento do alvéolo com uso de membranas, enxerto tecido mole autógeno ou substitutos de tecidos moles (alógenos e outros) e a promoção do processo de cicatrização pela adição de fatores de crescimento ou proteína óssea morfogenética, comparando com a cicatrização espontânea dos alvéolos. O objetivo era a avaliação dos protocolos cirúrgicos designados para a preservação do alvéolo pós-extração e como essas técnicas podem afetar a colocação dos implantes bem como a restauração final implantossuportada. Os autores concluíram que o potencial benéfico da terapia de preservação de alvéolo foi demonstrado com uma significativa diminuição da contração vertical e horizontal da crista óssea alveolar. As evidências científicas não puderam propor um protocolo em relação ao tipo de material ou



procedimento cirúrgico, embora um efeito positivo tenha sido observado em cirurgia com retalho. Não foram encontrados dados suficientes para conclusões sobre as consequências de tais benefícios em longo prazo para o tratamento com implantes.

Para Avila Ortiz et al. (2014) os resultados de seu estudo de metanálise mostraram que a terapia de preservação alveolar com enxerto ósseo se mostrou efetiva em prevenir a perda óssea fisiológica depois das extrações em dentes não molares, tanto em altura como largura. Análises quantitativas revelaram um efeito positivo na preservação alveolar em favor do grupo experimental (preservação do rebordo alveolar via preenchimento do alvéolo). O tamanho do efeito obtido foi a diferença entre grupo tratamento e grupo controle, em média de alteração e representa o ganho associado com o tratamento. Para alteração em largura vestibulo-lingual, a análise quantitativa revelou um efeito positivo de 1,89mm e para a alteração em altura no centro da parede vestibular, de 2,07mm, ambos em favor do grupo experimental. Análise de subgrupos mostraram que a elevação de retalho e o uso de membranas com a aplicação de xenoenxertos ou aloenxertos podem contribuir para melhorar os resultados, particularmente na preservação da altura na região meio-lingual e meio-vestibular.

## 1.1 Biomateriais

A aplicação de biomateriais regenerativos, como osso autógeno, alógeno, procedimentos de regeneração tecidual guiada, xenógenos e mais recentemente, fatores de crescimento, tem sido avaliados com diferentes níveis de sucesso na manutenção das dimensões anatômicas depois das extrações (Wang et al., 2004).

Jambhekar et al. (2015) em uma revisão sistemática de estudos clínico controlados randomizados, agruparam diferentes tipos de biomateriais utilizados para preenchimento de alvéolos em 5 categorias. A categoria “Outros Materiais” (Tabela 1) incluiu novos e promissores materiais que não podiam pertencer às outras categorias mencionadas. Esses materiais incluem fatores de crescimento, derivados de plaquetas humanas, plaqueta rica em fibrina, células tronco, terapia celular como proteína óssea morfogenética recombinante humana 2 *Escherichia coli*-derivada (ErhBMP-2), derivados de matriz do esmalte (EMD), proteína óssea morfogenética recombinante humana 2/esponja de colágeno acelular (rhBMP-2/ACS) e medula óssea.

**Tabela 1.** Visão geral dos biomateriais utilizados em preenchimento de alvéolo.

<b>Tipo Biomaterial</b>	<b>Definição</b>
Enxerto ósseo autógeno	Enxerto ósseo obtido de sítio intra-oral ou extra-oral, do mesmo indivíduo. A origem do enxerto determina se é cortical, corticomedular ou medular.
Enxerto ósseo alógeno	Enxerto obtido de membros da mesma espécie, geneticamente diferentes
Enxerto ósseo xenógeno	Enxerto obtido de um doador de espécie diferente.
Enxerto ósseo aloplástico	Materiais de enxerto como hidroxiapatita (HÁ), Tricálcio fosfato (TCP), vidro bioativo, derivados sinteticamente e inertes.
Outros materiais	Plasma rico em plaquetas (PRP), Fibrina rica em plaquetas (PRF), Proteína óssea morfogenética (BMP), Terapia celular, Derivados da matriz esmalte (EMD).

Jambhekar et al. (2015) também demonstraram, nesse mesmo estudo, a distribuição das regiões geográficas onde os estudos selecionados foram realizados em função dos diferentes materiais utilizados para o preenchimento do alvéolo.

Um total de 6 dos 32 estudos reportaram a realização de extrações sem retalho e colocação de enxerto alógeno dentro dos alvéolos. Todos os estudos com material alógeno foram conduzidos nos Estados Unidos da América, porque esse material não está disponível na Europa e outras regiões do mundo. Enxerto ósseo humano liofilizado mineralizado (FDBA) foi o material alógeno mais comum, utilizado em 4 estudos, enquanto o osso humano liofilizado desmineralizado (DFDBA) foi utilizado em 1 estudo e a combinação de ambos, também foi utilizado em 1 estudo. Um total de 14 dos 32 estudos reportou extração sem retalho e colocação de enxerto aloplástico nos alvéolos. Quase todas as regiões do mundo apresentaram estudos com esse material. O material aloplástico mais comumente utilizado foi o sulfato de cálcio de uso médico e a hidroxiapatita, ambos em 5 estudos cada, depois o beta tricálcio fosfato em 4 estudos, seguidos por cimento fosfosilicato de cálcio e cimento P15, ambos com 1 estudo cada. Desses 32 estudos avaliados, 21 deles reportaram extração sem retalho e uso de material xenógeno para enxerto dos alvéolos. A maioria desses estudos foram conduzidos na Europa, onde os enxertos alógenos não estão disponíveis. Entre os enxertos xenógenos, o mais encontrado foi a combinação de osso suíno e osso bovino, presente em 8 estudos, depois o osso

suíno e osso bovino, utilizados separadamente, presentes em 6 estudos cada. Um total de 10 estudos foram encontrados abordando os outros materiais, como os fatores de crescimento, proteína óssea morfogenética e coletado de células da medula óssea. Devido a heterogeneidade dos biomateriais desse grupo e o modo de registro, os dados não foram passíveis de cálculo. Os autores puderam concluir que, depois de uma extração sem retalho, utilizando um período de 12 semanas como medida de tempo, os enxertos xenógenos e alógenos resultaram em menor perda de dimensão do alvéolo, quando comparado com a cicatrização espontânea. Nessa revisão sistemática, os enxertos xenógenos foram os materiais mais documentados para o preenchimento do alvéolo. Ainda concluíram, que poucas evidências estão disponíveis para essas inovadoras regenerações de tecidos e abordagens com terapia celular, tais como fatores de crescimento, materiais derivados de plaquetas humanas, plaquetas ricas em fibrina, células tronco, rhBMP-2, matriz derivada de esmalte, rhBMP-2/ACS e aspirados de medula óssea.

## 1.2 rhBMP-2

As proteínas morfogenéticas ósseas, também chamadas de BMP, abreviatura de *Bone Morphogenic Protein*, são um grupo de proteínas que fazem parte da família de fatores de crescimento TGF- $\beta$  e estão envolvidas no desenvolvimento embriológico e formação do esqueleto. Quantidades mínimas dessa proteína estão presentes no esqueleto, participando de todo processo de manutenção óssea e reparo de fraturas. Urist (1965) observou através da implantação de matriz óssea desmineralizada em tecido muscular de animal, a formação de tecido ósseo após um período de 21 dias, ou seja, havia na matriz óssea agentes capazes de induzir a formação de osteoblastos. Urist e Strates (1971) por meio de extensa pesquisa laboratorial identificaram esses agentes e nomearam BMPs. De maneira geral, a BMP inicialmente relatada por Urist tem potencial osteoindutor e, justamente por esta característica, apresenta-se como alternativa para os procedimentos de regeneração óssea.

Quantidades insignificantes de BMP eram obtidas a partir de um longo trabalho de purificação dos ossos. Mais tarde, a molécula de rhBMP-2 (proteína morfogenética óssea recombinante humana) foi sequenciada e clonada (Wozney et

al., 1988), permitindo atualmente sua produção em larga escala para que seja usada laboratorial e clinicamente.

Estudos posteriores aos de Urist demonstraram que as BMPs constituem uma família de proteínas de extrema importância no processo de formação óssea, uma vez que estimulam células indiferenciadas a se diferenciarem em osteoblastos. As BMPs, com mais de 20 subtipos descritos na literatura, são proteínas transmembrânicas de baixo peso molecular. Dentro da subfamília das BMPs, quatro têm sido relacionadas com a capacidade de promover formação óssea através da osteoindução: BMP-2, BMP-4, BMP-6 e BMP-7 (Sakou, 1998).

As BMPs osseoindutoras regulam os três passos da cascata de regeneração óssea, que incluem quimiotaxia, mitose e diferenciação celular, além do processo de ossificação propriamente dito. A ossificação induzida por BMPs pode ser realizada de duas maneiras: através de uma formação cartilaginosa prévia, ossificação endocondral ou indireta, que estimula células indiferenciadas a se multiplicarem e se diferenciarem, inicialmente, em fenótipo condroblástico. A partir do tecido cartilaginoso formado como base, uma segunda onda de migração ocorrerá, onde células indiferenciadas se transformarão em osteoblastos. O outro tipo de formação óssea ocorre através da diferenciação de células progenitoras diretamente em células ósseas, ossificação intramembranosa ou direta (Li; Wozney, 2001). Devido à sua atuação no processo de remodelação óssea a quantidade de BMP empregada tende a ser diretamente proporcional à quantidade de matriz óssea neoformada. Além disso, altas concentrações de BMP-2 induzem preferencialmente à ossificação direta ou intramembranosa. O carreador dessas BMPs é de extrema importância para a eficiência das mesmas. São utilizados para aumentar a retenção desses fatores nos locais de tratamento por um período de tempo suficiente para permitir que as células indiferenciadas possam migrar para a área de lesão, proliferar e diferenciar-se. Os carreadores também servem como uma matriz para a infiltração das células, mantendo o volume em que o tecido de reparação irá se formar (Seeherman, H.; Wozney, J.M., 2005). Os carreadores têm de ser biocompatíveis, permitindo que possam atuar localmente sem efeito sistêmico. O colágeno bovino do tipo I obtido do tendão flexor profundo do animal atende esses requisitos e tem sido amplamente utilizado.

Devido aos resultados relatados em trabalhos com o uso de rhBMP-2 em humanos, a agência reguladora americana o FDA (Food and Drug Administration),

aprovou primeiro o uso em cirurgias ortopédicas, primeiramente para as de coluna vertebral em 2002 a qual foi introduzida no mercado com o nome de Infuse Bone Graft® e depois como enxerto ósseo para a cirurgia de redução de fraturas de ossos longos com perda de substância, já em 2004. Em março de 2007, o uso de rhBMP-2 foi aprovado para aumento ósseo na maxila posterior, através do procedimento de elevação da mucosa do seio maxilar, e para o preenchimento de alvéolo dentário pós-extração, sendo estes casos denominados de utilização *in label*, ou seja, dentro da aprovação legal (pelo FDA) das indicações do material (Wikesjo et al., 2007; Davies; Ochs, 2010).

Boyne et al. (2005) realizaram um estudo para definir qual dosagem de rhBMP-2 estaria mais indicada para o enxerto ósseo em seio maxilar e posterior colocação de implantes. A dosagem de 1,5mg/ml foi a que obteve melhores resultados, quando comparado com a de 0,75mg/ml. Concluíram, também, que a associação rhBMP-2/colágeno absorvível é de uso seguro no processo de formação óssea no seio maxilar. Fiorellini et al. (2005) em estudo com 80 pacientes, avaliaram o uso da rhBMP-2 em alvéolos pós-extração e também compararam duas concentrações diferentes. Os alvéolos foram divididos em 4 grupos: Grupo 1, preenchimento realizado com rhBMP-2 na concentração de 1,5mg/ml em esponja de colágeno bovino tipo I; Grupo 2, rhBMP-2 na concentração de 0,75mg/ml em esponja de colágeno bovino tipo I; Grupo 3 (placebo) preenchimento realizado somente com esponja de colágeno bovino tipo I; e Grupo 4, somente com coágulo. Os autores puderam concluir que apenas 14% do grupo 1(teste), que utilizou rhBMP-2 na concentração de 1,50mg/ml, necessitaram de um enxerto adicional para a colocação do implante, enquanto 55% do grupo 4, coágulo, precisaram desse enxerto.

Coomes et al. (2014) compararam o uso de rhBMP-2 (grupo teste) com esponja de colágeno sozinho (grupo controle) para o preenchimento de alvéolos de extração que apresentavam deiscência na parede óssea bucal. Os autores concluíram que a rhBMP-2(grupo teste) foi mais eficiente em regenerar a parede bucal perdida dos alvéolos. O grupo teste obteve um desempenho significativamente melhor ( $p < 0,05$ ) para o quesito clínico regeneração da parede bucal (4,75mm *versus* 1,85mm), largura clínica aos 5 meses (6,0mm *versus* 4,62mm), e largura *radiográfica* a 3mm da crista alveolar (6,17mm *versus* 4,48mm). A média da perda em altura foi menor nos alvéolos teste, mas não houve diferença estatística significativa ( $p = 0,054$ )

entre grupo teste e controle. Os autores puderam concluir ainda que, mais implantes foram colocados no grupo teste sem a necessidade de enxerto ósseo adicional ( $p < 0,05$ ), o que do ponto de vista clínico, revela uma situação mais favorável para instalação dos implantes.

## **2. PROPOSIÇÃO**

O objetivo deste estudo randomizado, prospectivo, controlado foi avaliar o efeito da preservação alveolar após exodontia utilizando-se a recombinante humana da proteína óssea morfogenética tipo 2 (rhBMP2) para preenchimento do alvéolo em humanos.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Este estudo prospectivo, randomizado, controlado foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Guarulhos (CEP-UnG, CAAE nº 31080714.8.0000.5506, em anexo). Os indivíduos que procuraram a clínica de especialização em Implantodontia da Universidade Guarulhos e que possuíam indicação de exodontia prévia à instalação de implantes osseointegráveis e que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão, foram convidados a participar do estudo. Assim, esses indivíduos foram informados sobre o protocolo do estudo e sobre o uso dos dados obtidos por meio da leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após a orientação dada pelo pesquisador, os indivíduos que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Guarulhos.

#### **3.1 Critério de inclusão**

Foram incluídos no estudo indivíduos com boa saúde geral que necessitavam de exodontia de no máximo 2 dentes contíguos em maxila. Os dentes poderiam ter indicação de extração por razões periodontais, fratura radicular, cárie e tratamento endodôntico sem sucesso.

#### **3.2 Critério de exclusão**

Indivíduos menores de 20 anos, fumante, portadores de diabetes, discrasias sanguíneas, pacientes que faziam uso crônico de agentes anticoagulantes, gestantes e lactantes, elementos dentais com infecções ativas e os indivíduos que não aceitaram participar da pesquisa foram excluídos da amostra do estudo.

#### **3.3 Procedimentos cirúrgicos**

Os participantes do estudo passaram por anamnese, exame clínico e foram submetidos à adequação do meio bucal, com realização de procedimentos



restauradores, raspagem radicular e profilaxia e instrução de higiene oral, previamente ao procedimento cirúrgico. Foram realizados exames radiográficos, exames laboratoriais pré-operatórios (hemograma completo, coagulograma, creatinina, cálcio sérico e glicemia em jejum) e avaliação do risco cirúrgico em consulta médica.

Após realizar os exames para diagnóstico e planejamento cirúrgico-protético, as exodontias minimamente traumáticas foram realizadas a fim de preservar o rebordo ósseo alveolar. Seguindo os princípios de biossegurança, os participantes foram anestesiados com cloridrato de Articaina 4% e epinefrina 1:100.000 (Articaine 100, DFL, Nova Friburgo, RJ, Brasil). As exodontias foram realizadas sem elevação de retalho muco-periosteal, os pré-molares e molares tiveram suas raízes seccionadas, quando necessário, possibilitando a extração individual das raízes, com mínimo trauma, podendo ser realizada com elevadores delicados, periótomo ou fórceps.

Os participantes foram divididos em dois grupos: Grupo Controle (coágulo sanguíneo) e Grupo Teste (rhBMP2) utilizando uma tabela de alocação para randomização gerada por computador. Para os participantes alocados no Grupo Controle, após o debridamento e limpeza do alvéolo, uma vez certificado que houve sangramento adequado para a formação do coágulo, o mesmo recebia uma sutura em "X" ou interrompida, utilizando-se do mesmo tipo de fio de sutura.

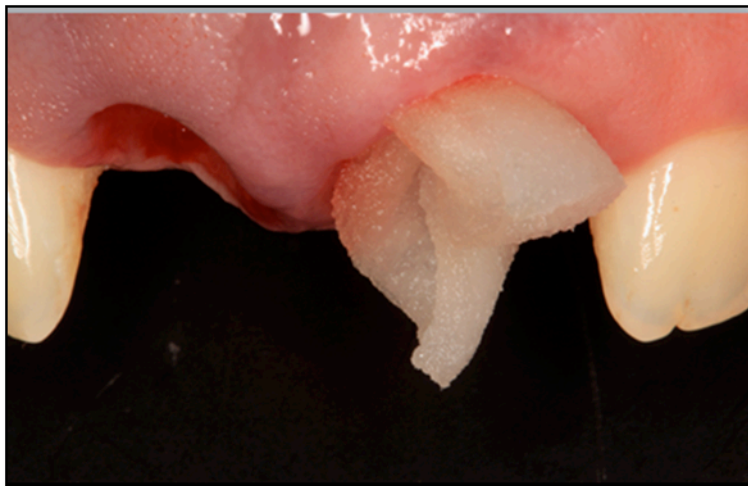
Para os participantes alocados no Grupo Teste, após a exodontia foi realizado o debridamento com curetas e limpeza do alvéolo com irrigação de soro fisiológico estéril, sendo então, preparada a recombinante humana da proteína óssea morfogenética tipo 2 (rhBMP2) (Infuse®, Medtronic, EUA). O kit utilizado contém 1 frasco da proteína liofilizada, 1 frasco de água estéril para injeção, 2 seringas plásticas descartáveis com agulha e 1 esponja de colágeno Tipo I, de origem bovina. Para o preparo da proteína a ser utilizada no alvéolo, após a reconstituição da rhBMP2, com a mistura delicada da água para injeção e da proteína liofilizada, o agente carreador (esponja de colágeno) foi embebido na solução proteica, tendo repousado pelo período de 20 minutos para a fixação da mesma, como mostrado na figura 1.



**Figura 1.** Membrana de colágeno embebida com a proteína óssea morfogenética reconstituída em água destilada estéril.

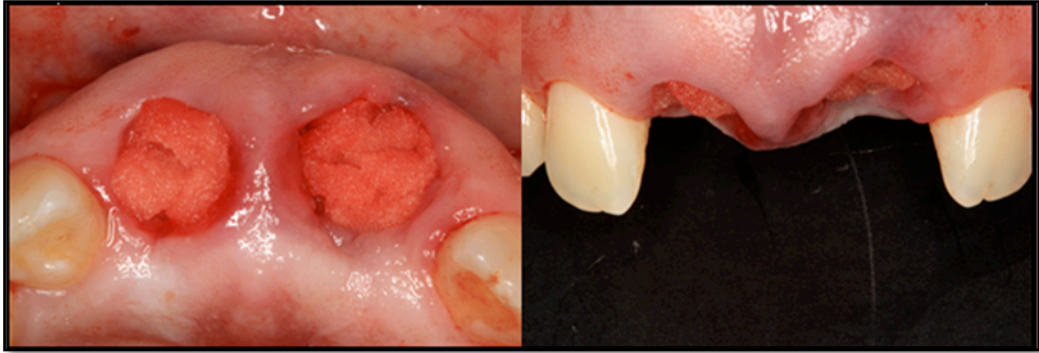
Todo o material foi preparado em campo estéril e a esponja foi cortada em tiras para preencher os alvéolos. Após o prazo de repouso estipulado pelo fabricante para a fixação, o produto foi utilizado para aplicação no sítio cirúrgico em um período limite de até 2 horas após reconstituição.

As tiras de colágeno embebidas com a proteína óssea morfogenética, foram, então, colocadas dentro dos alvéolos, utilizando-se pinça delicada, possibilitando a acomodação do material com suave pressão (Figura 2).



**Figura 2.** Acomodação da esponja de colágeno no alvéolo pós extração do elemento dentário.

Em média, duas a três tiras de colágeno foram utilizadas por alvéolo, dependendo do tamanho, até que fosse preenchido todo espaço do mesmo, como mostrado na figura 3.



**Figura 3.** Esponjas acomodadas de modo a preencher todo o alvéolo.

Para o fechamento do alvéolo, proporcionando proteção e contenção do material de enxerto, foi removido um enxerto gengival livre, tendo como área doadora o palato, na região entre primeiro pré-molar e primeiro molar superior, a uma média de 3mm de distância da margem gengival, por meio de incisão com lâmina de bisturi 15C, espessura em torno de 2mm, formato circular com o diâmetro aproximado do alvéolo a ser fechado. Obtido o enxerto gengival, o mesmo foi suturado sobre a entrada do alvéolo (Figura 4), com técnica de sutura interrompida, utilizando-se fio mononylon 4-0 (Ethicon Johnson & Johnson do Brasil, São José dos Campos, SP, Brasil).



**Figura 4.** Enxerto gengival livre em posição, com o objetivo de proteger o material de preenchimento do alvéolo.

Uma hora antes do procedimento, foram administrados 2 comprimidos de 500mg de amoxicilina (Amoxil® GlaxoSmithKline de México S.A, México - D.F). Para pacientes alérgicos a penicilina foram administrados 2 comprimidos de 300mg de Clindamicina (Dalacin® Laboratórios Pfizer Ltda. Jandira – SP) como alternativa. Além disso, os pacientes foram orientados a continuar utilizando 1 comprimido de amoxicilina 500mg, de 8 em 8 horas, por 7 dias, e 1 comprimido de nimesulida 100mg (Nisulid®, Aché Laboratórios, Guarulhos, São Paulo, Brasil), de 12 em 12 horas, por três dias. Para controle da dor, foi prescrito Paracetamol 750mg (Tylenol®, Janssen-Cilag farmacêutica Ltda, São José dos Campos – São Paulo, Brasil), 1 drágea de 6 em 6 horas, se necessário. Todos os pacientes receberam orientação pós-operatória por escrito, com cuidados gerais, de higiene e dieta. O enxaguatório bucal Digluconato de Clorexidina 0,12% (Periogard®, sem álcool, Colgate Palmolive Ltda, São Bernardo do Campo, SP, Brasil) foi prescrito de 12 em 12 horas, por 1 minuto, durante 07 dias.

Os participantes foram aconselhados a manter uma dieta pastosa e fria nas primeiras 24 horas.

Caso necessário, foram instalados dentes provisórios, fixos por técnica adesiva através de condicionamento ácido, adesivo e resina fotopolimerizável nos dentes vizinhos. Esse tipo de temporização permitiu que ocorresse um processo de cicatrização inicial livre de pressão e interferências.

Os pacientes foram acompanhados clinicamente durante a primeira semana, sendo que o grupo controle teve a sutura removida no sétimo dia, e o grupo teste removeu a sutura entre 12 e 14 dias.

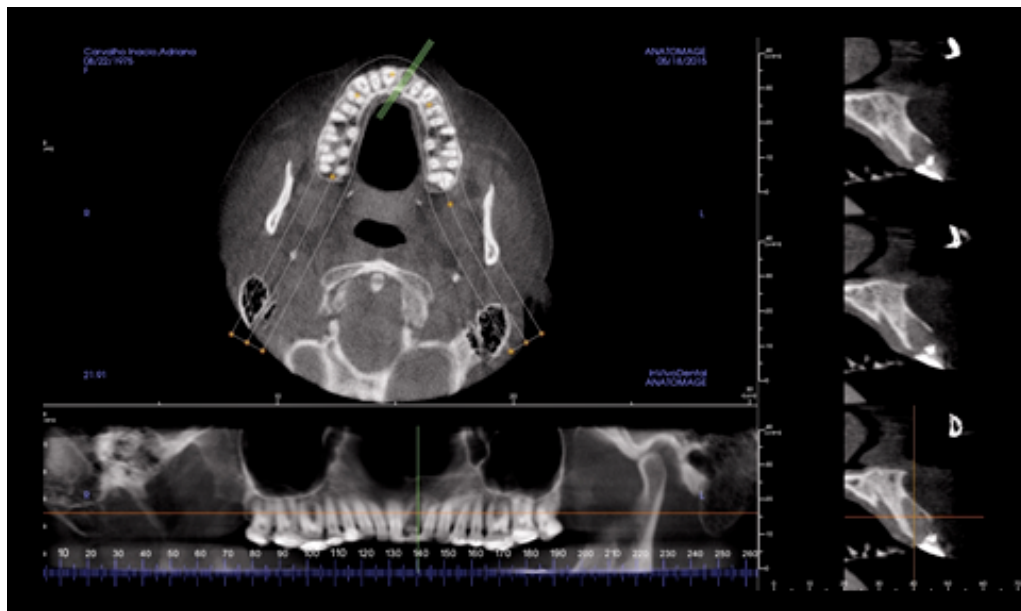
Novas consultas de acompanhamento foram realizadas com 30, 60, 90 e 120 dias para tomadas fotográficas e exame clínico de controle.

### **3.4 Exames radiográficos**

Com a finalidade de avaliar as alterações dimensionais do rebordo alveolar, foram realizados exames tomográficos 2 dias após o procedimento cirúrgico (T0) e 4 meses após o procedimento cirúrgico (T1).

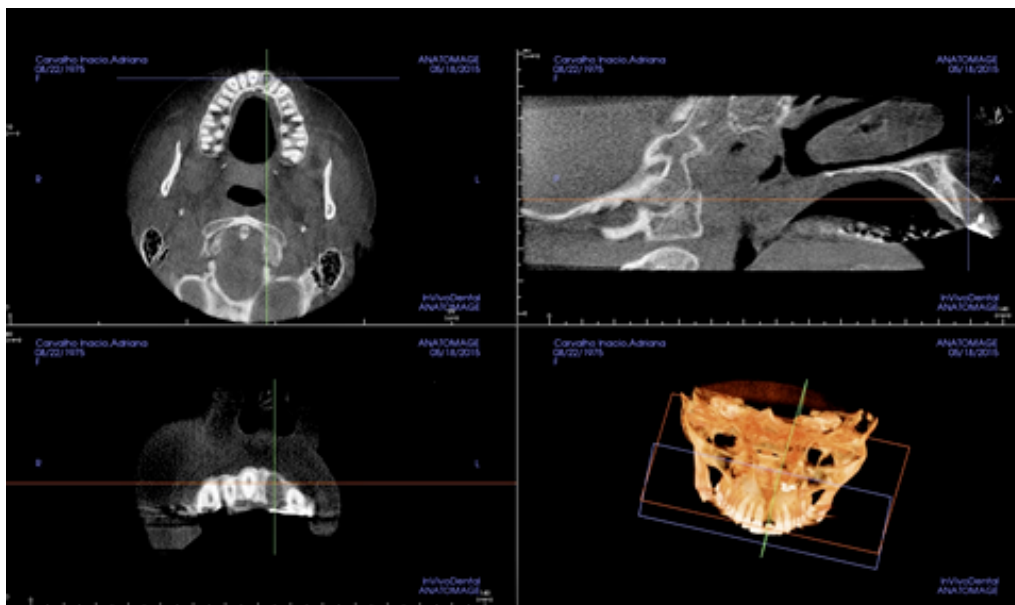
Ambos os exames foram realizados com uso de afastador labial (Januário et al., 2011), pelo mesmo técnico em radiologia utilizando-se o mesmo equipamento.

Os cortes parasagittais tinham 1mm de espessura e espaçamento de 1mm. As imagens em DICOM – *Digital imaging and Communications in Medicine* – foram segmentadas e o corte correspondente à área central do alvéolo foi selecionado no corte sagital (Figura 5) e sua posição confirmada no plano transversal da imagem (Figura 6). A imagem foi, então, avaliada utilizando-se um software analisador de imagem digital (In Vivo Dental 5.4.5 Anatomage, San José, CA, USA).



**Figura 5.** Seleção do corte se ser avaliado no plano sagital.

Essa avaliação teve como objetivo mensurar e comparar a preservação da arquitetura do rebordo alveolar de ambos os grupos do estudo, nos respectivos intervalos de tempo de cicatrização (T0 e T1).



**Figura 6.** Confirmação da área a ser avaliada no plano transversal.

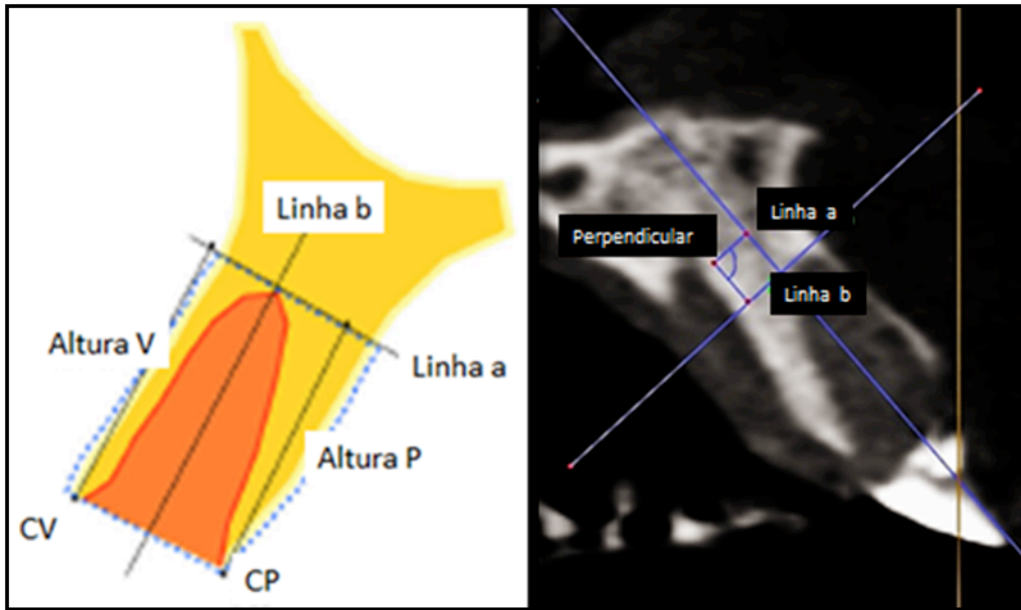
### 3.5 Análise das imagens

Para a avaliação das imagens dos exames tomográficos obtidos no baseline (T0) e quatro meses pós cirúrgico (T1), as seguintes dimensões foram obtidas (Araújo et al., 2015):

1. Altura da parede vestibular (Altura V): determinada em mm, pela medida da distância da crista vestibular (CV) à Linha A;
2. Altura da parede palatina (Altura P): determinada em mm, pela medida da distância da crista palatina (CP) à Linha A;
3. Área alveolar (mm<sup>2</sup>): obtido por meio do perfil do processo alveolar (rebordo), sendo delineado com o uso do cursor e através de uma ferramenta do software.

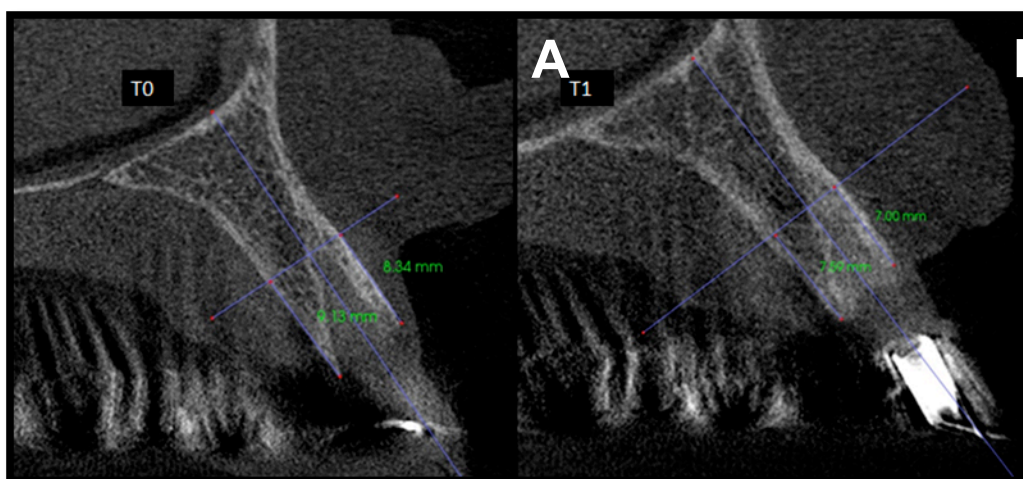
A extensão apical do rebordo alveolar foi identificada pela linha que atravessa a região apical do alvéolo (Linha A) que deve estar perpendicular a linha que divide o alvéolo em porção vestibular e lingual (Linha B). A extensão coronal do alvéolo foi identificada pela linha que une a crista vestibular CV e a crista palatina CP (linha CV-CP).

Essas medidas estão representadas na Figura 7 para melhor entendimento.



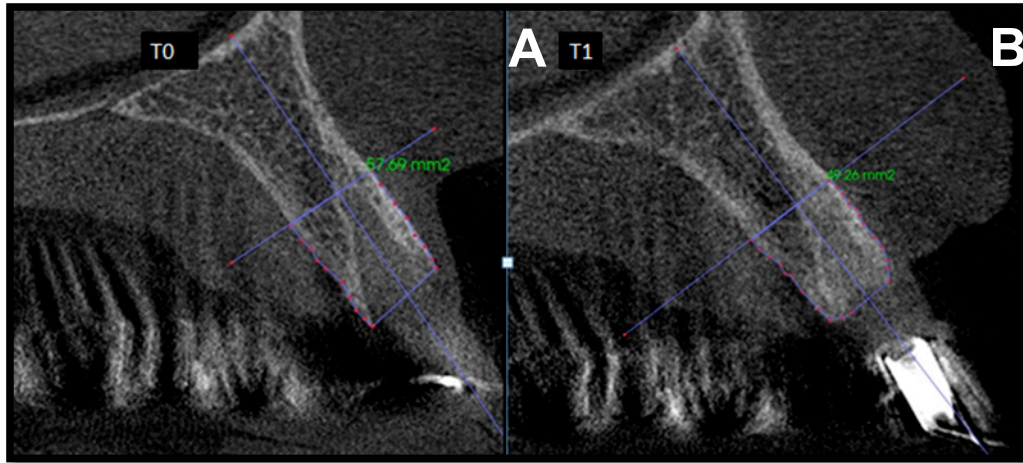
**Figura 7.** Representação gráfica das medidas avaliadas no corte tomográfico selecionado.

A fim de facilitar a comparação do mesmo corte tomográfico entre T0 e T1, foram usadas fotografias do tempo do corte tomográfico selecionado que representa o meio do alvéolo. Na figura 8 exemplificamos a medida da altura das cristas alveolares nos cortes selecionados em ambos os períodos do estudo, na região de um incisivo lateral superior direito.



**Figura 8.** Representação gráfica da medida da altura das cristas alveolares vestibular e palatina no T0 (A) e T1 (B) na região de um incisivo lateral superior direito.

Da mesma forma, a figura 9 ilustra o procedimento de medida de área do rebordo realizada tempos T0 e T1, para ambos os grupos do estudo.



**Figura 9.** Representação gráfica da medida da área do rebordo nos tempos T0 (A) e T1 (B) na região de um incisivo lateral superior direito.

### 3.6 Análise dos dados

Os dados do estudo foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro Wilk. Foram avaliados os dados de altura da crista vestibular, altura da crista palatina e área dos rebordos alveolares intragrupo, nos diferentes períodos do estudo, e intergrupo, dentro mesmo período experimental, por meio de uma análise estatística não paramétrica (Mann Whitney). Além disso, foi avaliado a variação intragrupo nos intervalos de tempo (T1 - T0), para as três variáveis estudadas, expressando a relação de redução em altura da crista óssea vestibular e palatina e área. O nível de significância do estudo foi estabelecido em 95% ( $\alpha=0.05$ ).



#### 4. Resultados

Neste estudo foram incluídos 20 indivíduos (11 mulheres e 9 homens) com idade entre 35 e 72 anos, com média de  $57,6 \pm 12,4$  anos para o grupo controle e  $47,7 \pm 12,9$  anos para o grupo teste ( $p=0,09$ ). Os dados demográficos de ambos os grupos do estudo podem ser observados na tabela 2.

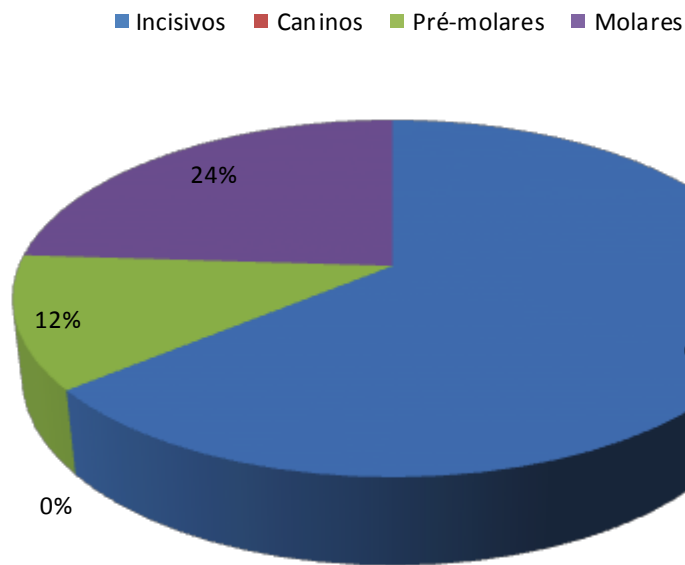
**Tabela 2:** Distribuição de gênero e média de idade por grupos.

	<b>Masculino</b>	<b>Feminino</b>	<b>Idade (<math>p=0,09</math>)</b>
<b>Grupo controle</b>	3	7	$57,6 \pm 12,4$ anos
<b>Grupo teste</b>	6	4	$47,7 \pm 12,9$ anos

Todos os alvéolos incluídos no estudo estavam localizados na maxila. Vinte e cinco dentes foram extraídos (11 alvéolos no grupo controle e 14 alvéolos no grupo teste), sendo sete dentes por doença periodontal, seis dentes por fratura de raiz e doze dentes por cárie extensa. Nenhum dente apresentava fístula ou condição patogênica aguda no momento da extração. Quatro alvéolos foram de dentes contíguos em 2 pacientes (ambos extraíram os incisivos centrais superiores). Ambos pertenciam ao grupo teste.

A localização dos elementos dentais extraídos em relação à posição no arco, está apresentada na figura 10.

## Dentes - Maxila



**Figura 10.** Distribuição na arcada dos dentes incluídos no estudo.

Nenhuma intercorrência de natureza infecto-inflamatória foi notificada no período de 7 dias pós operatórios. Nenhum paciente abandonou o estudo, e todos os pacientes realizaram os exames tomográficos dentro do prazo estipulado.

Os dados de altura vestibular, altura palatina e área dos rebordos alveolares aferidos linearmente nos exames tomográficos estão dispostos na tabela 3. Nesta tabela foram plotados dados (média  $\pm$  desvio padrão) do período inicial (T0) e no período final (T1), tanto para os alvéolos do grupo controle (coágulo) como para os alvéolos do grupo teste (preenchido com rhBMP2).

Tabela 3:

	ALTURA CRISTA VESTIBULAR mm		ALTURA CRISTA PALATINA mm		AREA mm <sup>2</sup>	
	T0	T1	T0	T1	T0	T1
<b>GRUPO CONTROLE</b>	7.64 ± 2.09 Aa	4.26 ± 1.68 Bb	8.04 ± 2.92 Aa	5.70 ± 2.33 Bb	75.52 ± 32.32 Aa	45.82 ± 25.35 Ab
<b>GRUPO TESTE</b>	7.54 ± 4.16 Aa	6.93 ± 4.06 Aa	8.52 ± 2.68 Aa	8.13 ± 2.85 Aa	63.42 ± 20.51 Aa	53.85 ± 18.35 Aa

Letra maiuscula: diferença entre os grupos no mesmo intervalo de tempo  
 Letra minúscula: diferença entre os tempos dentro do mesmo grupo

No quesito altura de crista vestibular, o grupo controle apresentou média inicial (T0) de  $7,64\text{mm} \pm 2,09$  e após 4 meses (T1) média de  $4,26 \pm 1,68\text{mm}$  demonstrando perda em altura com diferença estatisticamente significativa do T0 para o T1. Por outro lado, o grupo teste apresentou uma altura média inicial (T0) da crista vestibular de  $7,54 \pm 4,16\text{mm}$  e após 4 meses (T1)  $6,93 \pm 4,06\text{mm}$ , não apresentando valores estatisticamente significantes.

Quando comparados ambos os grupos dentro do mesmo intervalo de tempo, não observou-se diferença estatisticamente significativa das médias iniciais (T0). Entretanto, no momento T1, pode-se observar que a diferença entre os grupos do estudo foi estatisticamente significativa, com médias de  $4,26 \pm 1,68\text{mm}$  e  $6,93 \pm 4,06\text{mm}$  para os grupos controle e teste, respectivamente.

Com relação à altura de crista palatina, o grupo teste também teve um comportamento superior em comparação ao grupo controle, uma vez que o grupo teste não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os tempos T0 e T1, enquanto o grupo controle apresentou uma redução significativa da do T0 ( $8,04 \pm 2,92\text{mm}$ ) em relação ao T1 ( $5,70 \pm 2,33\text{mm}$ ).

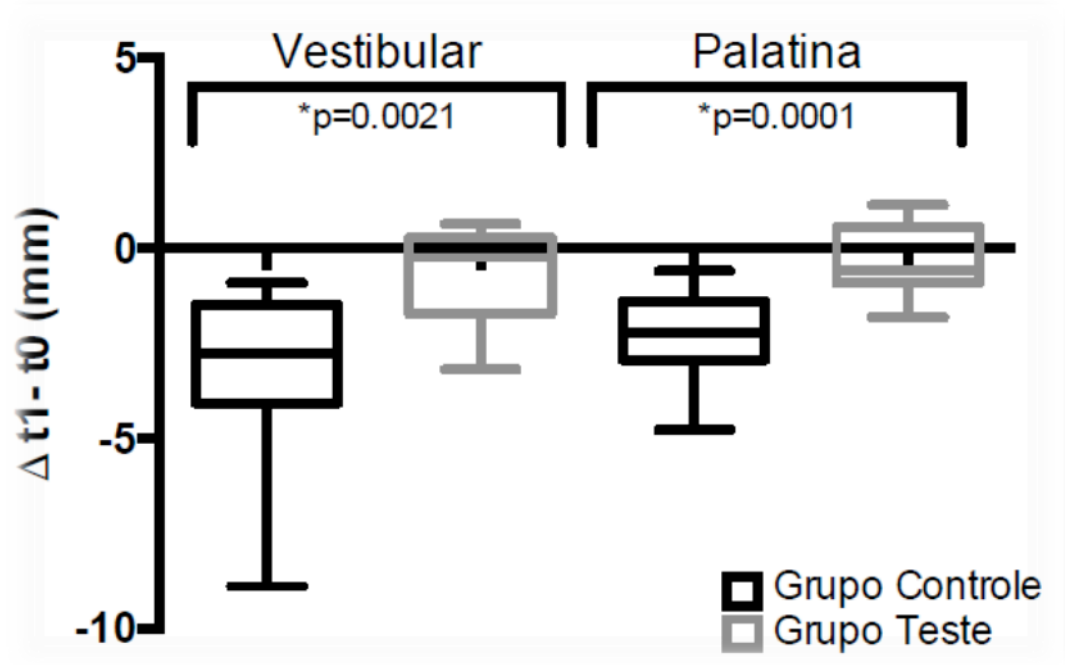
Quando comparamos ambos os grupos no quesito altura de crista palatina, dentro do mesmo intervalo de tempo, a diferença das médias iniciais em T0 não foi estatisticamente significativa, porém no momento T1, o grupo teste ( $8,13 \pm 2,85\text{mm}$ ) apresentou valores superiores quando comparados ao grupo controle ( $5,70 \pm 2,33\text{mm}$ ).

A tabela 3 mostra ainda, uma superioridade do grupo teste na manutenção da área média do rebordo alveolar em relação ao grupo controle, uma vez que este grupo apresentou uma perda de área de aproximadamente de 39% entre T0 e T1, enquanto que no grupo teste essa redução de área do rebordo foi de aproximadamente 15%, não apresentando diferença estatisticamente significativa das medidas finais e iniciais dentre deste grupo do estudo. Com isso, observou-se que a utilização da rhBMP-2 apresentou uma capacidade em manter a disponibilidade óssea no rebordo alveolar de cerca 2.5x maior que o grupo teste.

No entanto, comparação dos grupos no quesito área para o mesmo intervalo de tempo, não houve diferença estatisticamente significativa tanto para T0 como para T1.

Calculando-se a diferença entre os tempos (T1-T0) para as variáveis do estudo, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos do

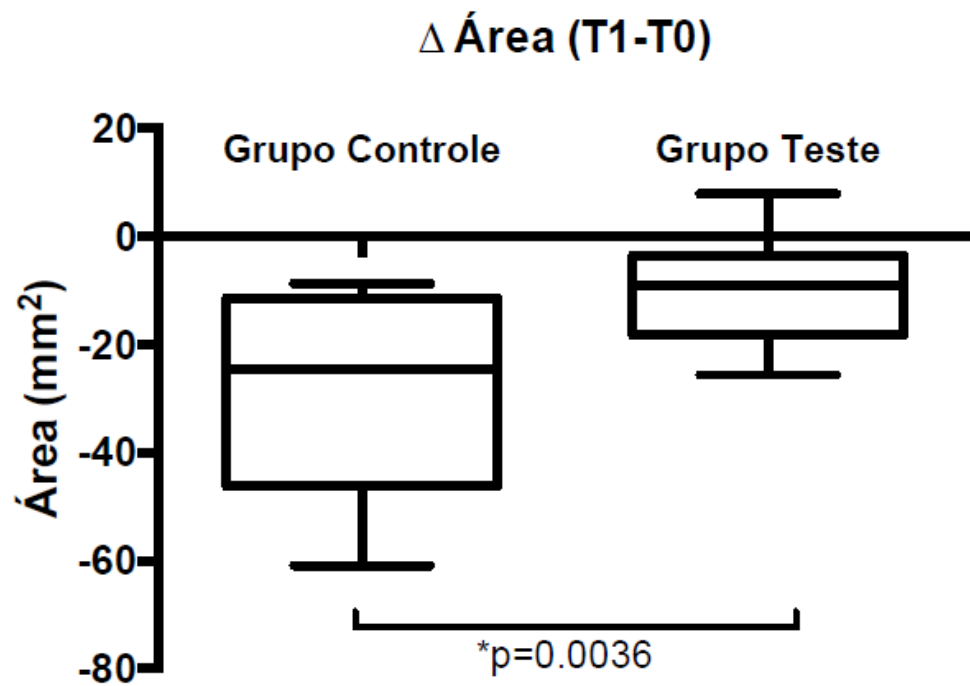
estudo para os valores de altura da crista vestibular e palatina, enfatizando a superioridade do grupo teste em relação ao grupo controle. Esses dados encontram-se dispostos na figura 11.



**Figura 11.** Avaliação da redução de altura do rebordo. \* teste de Mann Whitney.

Pode-se observar na comparação dos dados que o grupo teste apresentou menor redução da altura óssea da crista vestibular, com diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ( $p=0,0021$ ). Resultado semelhante a este também foi observado na região palatina. Pode-se observar que a redução de altura da crista palatina também apresentou resultados mais favoráveis para o grupo teste, apresentando diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ( $p=0,0001$ ).

Da mesma forma, observou-se melhores resultados na manutenção da área do rebordo para o grupo teste. Estes dados podem ser observados na figura 12.



**Figura 12.** Avaliação da redução de área do rebordo ( $p < 0,05$ ).

Quando comparadas as diferenças entre as medidas iniciais e finais (T1-T0), o grupo teste apresentou menor redução de área do rebordo alveolar, com diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle ( $p = 0,0036$ ).

## 5. Discussão

O presente estudo mostrou que a utilização do rhBMP-2 foi substancialmente melhor quando comparado ao coágulo sanguíneo após 4 meses de cicatrização. Embora o presente estudo aborde a utilização de um fator de crescimento como material de preenchimento para evitar a reabsorção e/ou contração do rebordo alveolar, ambos os grupos apresentaram contrações variadas.

A extração de um dente inicia uma série de processos reparativos envolvendo ambos os tecidos, duros e moles (osso, ligamento e gengiva). A sequência cronológica dos eventos que ocorrem durante a cicatrização de um alvéolo de extração, resulta em reabsorção do rebordo alveolar em diferentes graus. Este fenômeno se apresenta de forma progressiva e irreversível, resultando em uma grande variedade de dificuldades durante a reabilitação com implantes, sejam protéticas, estéticas e funcionais (Jambhekar et al., 2015). Estudos em humanos (Nevins et al., 2006 e Tan et al., 2012) avaliaram a cicatrização dos alvéolos de extração, e confirmaram que a atrofia do rebordo alveolar ocorre, tanto em extrações múltiplas, como em extrações unitárias, ratificando nossos achados. A maior quantidade de perda óssea ocorre horizontalmente, principalmente no aspecto vestibular do rebordo. Uma perda menor em altura, também tem sido descrita, sendo mais pronunciada na crista vestibular do que na palatina (Nevins et al., 2006; Lekovic et al., 1998 e Van der Weijden et al., 2009). Em nosso estudo (Figura 11) a diferença da perda óssea vertical foi muito mais pronunciada no grupo controle (coágulo) quando comparada ao grupo teste, confirmando os achados supracitados.

Diversos biomateriais e diferentes técnicas têm sido propostos com a intenção de preservar ou minimizar as alterações do volume do rebordo alveolar após a exodontia (Serino et al., 2003). Jambhekar et al., (2015) agruparam em 5 categorias os diferentes biomateriais utilizados para preenchimento do alvéolo: enxerto ósseo autógeno, enxerto ósseo alógeno, enxerto ósseo xenógeno, enxerto ósseo aloplástico e outros materiais. A categoria “Outros Materiais” incluiu novos e promissores materiais que não podiam pertencer às outras categorias mencionadas, dentre eles a proteína óssea morfogenética recombinante humana 2/esponja de colágeno acelular (rhBMP-2/ACS) utilizada no presente estudo. Fiorellini et al., (2005) e Coomes et al., (2014) em seus estudos clínicos controlados randomizados, também utilizaram rhBMP-2/ACS para o enxerto dos alvéolos.

Complementarmente, a técnica cirúrgica para a extração parece exercer grande influência nos resultados de remodelação, sendo a minimamente traumática a mais indicada (Lekovic et al., 1997; Iasella et al., 2003; Schropp et al., 2003). As exodontias do presente estudo, foram realizadas sem elevação de retalho mucoperiosteal e os dentes multirradiculares foram seccionados a partir da bi- ou trifurcação, para que as extrações das raízes fossem realizadas individualmente, com o mínimo trauma possível.

Com relação à inclusão dos elementos dentais extraídos em humanos, os estudos apresentam uma grande variabilidade na metodologia (Jambhekar et al., 2015 e Horvath et al., 2013). Alguns estudos selecionaram somente dentes maxilares anteriores (Nevins et al., 2006; Aimetti et al., 2009; Pelegrini et al., 2010), outros incluem dentes anteriores e pré molares (Lekovic et al., 1997, 1998; Camargo et al., 2000; Iasella et al., 2003; Fiorellini et al., 2005; Barone et al., 2008; Serino et al., 2008; Vera et al., 2012; Araújo et al., 2015), somente pré-molares (Suttapreyasri & Leepong, 2013; Hauser et al., 2013), molares e pré-molares (Schropp et al., 2003; Crespi et al., 2009) ou unirradiculares e multirradiculares, semelhante ao presente estudo (Serino et al., 2003; Simon et al., 2011; Kotsakis et al., 2014).

Diferentes métodos para aferição das alterações dos rebordos alveolares têm sido descritos na literatura. Avaliações clínicas, exames de imagem, radiografias ou tomografias, bem como a evolução através de modelos de gesso foram relatados por Vignoletti et al., (2012) em sua revisão sistemática. Muitos estudos fizeram mensurações clínicas, de forma direta no leito cirúrgico, no momento da instalação dos implantes (Lekovic et al., 1997; Lekovic et al., 1998; Serino et al., 2003; Barone et al., 2008; Serino et al., 2008; Aimetti et al., 2009). Dentro desse grupo quatro estudos usaram *stents* de acrílico para garantir a reprodutibilidade das medidas (Serino et al., 2003; Serino et al., 2008; Barone et al., 2008; Aimetti et al., 2009) e outros dois estudos (Lekovic et al., 1997; Lekovic et al., 1998) utilizaram pinos de titânio. Dois estudos utilizaram mensurações clínicas combinadas com guias de acrílico para estabelecer uma padronização das medidas (Iasella et al., 2003; Casado et al., 2010). De outra forma, vários estudos fizeram avaliações por imagens, sejam elas radiográficas (Schropp et al., 2003; Crespi et al., 2009; Hauser et al., 2013; Suttapreyasri e Leepong, 2013; Kotsakis et al., 2014) ou tomográficas (Fiorellini et al., 2005; Vera et al., 2012; Roe et al., 2012; Chappuis et al., 2013; Araújo et al., 2015). Também foram utilizadas aferições sobre modelos de



gesso (Scrhopf et al., 2003; Suttapreyasri e Leepong, 2013). Quanto às mensurações executadas, muitos estudos fizeram medidas lineares, de largura e altura baseando-se em pontos anatômicos ou parâmetros pré-determinados, utilizando-se das imagens tomográficas. Entretanto, Araújo et al., (2015) e o presente estudo, avaliaram medidas lineares para o quesito altura, tanto para a crista vestibular como palatina e ao invés de mensurar a largura em diferentes pontos do rebordo a fim de avaliar a perda horizontal, mediram a área do alvéolo em mm<sup>2</sup> através de um recurso do software utilizado na leitura das imagens.

Coomes et al., (2014) e Fiorellini et al., (2005) utilizaram RhBMP2 para o preenchimento dos alvéolos pós extração, assim como o presente estudo. Entretanto, ambos os estudos selecionaram alvéolos com defeito vestibular  $\geq 50\%$  no momento da extração, o que não foi um critério de inclusão para o presente estudo. No estudo de Coomes et al., (2014) as extrações foram realizadas sem retalho, e os resultados foram avaliados clinicamente e radiograficamente através de tomografias. O grupo teste, que foi preenchido com rhBMP2 e esponja de colágeno, obteve um resultado significativamente melhor ( $p < 0,05$ ) que o grupo controle (somente esponja de colágeno) para regenerar o defeito da parede vestibular ( $4,75\text{mm} \pm 2,65$  versus  $1,85\text{mm} \pm 3,58$  respectivamente), na avaliação clínica da largura do rebordo ( $6,0\text{mm} \pm 1,58$  versus  $4,62 \pm 1,36$  respectivamente) e na avaliação radiográfica até 3mm da crista óssea alveolar ( $6,17\text{mm} \pm 1,47$  versus  $4,48\text{mm} \pm 2,12$  respectivamente), o que está de acordo com os resultados do presente estudo, que também apresentou uma habilidade maior do grupo teste (rhBMP2) quando comparado ao grupo controle (coágulo) em diminuir a perda óssea decorrente da extração ( $p = 0,036$ ). Entretanto, Coomes et al., (2014) não encontraram diferença estatisticamente significativa para o quesito altura de crista, apesar de ter ocorrido uma perda menor em altura no grupo teste ( $p = 0,514$ ), o que diferiu do presente estudo que obteve diferença estatisticamente significativa, também, para altura de crista vestibular ( $p = 0,0021$ ) e para altura de crista palatina ( $p = 0,0001$ ), quando comparamos grupo teste e controle. Provavelmente, a severidade do defeito dos estudos previamente citados influenciou nos resultados sugerindo que a osteoindução do fator de crescimento foi limitado a presença de paredes ósseas do alvéolo não estendendo portanto acima do defeito ou como ganho supra-osseo, de maneira ectópica.

Fiorellini et al., (2005) utilizou em seu estudo duas concentrações diferentes de rhBMP2 para o preenchimento dos alvéolos. Os dentes incluídos foram exclusivamente maxilares, porém, até pré-molares, diferentemente do presente estudo, que também incluiu molares maxilares. Os autores compararam 4 grupos diferentes: 0,75mg/ml de rhBMP2 e esponja de colágeno, 1,50mg/ml rhBMP2 e esponja de colágeno, placebo somente com esponja de colágeno e água para diluição e nenhum tratamento. Os resultados para a altura óssea indicaram que o grupo 1,50mg/ml rhBMP2 obteve melhor resultado em relação aos outros grupos ( $p \leq 0,05$ ), sua perda média foi de  $0,02\text{mm} \pm 1,20$  enquanto que o grupo nenhum tratamento apresentou perda média de  $1,17\text{mm} \pm 1,23$ . Para a largura óssea, próximo a crista, todos os grupos apresentaram um incremento na média, exceto o grupo nenhum tratamento. Esse incremento foi estatisticamente significativo para ambos os grupos que receberam rhBMP2 ( $p \leq 0,05$ ). A diferença entre os grupos de rhBMP2 que receberam 0,75mg/ml e 1,50mg/ml também foi estatisticamente significativa com média de  $1,76\text{mm} \pm 1,67$  e  $3,27\text{mm} \pm 2,53$  respectivamente ( $p \leq 0,05$ ). Esses resultados estão de acordo com o presente estudo, que também utilizou a rhBMP2 na concentração de 1,50mg/ml e obteve resultados estatisticamente significativos quando comparados ao grupo controle (somente coágulo), tanto para altura como para largura do rebordo. Entretanto, o presente estudo utilizou enxerto gengival livre do palato para o fechamento do alvéolo, enquanto Fiorellini et al., (2005) utilizou incisões relaxantes para elevação de retalho, assim como outros estudos (Camargo et al., 2000; Lekovic et al., 1998; Barone et al., 2008).

Assim, pode-se sugerir que além do material de enxerto, o tipo e extensão do defeito podem ser decisivos na manutenção do rebordo alveolar, embora futuros estudos utilizando diferentes configurações de alvéolos (unitários *versus* multiradiculares e tipo de parede vestibular – cortical *versus* medular) devem ser realizados.

## **6. CONCLUSÃO**

Dentro dos limites deste estudo podemos concluir que a utilização da recombinante humana da proteína óssea morfogenética tipo 2 (rhBMP2) para preenchimento alveolar pós exodontia resultou em menor reabsorção óssea.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIMETTI, M. et al. Clinical and histologic healing of human extraction sockets filled with calcium sulfate. *Int.J. Oral Maxillofac. Implants*, v. 24, p.902-909, 2009.

ALLEN, E. P. et al. Improved technique for localized ridge augmentation. A report of 21 cases. *J. Periodontol.*, v. 56, n. 4, p. 195-199, Apr. 1985.

AMLER, M. H. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surg. Oral Med. Pathol.*, v. 27, n. 3, p.309-318, Mar.1969.

ARAÚJO M. G.; LINDHE J. Ridge preservation with use of Bio-Oss Collagen: A 6-month study. *Clin. Oral Implants Res.*, v. 20, n.5, p. 433-440, May. 2009b.

ARAÚJO, M. G. et al. The influence of Bio-Oss Collagen on healing of an extraction socket: an experimental study in the dog. *Int. Periodontics Restorative Dent.*, v. 28, p. 123-135, 2008.

ARAÚJO, M. G. et al. Dynamics of Bio-Oss Collagen incorporation in fresh extraction wounds: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.*, v. 21, n. 1, p. 55-64, Jan. 2010.

ARAÚJO, M. G. et al. Ridge alterations following grafting of fresh extraction sockets in man. A randomized clinical trial. *Clin. Oral Implants Res.*, v. 26, p. 407-412, 2015.

ARAÚJO, M. G. et al. Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: na experimental study in the dog. *J. Clin. Periodontol.*, v. 32, p. 645-652, 2005b.

ARAÚJO, M. G.; LINDHE, J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction: an experimental study in the dog. *J. Clin. Periodontol.*, v. 32, p. 212-218, 2005.

ARAÚJO, M. G.; LINDHE, J. Ridge alterations following tooth extraction with and whithout flap elevation: an experimental study in the dog. *Clin. Oral Implants Res.*, v. 20, p. 545-549, 2009a.

ARAÚJO, M. G.; LINDHE, J. Socket grafting with the use of autologous bone: an experimental study in the dog. *Clin. Oral Implants Res.*, v. 22, n. 1, p. 9-13, Jan.2011.

ÁVILA ORTIZ, G. et al. Effect of alveolar ridge preservation after tooth extraction: a systematic review and meta –analysis. *J. Dent. Res.*, v. 93 n. 10, p. 950-958, Oct. 2014.

BARONE , A. et al. Xenograft versus extraction alone for ridge preservation after tooth removal: a clinical and histomorphometric study. *J. Periodontol.*, v. 73, n. 8, p. 1370-1377, Aug. 2008.

BOYNE, P. J. et al. De novo bone induction by recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in maxillary sinus floor augmentation. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, v. 63, n. 12, p. 1693-1707, Dec. 2005.

BUSER, D. et al. Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: anatomic and surgical considerations. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v. 19, p. 43-61, 2004.

BUSER, D. et al. Early implant placement following single-tooth extraction in the esthetic zone: biologic rationale and surgical procedures. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, v. 28, n. 5, p. 441-451, Oct. 2008.

CAMARGO, P. M. et al. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after extraction. *Oral Surg. Oral Med. Oral Patol.*, v. 90, n. 5, p. 581-586, Nov. 2000.

CARDAROPOLI, G.; ARAÚJO, M.; LINDHE, J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J. Clin. Periodontol.*, v. 30, n. 9, p. 809-818, Sep. 2003.

CASADO, P. L. et al. Ridge bone maintenance in human after extraction. *Implant Dent.*, v. 19, n. 4, p. 314-322, Aug. 2010.

CHAPPUIS, V. et al. Ridge alterations post-extraction in the esthetic zone: a 3D analysis with CBCT. *J. Dent. Res.*, 2013.

COOMES A. M. et al. Buccal bone formation after flapless extraction: a randomized, controlled clinical trial comparing recombinant human bone morphogenetic protein 2/absorbable collagen carrier and collagen sponge alone. *J. Periodontol.* v. 85, n. 4, p. 525-535, Apr. 2014.

CRESPI, R.; CAPPARE, P.; GHERLONE, E. Magnesium-enriched hydroxyapatite compared to calcium sulfate in the healing of human extraction sockets: radiographic and histomorphometric evaluation at 3 months. *J. Periodontol.*, v. 80, n. 2, p. 210-218, Feb. 2009.

DAVIES, S.D.; OCHS M.S. Bone morphogenetic proteins in craniomaxillofacial surgery. *Oral Maxillofac. Surg.*, v. 22, n.1, p. 17-31, Feb. 2010.

FIORELLINI, J. P. et al. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *J. Periodontol.*, v. 76, n. 4, p. 605-613, Apr. 2005.

GERRITSEN, A.E. et al. Tooth loss and oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual. Life Outcomes*, v. 5, 8:126, Nov. 2010.

GOTFREDSEN, K. et al. Implants and/or teeth: consensus statements and recommendations. *J. Oral Rehabil.*, v. 35( Suppl 1), p. 2-8, Jan. 2008.

HAUSER, F. et al. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant. Dent.*, v. 22, n. 3, p. 295-303, Jul. 2013.

HORVÁTH, A. et al. Alveolar ridge preservation. A systematic review. *Clin. Oral Investig.*, v. 17, n. 2, p. 341-363, Mar. 2013.

IASELLA, J. M. et al. Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans. *J. Periodontol.*, v. 74, n. 7, p. 990-999, Jul. 2003.

JAMBHEKAR, S. et al. Clinical and histologic outcomes of socket grafting after flapless tooth extraction: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *J. Prosthet. Dent.*, v. 113, n. 5, p. 371-382, May 2015.

JANUÁRIO, A. L. et al. Dimension of the facial bone wall in the anterior maxilla: a cone-beam computed tomography study. *Clin. Oral Implant Res.*, v. 22, p. 1168-1171, 2011.

KOTSAKIS, G. A. et al. A randomized, blinded, controlled clinical study of particulate anorganic bovine bone mineral and calcium phosphosilicate putty bone substitutes for socket preservation. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v. 29, n. 1, p. 141-151, Jan./Feb. 2014.

LEKOVIC, V. et al. A bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction: report of 10 cases. *J. Periodontol.*, v. 68, n. 6, p. 563-570, June 1997.

LEKOVIC, V. et al. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J. Periodontol.*, v. 69, n. 9, p. 1044-1049, Sep. 1998.

LEKHOLM, U.; ZARB, G.A. In: Patient selection and preparation. Tissue integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry. Branemark P.I., Zarb G.A., Albrektsson T., Chicago: Quintessence Publishing Company, p. 199–209, 1985.

LI, R.H.; WOZNEY, J.M. Delivering on the promise of bone morphogenetic proteins. *Trends Biotechnol.*, v.19, n. 7, p. 255-265, Jul. 2001

LINDHE, J.; LANG, N. P.; KARRING, T. Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. 5º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

MARDAS, N. et al. Does ridge preservation following tooth extraction improve implant treatment outcomes: a systematic review: Group 4: Therapeutic concepts & methods. *Clin. Oral Impl. Res.*, Suplemento 11, p. 180-201, Sep. 2015.

MESQUITA, A. M. M; SHIBLI, J. A.; MIYASHITA, E. Implantodontia clínica baseada em evidência clínica: Abross - X Encontro internacional da academia brasileira de osseointegração. São Paulo: Quintessence editora Ltda.; 2013.

MORASCHINI, V.; BARBOZA, E. S. P. Effect of autologous platelet concentrates for alveolar socket preservation: a systematic review. *Int. J Oral Maxillfac. Surg.*, v. 44, p. 632-641, 2015.

MORJARIA, K. R.; WILSON, R.; PALMER, R. M. Bone healing after tooth extraction with or without an intervention: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.*, v. 16, n. 1, p. 1-20, Feb. 2014.

NEVINS, M. et al. A study of the fate of the buccal wall of extraction sockets of teeth with prominent roots. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, v. 26, n. 1, p. 19-29, Feb. 2006.

PELEGRINI, A. A. et al. Clinical and histomorphometric evaluation of extraction sockets treated with an autologous bone marrow graft. *Clin. Oral Implants Res.*, v. 21, n. 5, p. 535-542, May 2010.

PINHO, M. N. et al. Titanium membranes in prevention of alveolar collapse after tooth extraction. *Implant Dent.*, V. 15, n. 1, p. 53-61, Mar. 2006.

ROE, P. et al. Horizontal and vertical dimensional changes of peri-implant facial bone following immediate placement and provisionalization of maxillary anterior single implants: a 1-year cone beam computed tomography study. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, v. 27, n. 2, p. 393-400, Mar./ Apr. 2012.

SAKOU, T. Bone morphogenetic proteins: from basic studies to clinical approaches. *Bone*. V. 22, n. 6, p. 591-603, Jun. 1998.

SCHROPP, L. et al. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, v. 23, n. 4, p. 313-323, Aug. 2003.

SEEHERMAN, H.; WOZNEY, J.M. Delivery of bone morphogenetic proteins for orthopedic tissue regeneration. *Cytokine Growth Factor Rev.*, v. 16, n. 3, p. 329-345, Jun. 2005.

SEIBERT, J. S. Reconstruction of deformed, partially edentulous ridges, using full thickness onlay grafts. Part II. Prosthetic/periodontal interrelationships. *Compend Contin Educ Dent.*, v. 4, n. 6, p. 549-562, 1983.

SERINO, G. et al. Ridge preservation following tooth extraction using a polylactide and polyglycolide sponge as space filler: a clinical and histological study in humans. *Clin. Oral Implants Res.*, v. 14, p. 651-658, 2003.

SERINO, G. et al. Polylactide and polyglycolide sponge used in human extraction sockets: bone formation following 3 months after its application. *Clin. Oral Implants Res*, v. 19, n. 1, p. 26-31, Jan. 2008.

SIMON, B. L.; GUPTA, P.; TAJBAKSH, S. Quantitative evaluation of extraction socket healing following the use of autologous platelet-rich fibrin matrix in humans. *Int. J. Periodontics Dent.*, v. 31, p. 285-295, 2011.

SUTTAPREYASRI, S.; LEEPONG, N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *J. Craniofac. Surg.*, v. 24, n. 4, p. 1088-1094, July 2013.

TAN, W. L. et al. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin. Oral Implants Res.*, v. 23, suplemento 5, p. 1-21, Feb. 2012.

TEN HEGGELER, J. M. A. G.; SLOT, D. E.; VAN DER WEIJDEN, G. A. Effect of socket preservation therapies following tooth extraction in non-molar regions in humans: a systematic review. *Clin. Oral Implants Res.*, v. 22, p. 779-788, 2011.

URIST, M.R. ; STRATES B.S. Bone morphogenetic protein. *J. Dent. Rest.*, v. 50, p.1392-1406, 1971.

URIST, M.R. Bone: formation by autoinduction. *Science*, v. 150, n. 3698, p. 893-899, Nov. 1965.

VAN DER WEIJDEN, F.; DELL'ACQUA, F.; SLOT, D. E. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review. *J. Clin. Periodontol.*, v. 36, p. 1048-1058, 2009.

VERA, C. et al. Evaluation of post-implant buccal bone resorption using cone beam computed tomography: a clinical pilot study. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, v. 27, n. 5, p. 1249-1257, 2012.

VIGNOLETTI, F. et al. Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction: a systematic review. *Clin. Oral Implants Res.*, v. 23, suplemento 5, p. 22-38, Feb. 2012.

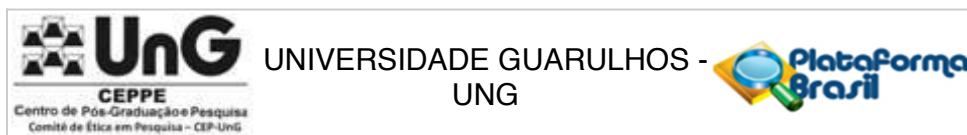
WANG, H. L.; KIYONOBU, K.; NEIVA, R. F. Socket augmentation: rationale and technique. *Implant Dent.*, v. 13, n. 4, p. 286-296, Dec. 2004.

WIKESJO, U.M. et al. Bone morphogenetic proteins: a realistic alternative to bone grafting for alveolar reconstruction. *Oral Maxillofac. Surg.*, v. 19, n. 4, p. 535-551, Nov. 2007.

WOZNEY, J.M. et al Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science*. **1988** Dec 16;242(4885):1528-3.



## ANEXO



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ESTUDO COMPARATIVO DA PRESERVAÇÃO DO REBORDO ALVEOLAR APÓS A EXODONTIA COM DIFERENTES BIOMATERIAIS

**Pesquisador:** Leda Marina de Lima Araújo

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 31080714.8.0000.5506

**Instituição Proponente:** ASSOCIACAO PAULISTA DE EDUCACAO E CULTURA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 750.211

**Data da Relatoria:** 12/08/2014

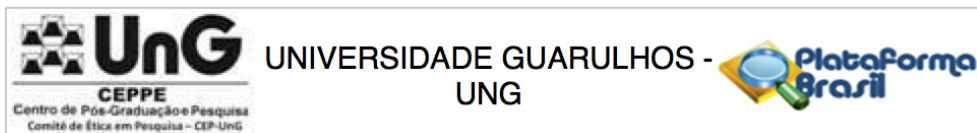
**Apresentação do Projeto:**

Estudo prospectivo, observacional avaliará a influência da utilização de proteína óssea morfogenética (BM) pós exodontia previamente à instalação de implantes dentários. Os indivíduos serão submetidos exodontia atraumática para a remoção do elemento dental condenado a fim de preservar arquitetura óssea e instalação e implante osseointegrado. Sessenta indivíduos serão divididos aleatoriamente em cinco grupos: grupo controle (coágulo sanguíneo) (=12), grupo Bio-Oss (n=12), Osteogen (n=12), grupo proteína óssea morfogenética (BMP) (n=12), osso autógeno (n=12). Os dados tomográficos serão obtidos após a exodontia (2 dias) e 4 meses. As tomografias são exames complementares realizados rotineiramente para acompanhamento e arquivadas nos prontuários. Amostras de tecido ósseo removidas para o procedimento de preparo do leito para inserção de implantes serão utilizadas para análise descritiva histomorfométrica. Os dados serão tabulados, aplicadas fórmulas estatísticas, conclusões e publicações preservando sigilo de todos os indivíduos envolvidos nesta pesquisa.

**Objetivo da Pesquisa:**

O propósito deste estudo será comparar a remodelação óssea de alvéolos enxertados com diferentes biomateriais com a cicatrização natural.

<b>Endereço:</b> Praça Tereza Cristina, 229	<b>CEP:</b> 07.023-070
<b>Bairro:</b> Centro	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> GUARULHOS
<b>Telefone:</b> (11)2464-1779	<b>Fax:</b> (11)2464-1187 <b>E-mail:</b> comite.etica@ung.br



Continuação do Parecer: 750.211

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos são os riscos inerentes a qualquer procedimento cirúrgico-odontológico ambulatorial, mas que serão minimizados devido ao planejamento cirúrgico protético previamente à cirurgia, utilização de instrumental estéril, implantes de procedência, material estéril descartável.

Alguns sintomas como enjôo, dor de cabeça e distúrbio gástrico podem aparecer por causa do uso do antibiótico e dos antiinflamatórios. Neste caso, o medicamento poderá ser substituído (Clidamicina, 300 mg) imediatamente e o a prescrição de protetores gástricos (Omeprazol) será considerada juntamente com aconselhamento de dieta, após avaliação criteriosa dos pesquisadores, sem prejuízos ao tratamento. Após o procedimento cirúrgico são normais os edemas (inchaços) e hematomas (manchas roxas) no local da cirurgia. Estes sinais clínicos desaparecem entre o 7o. e 10o. dia pós-operatório.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto está bem escrito. O número da amostra é de 60 indivíduos, porém com 30 ainda será realizada a pesquisa. A pesquisa será suspensa caso não sejam reavaliados 20 indivíduos até julho de 2015 e os dados obtidos até essa data serão relatados por meio de estatística descritiva. Os dados serão atualizados nas fichas clínicas e armazenados em planilhas por meio da codificação do participante por números e somente serão tornados públicos por meio de medidas de tendência central, sem revelar o nome do participante, garantindo assim a confidencialidade do estudo.

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

Projeto: está adequado.

TCLE: está adequado e contempla o solicitado pela resolução 466/12.

Cronograma: foi alterado e está de acordo cmo a pesquisa.

**Recomendações:**

Nada a declarar.

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

Nada a declarar

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Praça Tereza Cristina, 229  
 Bairro: Centro CEP: 07.023-070  
 UF: SP Município: GUARULHOS  
 Telefone: (11)2464-1779 Fax: (11)2464-1187 E-mail: comite.etica@ung.br