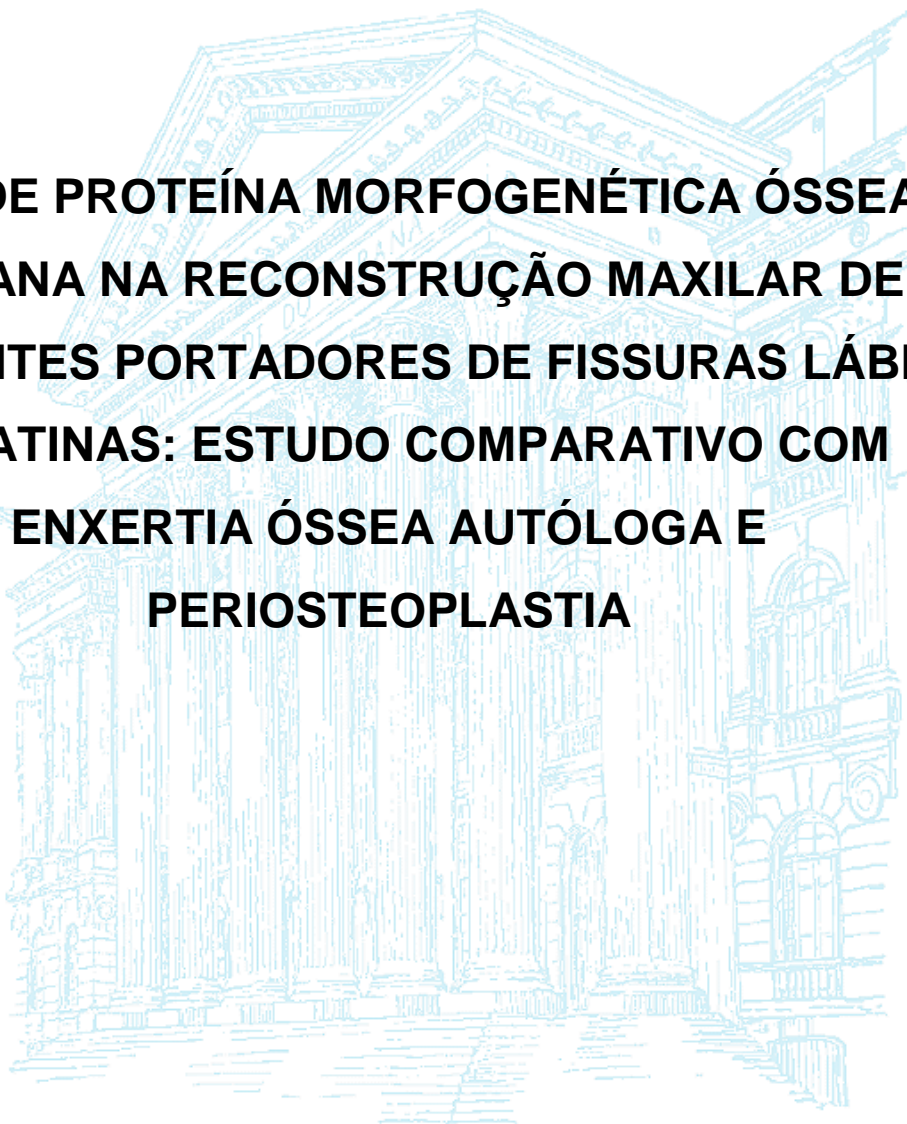


**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**LADY WILSON CANAN JUNIOR**



**USO DE PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSSEA  
HUMANA NA RECONSTRUÇÃO MAXILAR DE  
PACIENTES PORTADORES DE FISSURAS LÁBIO  
PALATINAS: ESTUDO COMPARATIVO COM  
ENXERTIA ÓSSEA AUTÓLOGA E  
PERIOSTEOPLASTIA**

**CURITIBA**

**2011**

**LADY WILSON CANAN JUNIOR**

**USO DE PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSSEA  
HUMANA NA RECONSTRUÇÃO MAXILAR DE  
PACIENTES PORTADORES DE FISSURAS LÁBIO  
PALATINAS: ESTUDO COMPARATIVO COM  
ENXERTIA ÓSSEA AUTÓLOGA E  
PERIOSTEOPLASTIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do grau acadêmico de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Cezar Uili Coelho  
Co-orientador: Prof. Dr. Renato da Silva Freitas  
Coordenador: Prof. Dr. Antônio Carlos L. Campos

**CURITIBA**

**2011**

Canan Jr., Lady Wilson

Uso de Proteína Morfogenética Óssea Humana na reconstrução maxilar de pacientes portadores de fissuras lábio palatinas: Estudo comparativo com enxertia óssea autóloga e periosteoplastia.

Curitiba, 2011.

73 f.: il

Orientador: Júlio Cezar Uili Coelho

Co-orientador: Renato da Silva Freitas

Dissertação (Mestrado) – Programa de pós-graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.


1. Cirurgia Plástica – método. 2. Proteína Morfogenética Óssea.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA  
NÍVEIS: MESTRADO E DOUTORADO

Ata do julgamento da 364ª  
dissertação de Mestrado do Programa de  
Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da  
Universidade Federal do Paraná, referente ao  
aluno **LADY WILSON CANAN JÚNIOR** com o  
**título** USO DE PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSSEA  
HUMANA NA RECONSTRUÇÃO MAXILAR DE PACIENTES  
PORTADORES DE FISSURAS LÁBIO PALATINAS: ESTUDO  
COMPARATIVO COM ENXERTIA ÓSSEA AUTÓLOGA E  
PERIOSTEOPLASTIA, na **Linha de Pesquisa:**  
Avaliação Anátomo-Funcional dos Transplantes  
de Órgãos Sólidos e Tecidos na **Área de**  
**Concentração:** Clínica Cirúrgica, tendo  
como orientador Prof. Dr. Júlio Cezar Uili  
Coelho.

Às sete horas e trinta minutos do dia vinte e nove de setembro de dois mil e onze, no auditório da CTCV no 7º andar do prédio central sala 702 do Hospital de Clínicas, reuniu-se, em sessão pública, a Banca Examinadora de Avaliação composta pelos Professores Doutores Nivaldo Alonso, Alfredo Benjamim Duarte da Silva e Gilvani Azor de Oliveira e Cruz, sendo este último Presidente da Banca. Aberta a sessão, foi apresentada pelo Prof. Dr. Antonio Carlos L. Campos, coordenador do Programa, a documentação probatória do cumprimento pelo candidato das exigências legais que lhe facultam submeter-se à avaliação da dissertação como última etapa à sua titulação no Programa. A seguir o Presidente da Banca Examinadora de Avaliação convidou o candidato a apresentar oralmente resumo de sua dissertação no prazo máximo de trinta minutos para demonstração de sua capacidade didática e para melhor conhecimento do tema por parte da audiência composta de professores, médicos, alunos, familiares e demais interessados. Seguiu-se a arguição e imediata resposta pelo candidato, sucessivamente pelos componentes da Banca Examinadora. Obedecido o tempo máximo de vinte minutos para a arguição e igual tempo para cada resposta. Terminada a etapa de arguição, reuniu-se a Banca Examinadora em sala reservada para atribuição das notas, dos conceitos e lavratura do Parecer Conjunto. O candidato foi considerado **APROVADO** considerando-se os parâmetros vigentes estabelecidos pelo programa e regidos pela legislação pertinente da instituição. Voltando à sala de sessão, o Senhor Presidente da Banca Examinadora leu os conceitos do Parecer Conjunto e deu por encerrada a sessão. E para que tudo conste, foi lavrada a presente Ata, que será assinada pelos seguintes componentes da Banca Examinadora de Avaliação.

  
Nivaldo Alonso

  
Alfredo Benjamim Duarte da Silva

  
Gilvani Azor de Oliveira e Cruz



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA  
NÍVEL MESTRADO - DOUTORADO

**PARECER CONJUNTO DA BANCA EXAMINADORA  
DA AVALIAÇÃO DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Aluno **LADY WILSON CANAN JÚNIOR**

Título: USO DE PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSSEA HUMANA NA RECONSTRUÇÃO MAXILAR DE PACIENTES PORTADORES DE FISSURAS LÁBIO PALATINAS: ESTUDO COMPARATIVO COM ENXERTIA ÓSSEA AUTÓLOGA E PERIOSTEOPLASTIA.

**CONCEITOS EMITIDOS**

MEMBRO	CONCEITO	EQUIVALÊNCIA
Nivaldo Alonso	A	10.0
Alfredo Benjamim Duarte da Silva	A	10.0
Gilvani Azor de Oliveira e Cruz	A	10.0

**CONCEITO FINAL DE AVALIAÇÃO:**

Conceito: A Equivalência: 10.0

Curitiba, 29 de setembro de 2011.

Prof.Dr. Nivaldo Alonso

Prof.Dr. Alfredo Benjamim Duarte da Silva

Prof.Dr. Gilvani Azor de Oliveira e Cruz

À Mariane, minha amada esposa, pelo conforto e amor inesgotável,  
à minha brava família e fiéis amigos, pelo apoio irrestrito.

A Deus, pela força e honra.

## AGRADECIMENTOS

Confesso que na tarefa de redigir esses agradecimentos, busquei ajuda em minha monografia algumas palavras lá escritas há três anos. Fiquei surpreso de como algumas pessoas continuam especiais e presentes em nossas vidas além de outras que vão surgindo e nos transformando em seres humanos cada vez melhores, pessoal e profissionalmente.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Júlio Cezar Uili Coelho por, mais uma vez, depositar sua confiança em mim e abrir-me mais uma porta. Orgulho-me de ter sido seu aluno, seu monitor, seu residente e agora seu orientando na pós-graduação.

Ao meu co-orientador Dr. Renato da Silva Freitas, professor, mentor, conselheiro, ouvidor, amigo... minha eterna gratidão. Atribuo a você meus primeiros passos como cirurgião plástico e craniofacial e agradeço, sinceramente, todas as oportunidades que me proporcionou.

À equipe de Cirurgia Craniofacial da USP de São Paulo e Bauru representados por Dr. Nivaldo Alonso, Dra. Terumi Okada Ozawa, Dr. Diógenes Laércio Rocha e, especialmente, Dra. Daniela Yukie Sakai Tanikawa, cirurgiã dedicada e brilhante pessoa, agradeço a oportunidade de fazer parte de um estudo pioneiro de alto valor científico como esse.

Algumas pessoas, representando suas instituições, foram essenciais para o desenvolvimento dessa pesquisa. Agradeço à Janice Tucci da Dabasons Import Export Ltda. (São Paulo, SP) que intermediou a disponibilização do rhBMP-2 (Infuse<sup>®</sup>) e exames de tomografia sem custos para a realização desse estudo; e Dr. Arnolfo de Carvalho Neto do DAPI (Diagnóstico Avançado por Imagem, Curitiba, PR) que apoiou o projeto patrocinando tomografias também sem ônus. Essas parcerias são exemplares e tornam a possibilidade de fazer pesquisa no Brasil uma realidade.

A toda equipe multidisciplinar do CAIF e seu diretor Dr. Lauro Consentino Filho devo não só meus agradecimentos mas meu enorme respeito à essa instituição composta de pessoas comprometidas, sérias e dedicadas. Agradeço, de forma especial, à Edineia dos Santos, profissional eficiente e organizada que muito auxiliou nessa pesquisa. Aos amigos Dr. Luciano Sampaio Busato, Dr. Cesar

Vinícius Grande, Dra. Vania Maria Boschetti e Dra. Ana Maria Freitas, minha gratidão pela confiança e apoio.

Ao Dr. Sérgio Eiji Ono, reverencio a paciência, as instruções incansáveis e o tempo demandado a mim e a esse estudo.

A minha família agradeço pelo incentivo e pela eterna torcida cujo entusiasmo me faz forte. A minha esposa Mariane agradeço pela paciência, carinho e amor pleno. Eu não seria o que sou sem vocês.

Superação é ter a humildade de aprender com o passado,  
não se confrontar com o presente  
e desafiar o futuro.

***Hugo Bethlem***

## RESUMO

**Introdução.** A fissura lábio palatina é a deformidade congênita mais comum da face. Dentre as etapas do seu tratamento, há a reconstrução alvéolo-maxilar, necessária para a estabilização da maxila, suporte ósseo à erupção dentária e fechamento da fístula oronasal. Os métodos habituais de tratamento para essa etapa são a periosteoplastia e o enxerto ósseo autólogo de crista ilíaca, esse último aceito como o mais efetivo. Como alternativa de substitutivos ósseos, destaca-se a Proteína Morfogenética Óssea Humana Recombinante 2 (rhBMP-2). O objetivo do presente estudo é comparar a quantidade e a qualidade de formação óssea no defeito alvéolo-maxilar de pacientes com fissura lábio palatina submetidos ao tratamento com rhBMP-2, enxerto ósseo autólogo ou periosteoplastia. **Método.** Pacientes com fissura lábio palatina com comprometimento ósseo da maxila foram divididos em três grupos de seis pacientes que foram submetidos à reconstrução alvéolo-maxilar através de três métodos: enxertia óssea autóloga de crista ilíaca anterior; uso de esponja absorvível de colágeno com rhBMP-2; e periosteoplastia. A análise foi feita através de tomografia computadorizada no pré-operatório e pós-operatório de 3, 6 e 12 meses. As variáveis avaliadas foram o volume de formação óssea, o volume do defeito alveolar, a taxa percentual de formação óssea, a taxa de reparo da altura da maxila e a média de densidade de osso formado. **Resultados.** Não houve diferenças entre os três grupos quanto ao volume do defeito maxilar. O volume de osso formado entre os grupos Enxerto Ósseo e BMP foi semelhante ao final de um ano ( $p=0,58$ ) e significativamente maiores em relação ao Grupo Periosteoplastia nos tempos de 3 e 6 meses de pós-operatório. Nesse último grupo a análise de 1 ano foi cancelada por formação insuficiente de osso. A taxa de formação óssea, a taxa de reparo da altura da maxila e a média de densidade de osso formado foram semelhantes nos Grupos BMP e Enxerto Ósseo ao final de um ano de avaliação com valores de  $p=0,93$ ,  $0,09$  e  $0,81$ , respectivamente. **Conclusões.** A quantidade de osso formado no Grupo Periosteoplastia foi insuficiente. Nos pacientes estudados não houve diferença entre os tratamentos Enxerto Ósseo e rhBMP-2, considerando os parâmetros avaliados em nenhum dos tempos de aferição estudados.

Palavras-chave: Proteína morfogenética óssea; Fissura lábio palatina; Enxerto ósseo alveolar.

## ABSTRACT

**Introduction.** The cleft lip and palate is the most common congenital deformity of the face. One of the important stages of its treatment is the alveolar cleft repair that is necessary to maxilla stabilization, to give bone support to teeth eruption and to close the oronasal fistula. The conventional methods of treatment are the periosteoplasty and the autologous bone grafting from iliac crest which is accepted as the most effective. As an important alternative of bone substitute, there is the Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2 (rhBMP-2). This study compares the amount and quality of the formed bone using rhBMP-2 versus periosteoplasty and autologous bone grafting in the maxillary alveolar reconstruction in cleft patients. **Methods.** Cleft patients with alveolar defect were divided into three groups of six patients who underwent to maxillary alveolar reconstruction by three methods: autologous bone grafting from anterior iliac crest, resorbable collagen sponge with rh-BMP2 and periosteoplasty. The analysis was performed by CT scan preoperatively and at months 3, 6 and 12 postoperatively. The variables analyzed were the alveolar defect volume, the formed bone volume, the bone formation rate, the maxillary height repair rate and the mean density of formed bone. **Results.** There was no difference among the three groups considering the maxillary defect volume before the surgery. The formed bone volume was similar comparing the Bone Graft and BMP groups at the one year postoperatively analysis ( $p= 0,58$ ). Both of them had the formed bone volume significantly larger than Periosteoplasty group at postoperative month 3 and 6. In this last group, the one year follow-up was canceled because the bone formation was insufficient. The bone formation rate, the maxillary height repair rate and the mean density of formed bone were similar in the Bone Graft and BMP groups at one year follow-up with  $p$  values of 0,93, 0,90 e 0,81, respectively. **Conclusions.** The amount of formed bone in the Periosteoplasty group was insufficient. For this select group of patient there was not difference between the Bone Graft and rhBMP-2 therapy considering the parameters analyzed during all examination.

Key words: Bone Morphogenetic Protein; Cleft Lip and Palate; Alveolar Bone Grafting.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1	- CRONOLOGIA DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS NO PACIENTE COM FISSURA LÁBIO PALATINA.....	07
FIGURA 1A E 1B	- A figura A exhibe desenho esquemático da falha óssea maxilar e a marcação pré-operatória. A figura B demonstra a marcação no paciente.....	24
FIGURA 2	- Representação esquemática da elevação dos retalhos mucoperiosteais.....	24
FIGURA 3A E 3B	- A figura A mostra a marcação do local onde é feita a incisão na crista ilíaca para a retirada do enxerto ósseo. A figura B ilustra o osso medular coletado pronto para enxertia.....	25
FIGURA 4A E 4B	- A figura A mostra desenho com representação esquemática da loja confeccionada pelo fechamento do soalho nasal e do forro oral com o osso já posicionado. A figura B ilustra o enxerto ósseo preenchendo todo defeito ósseo maxilar.....	26
FIGURA 5A E 5B	- A figura A mostra desenho esquemático com a síntese dos retalhos mucoperiosteais recobrimdo o enxerto óssea ou a esponja de colágeno com rhBMP-2. A figura B ilustra aspecto final do fechamento.....	27
FIGURA 6	- Corte axial de tomografia de paciente do estudo cuja seta amarela demonstra a área de defeito maxilar demarcada com as ferramentas de desenho do sistema de navegação.	30
FIGURA 7	- Tomografias do mesmo paciente no pré-operatório (a esquerda) e pós-operatório de seis meses (a direita) do Grupo BMP.....	31
FIGURA 8	Tomografias de paciente do Grupo BMP em corte coronal.....	32
FIGURA 9	- Tomografia de paciente no pós-operatório de um ano do grupo Enxerto Ósseo.....	33
FIGURA 10	- Tomografia de paciente do estudo. Indicado pela seta azul, marcação oval vermelha dentro do IV ventrículo no algoritmo de partes moles cuja densidade é indicada pela sigla MÉD:7,00.....	34
QUADRO 2	- RESULTADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	35

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	VOLUME EM MILÍMETROS CÚBICOS DOS DEFEITOS ALVEOLO MAXILARES PRÉ- OPERATÓRIOS NOS GRUPOS DO ESTUDO.....	36
TABELA 2	ALTURA EM MILÍMETROS DAS MAXILAS DO LADO NÃO FISSURADO NO PRÉ-OPERATÓRIO NOS GRUPOS DO ESTUDO.....	36
TABELA 3	VOLUME DE FORMAÇÃO ÓSSEA EM MILÍMETROS CÚBICOS.....	37
TABELA 4	TAXA DE FORMAÇÃO ÓSSEA EM RELAÇÕES PERCENTUAIS.....	38
TABELA 5	TAXA PERCENTUAL DE REPARO DA ALTURA DA MAXILA.....	39
TABELA 6	DENSIDADE DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO.....	40
TABELA 7	MÉDIA DA DENSIDADE DO OSSO FORMADO.....	41

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	Representação gráfica das curvas das taxas percentuais de formação óssea nos Grupos Enxerto Ósseo, BMP e Periosteoplastia nos tempos de aferição de 3, 6 e 12 meses.	38
GRÁFICO 2	Representação gráfica das curvas das taxas percentuais de reparo da altura da maxila nos Grupos Enxerto Ósseo e BMP nos tempos de aferição de 3, 6 e 12 meses.....	39
GRÁFICO 3	Representação gráfica das curvas das médias de Densidade de Osso Formado nos Grupos Enxerto Ósseo e BMP nos tempos de aferição de 3, 6 e 12 meses.....	41

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	3
1. 1 OBJETIVOS	5
1.1.1 Objetivo Principal	5
1.1.2 Objetivos Secundários	5
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	6
2.1 FISSURA LÁBIO PALATINA	6
2.2 FISSURA ALVEOLAR	7
2.3 PERIOSTEOPLASTIA X ENXERTIA ÓSSEA	8
2.4 PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSSEA	10
2.4.1 Histórico	10
2.4.2 Estrutura Molecular	11
2.4.3 Vias de sinalização	11
2.4.4 BMPs na Cicatrização de Fraturas Ósseas	13
2.4.5 Opções de carreadores	14
2.4.6 Formas de apresentação da BMP Recombinante	15
2.4.7 Indicações do FDA	16
2.4.8 Uso das BMPs nos levantamentos de Seio Maxilar	17
<b>3. PACIENTES E MÉTODOS</b>	20
3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	20
3.2 ASPECTOS ÉTICOS	20
3.3 PACIENTES	21
3.4 DIVISÃO DOS GRUPOS	21
3.5 CRONOLOGIA DO ESTUDO	22
3.6 AVALIAÇÃO E PREPARO PRÉ-OPERATÓRIO	22
3.7 PROCEDIMENTO OPERATÓRIO	23
3.8 CUIDADOS E SEGUIMENTO PÓS-OPERATÓRIO	27
3.9 AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA	28
3.9.1 Técnica do Exame Tomográfico	28
3.9.2 Análise das Imagens Tomográficas	28
3.9.3 Variáveis da análise tomográfica	29
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
<b>4. RESULTADOS</b>	35
4.1 RESULTADOS EPIDEMIOLÓGICOS	35
4.2 RESULTADOS DOS DEFEITOS MAXILARES PRÉ-OPERATÓRIOS	36
4.2.1 Volume do Defeito Ósseo	36
4.2.2 Altura da Maxila Normal	36
4.3 VARIÁVEL VOLUME DE FORMAÇÃO ÓSSEA	37
4.4 VARIÁVEL TAXA DE FORMAÇÃO ÓSSEA	37
4.5 VARIÁVEL TAXA DE REPARO DA ALTURA DA MAXILA	39
4.6 VARIÁVEL DENSIDADE DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO	40
4.7 VARIÁVEL MÉDIA DA DENSIDADE DE OSSO FORMADO	40
<b>5. DISCUSSÃO</b>	42
5.1 DA AMOSTRA	42
5.2 DOS MÉTODOS	43
5.3 DOS RESULTADOS	45
5.4 DAS PERSPECTIVAS	48

<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	50
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	51
<b>APÊNDICE</b> .....	59

## 1. INTRODUÇÃO

Fissuras lábio palatinas são as deformidades congênitas mais frequentes da face, apresentando uma incidência de cerca de um caso para cada 1000 nascidos vivos no Brasil (MODOLIN, KAMAKURA e CERQUEIRA, 1996; HERRERA *et al.*, 1995). Seu tratamento envolve uma abordagem multidisciplinar, seguimento a longo prazo e inclui várias etapas cirúrgicas, dentre elas, o reparo da fissura alveolar óssea e o fechamento da fístula oronasal associada.

Habitualmente o reparo alveolar é realizado na fase de dentição mista e antes da erupção do canino permanente, ou seja, numa idade média entre sete e 12 anos de idade. Os objetivos principais são a estabilização da arcada dentária superior, suporte ósseo à erupção dentária adjacente na área da fissura, fechamento da fístula oronasal e mínima interferência no crescimento maxilar (ENEMARK, SIDET-PEDERSEN e BUNDGAARD, 1987; ROSS, 1987; SEMB, 1988).

A periosteoplastia, descrita por Skoog (1965) para o reparo alveolar, é uma técnica que consiste no uso dos retalhos mucoperiosteais que recobrem o defeito ósseo da fissura os quais permeiam a fístula oronasal anterior. Com a elevação e síntese desses retalhos, refaz-se o soalho nasal e forro oral, além da face vestibular e palatina da arcada, fechando a comunicação oronasal. Assim, induz-se a formação óssea pelo periósteo subjacente, preenchendo o defeito com osso neoformado com menor alteração no crescimento maxilar. Entretanto, o processo de formação óssea tende ser insuficiente e mais lento nos pacientes com idade superior a sete anos. (HELLQUIST e SKOOG, 1976; HELLQUIST; 1982; HELLQUIST, SVÄRDSTRÖM e POTÉN, 1983).

Desde 1972, quando Boyne e Sands (1972) e Boyne (1974) primeiramente publicaram sua experiência no reparo da descontinuidade alveolar utilizando osso autógeno de crista ilíaca, a utilização desta técnica tornou-se o procedimento padrão, devido aos bons resultados obtidos (até 90%) (ABYHOLM, BERGLAND e SEMB, 1981). No entanto, a morbidade na área doadora como dor intensa, lesão nervosa do nervo cutâneo femoral lateral, sangramento e infecção pode chegar a níveis significantes de 8% (KORTEBEIN, NELSON e SADOVE, 1991).

Na tentativa de minimizar os problemas pós-operatórios relacionados à área doadora de enxertia óssea, métodos alternativos de substituição óssea têm sido

desenvolvidos. Matriz óssea desmineralizada, hidroxiapatita, metilmetacrilato e osso de banco são os materiais mais utilizados, entretanto, as desvantagens relacionadas à biocompatibilidade, resistência mecânica e infecção tornam seu uso desfavorável (CHO e GOSAIN, 2004). Em 1965, Urist descreveu a formação óssea através de matriz orgânica em músculo animal, sendo o precursor do uso das proteínas morfogenéticas ósseas para a indução óssea.

As proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) são um grupo de proteínas que fazem parte da superfamília dos fatores de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ), que inclui pelo menos 15 fatores de crescimento e diferenciação. Essas proteínas estão envolvidas no desenvolvimento embriológico e formação do esqueleto (SCHLIEPHAKE *et al.*, 2002). Sua forma recombinante (rhBMP-2) tem sido utilizada para indução óssea em humanos no tratamento de fraturas de ossos longos e para artrodese de coluna vertebral (EINHORN, 2003; SCHLIEPHAKE *et al.*, 2002). Estudos clínicos em cirurgia craniofacial incluem a reconstrução óssea no seio maxilar para colocação de implantes dentários. Estudos realizados por Boyne (1996 e 1998) demonstraram a habilidade do rhBMP-2 em formar osso membranoso, incluindo a reconstrução de defeitos palatinos cirurgicamente criados em primatas. Chin e Carstens (2005a, 2005b) demonstraram que o rhBMP-2 é efetivo no estabelecimento de união óssea através de defeitos de descontinuidade encontrados em fissuras faciais maiores e fissuras lábio palatinas. Alonso *et al.* (2010a) descreveram o primeiro estudo clínico, comparando o uso do rhBMP-2 e enxerto ósseo para a reconstrução da maxila em pacientes fissurados em idade precoce.

O objetivo do presente estudo é avaliar os diferentes métodos de reparação da maxila em pacientes com fissura lábio palatina, comparando suas variáveis no processo de formação óssea no defeito alvéolo-maxilar.

## 1. 1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Principal

Avaliar a formação óssea, comparando os métodos de periosteoplastia, enxerto ósseo de crista ilíaca e uso do rhBMP-2 na reconstrução alvéolo-maxilar de pacientes com fissura lábio palatina.

### 1.1.2 Objetivos Secundários

Avaliar a densidade do osso formado como parâmetro de qualidade óssea, comparando os métodos de periosteoplastia, enxerto ósseo de crista ilíaca e uso do rhBMP-2 na reconstrução alvéolo-maxilar de pacientes com fissura lábio palatina.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 FISSURA LÁBIO PALATINA

A fissura lábio palatina é a deformidade congênita mais comum da face. Sua alta incidência com cerca de 1:1000 nascidos vivos, o grande prejuízo estético e funcional que causa aos pacientes acometidos e sua complexidade de tratamento transformam essa temática num desafio de grande relevância científica no intuito de aprimorar as abordagens e os resultados (MODOLIN, KAMAKURA e CERQUEIRA, 1996; HERRERA *et al.*, 1995).

Embriologicamente, ao redor da sexta semana de vida intrauterina, ocorre falha no processo de fusão dos processos faciais, em especial entre os processos nasomedial e maxilar, que gerarão um conjunto bastante diversificado de deformidades do lábio superior e do palato. As causas são multifatoriais envolvendo alterações materno-fetais (alterações anatômicas da cavidade uterina, pressão do líquido amniótico, diabetes e hipotireoidismo), estresse, infecções, fatores nutricionais (desnutrição e deficiência de ácido fólico), uso de medicamentos (anticonvulsivantes com atividade antiácida fólica – fenitoína, ácido acetil salicílico, corticosteróides, vitamina A, antiblásticos), irradiações e condições genéticas como na Síndrome de van der Woude (MODOLIN, KAMAKURA e CERQUEIRA, 1996; HERRERA *et al.*, 1995).

Várias classificações já foram propostas para agrupar as deformidades de lábio e palato. No Brasil, a mais aceita e utilizada nos centros de referência é a classificação de Spina (1973). Essa classificação adota o forame incisivo anterior como referência anatômica para a diferenciação das fissuras que se dividem em: Fissuras Pré-Forame – acometem as estruturas anteriores ao forame incisivo anterior, ou seja, lábio e alvéolo dentário; Fissuras Pós-Forame – acometem as estruturas posteriores ao forame incisivo anterior, ou seja, palato duro e mole; Fissuras Transforame – acometem desde o lábio até palato mole; e as Fissuras Raras de Face – podem acometer várias estruturas da face e do crânio e são estudadas separadamente. Em todos os grupos o acometimento pode ser uni ou

bilateral e a fissura pode ser completa ou incompleta das estruturas anatômicas envolvidas.

O tratamento dessas deformidades consiste na reconstrução anatômica com intuito de reparar as alterações funcionais e estéticas causadas pela fissura. Entretanto, em se tratando de um processo dinâmico dentro do desenvolvimento das estruturas da face e suas respectivas funções, como a fala e a mastigação, vários protocolos de tratamento vêm sendo estudados com intuito de se obter melhores resultados, sem interferir no crescimento facial que termina apenas no final da adolescência. Portanto, dependendo da gravidade da deformidade lábio palatina, várias etapas cirúrgicas são programadas, respeitando o processo de desenvolvimento facial.

Existem vários protocolos para o tratamento de fissurados mundialmente, sendo que sua maioria segue uma cronologia semelhante (ALONSO *et al.*, 2010b). Segue abaixo o Quadro 1 que resume o protocolo temporal de tratamento adotado na maioria dos centros do Brasil.

<b>Intervenção Cirúrgica</b>	<b>3 a 6 meses</b>	<b>12 a 18 meses</b>	<b>4 anos</b>	<b>7 a 11 anos</b>	<b>16 a 18 anos</b>
Queiloplastia / Rinoplastia primária	X				
Palatoplastia		X			
Queiloplastia definitiva *			X		
Enxertia Óssea				X	
Cirurgia Ortognática					X
Rinoplastia Definitiva					X

#### QUADRO 1 - CRONOLOGIA DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS NO PACIENTE COM FISSURA LÁBIO PALATINA

FONTE – O autor (2011)

NOTA - \* Para os casos de pacientes com fissuras bilaterais que fizeram apenas adesão labial de 3 a 6 meses de idade pela técnica de Spina.

## 2.2 FISSURA ALVEOLAR

O comprometimento da região alveolar da maxila em pacientes com fissura lábio palatina pode ter uma extensão variável, desde uma pequena descontinuidade

óssea da reborda alveolar à completa clivagem, estendendo-se até a fossa piriforme. Essa falta de fusão óssea leva ao mau posicionamento das inserções musculares, distorcendo toda a anatomia labial e nasal. Ocorre alteração da erupção dos dentes adjacentes, principalmente do canino, devido à falta de arcabouço ósseo para sua estabilidade.

A falta de consenso em relação à cronologia e à metodologia para o tratamento da fissura alveolar permite que inúmeras técnicas, áreas doadoras, e novos procedimentos sejam adotados pelos centros especializados para se obter um resultado estético-funcional ideal, além de um crescimento facial adequado. A *periosteoplastia primária* no mesmo ato da queiloplastia (três a seis meses de idade) foi defendida especialmente por Hellquist e Skoog (1976) que acreditaram não influenciar no crescimento da maxila ou em suas distorções, ocorrendo formação óssea satisfatória no defeito, menor tendência de colapso da maxila, e a migração dos dentes decíduos através do osso formado. Na *periosteoplastia secundária* há uma imprevisibilidade na formação óssea, especialmente quando realizada após sete anos de idade (HELLQUIST e SKOOG, 1976; HELLQUIST; 1982; HELLQUIST, SVÄRDSTRÖM e POTÉN, 1983). Em relação aos tecidos autógenos, a *enxertia óssea primária* realizada junto à queiloplastia (três a seis meses de idade) demonstrou grandes alterações do crescimento facial. A *enxertia óssea secundária*, realizada na fase de dentição mista, antes da erupção do canino definitivo (entre sete e 12 anos de idade) é atualmente o método padrão de tratamento da fissura alveolar (BOYNE e SANDS, 1972; BOYNE, 1976; ABYHOLM, BERGLAND e SEMB, 1981).

### 2.3 PERIOSTEOPLASTIA X ENXERTIA ÓSSEA

Os dois principais tratamentos para a fenda óssea maxilar descritos na literatura são a periosteoplastia e o enxerto ósseo autógeno. Há vários estudos que abordam essas duas técnicas, comparando seus resultados com relação à formação óssea, estabilização da maxila, erupção dentária e, especialmente, crescimento facial.

O enxerto ósseo descrito inicialmente por Boyne e Sands (1972) é, atualmente, o procedimento padrão-ouro para o preenchimento da falha óssea, sendo realizado entre os sete e 12 anos de idade, antes da erupção do canino, para sua estabilidade. A formação óssea é previsível com osso trabecular de boa qualidade. Dentre as áreas doadoras, pode-se citar: a mandíbula em sua porção sinfisária e nos ramos cuja quantidade de osso disponível nem sempre é suficiente; a calota craniana nas regiões parietais, exigindo acesso e técnica cirúrgica mais elaborada; as costelas e a crista tibial que são pouco utilizadas; e a crista ilíaca, fonte mais utilizada para retirada de osso esponjoso em quantidade e qualidade satisfatórias. Entretanto, deve-se levar em consideração a morbidade da retirada de osso da crista ilíaca que compreende dor pós-operatória; limitação de esforços durante o período de recuperação, retirando a criança de suas atividades físicas por até dois meses; presença de cicatriz e deformidade óssea no local; e o potencial risco de lesão do nervo cutâneo femoral lateral que passa imediatamente abaixo da espinha ilíaca ântero-superior cuja lesão pode causar disestesias na região lateral da coxa (BOYNE e SANDS, 1972; ABYHOLM, BERGLAND e SEMB, 1981; KORTEBEIN, NELSON e SADOVE, 1991).

A formação óssea a partir do perióstio descolado foi foco de grande discussão, pois havia dúvidas sobre o potencial osteogênico da maxila e seu perióstio devido resultados confrontantes na literatura e a falta de estudos controlados. Dessa forma, os estudos experimentais de Engdahl (1972) e de Hellquist (1972) ambos utilizando defeitos confeccionados na maxila de coelhos, confirmaram, através de análise histológica, a capacidade osteogênica dos ossos que compõem o esqueleto craniofacial. Somando esses achados benéficos aos maus resultados obtidos pela enxertia óssea primária (que evoluíram com grande déficit de crescimento maxilar na década de 60), a periosteoplastia passou a ser um procedimento amplamente utilizado e defendido por Helquist e Skoog (1976) especialmente nas idades inferiores aos sete anos (SKOOG, 1965).

Millard e Lathan (1990) fizeram modificações na técnica de periosteoplastia descrita por Skoog incorporando a ortopedia pré-operatória com manipulação de ambos os segmentos maxilares no intuito de diminuir a falha óssea alveolar (MILLARD *et al.*, 1999).

Nos últimos anos muito se tem discutido a respeito da periosteoplastia, especialmente, comparando-a ao enxerto ósseo secundário. Não há consenso na

literatura quanto à efetividade da periosteoplastia, considerando a quantidade e qualidade de osso formado além de resultados no que se refere ao crescimento facial. Na Europa, Meazzini *et al.* (2007, 2008, 2010) publicaram três artigos comparando a periosteoplastia realizada juntamente com o fechamento do palato duro entre 18 e 36 meses. Concluíram que a periosteoplastia é capaz de levar a boa ossificação, diminuindo a necessidade de enxerto ósseo secundário. Entretanto, num seguimento de 20 anos, perceberam que nesse grupo há maior indicação de cirurgia ortognática tipo Le Fort I devido déficit de crescimento da maxila. Na América do Norte, há grande divergência na literatura. Matic e Power (2008a, 2008b), do Canadá, que executaram a periosteoplastia juntamente com a cirurgia do lábio entre 3 e 6 meses de idade pela técnica de Millard e Lattan (incluindo ortopedia pré-operatória), concluíram que houve formação óssea insuficiente (sucesso de apenas 41%), maior persistência de fístulas oronasais e deficiência no crescimento maxilar tanto em altura quanto no sentido ântero-posterior. Os estudos de Pfeifer *et al.* (2002), Santiago *et al.* (1998), Sato *et al.* (2008), todos vinculados à Universidade de Nova Iorque e coordenados pelo cirurgião sênior Court Cutting, defendem a periosteoplastia realizada juntamente com a cirurgia do lábio entre três e seis meses de idade, havendo uma taxa de sucesso entre 60 e 73% do procedimento sem a necessidade de enxertia óssea, além de menores custos. Em artigos de discussão, Matic (2008) e Cutting e Grayson (2008) criticaram os estudos de seus oponentes cujas considerações relacionadas à técnica utilizada, experiência do cirurgião, viés de aferição e amostra, ortopedia pré-operatória, entre outros aspectos, mantiveram ainda muitas dúvidas com relação à efetividade de uma ou outra técnica.

## 2.4 PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSSEA

### 2.4.1 Histórico

Em 1965, Dr. Marshall Urist publicou um artigo descrevendo seu achado de um grupo de novas proteínas com a capacidade de indução na formação de osso. Trabalhando com ratos, o mesmo documentou com sucesso a produção de osso

ectópico no subcutâneo e músculo de ratos seis semanas após a inserção de extratos isolados de osso bovino desmineralizado. Poucos anos depois foi identificada a proteína responsável por esse fenômeno que Urist denominou de “proteína morfogenética óssea”, descrevendo sua capacidade de formação óssea em células vizinhas (URIST e STRATES, 1971). Estudos subsequentes conseguiram o isolamento de uma forma purificada desses subprodutos, confirmando sua capacidade osteoindutora (URIST *et al.*, 1984). Em 1980, após o sequenciamento dos genes transcritores da BMP, pesquisas em Boston produziram com sucesso os primeiros clones DNAC, dando base à produção futura dos produtos da BMP recombinante (EINHORN, 2003; WOZNEY *et al.*, 1988). Hoje, mais de 20 BMPs têm sido clonadas e isoladas. Sua nomenclatura foi determinada de acordo com sua ordem temporal de descoberta, com a exceção do BMP1 (uma pró-colágeno metaloproteinase) que exibe alguns graus de osteoindução com o BMP2, BMP4 e BMP7 (também conhecida como OP-1, o maior osteoindutor) (CHENG *et al.*, 2003; SCHLIEPHAKE *et al.*, 2002).

#### 2.4.2 Estrutura Molecular

As BMPs são membros da superfamília dos Fatores de Crescimento Transformadores Beta (TGF- $\beta$ ). Elas podem existir como pares homodiméricos ou heterodiméricos, sendo que há evidências que sua forma homodimérica é a responsável pela atividade das BMPs *in vivo*. As duas cadeias dos dímeros estão unidas por uma ligação cistina-dissulfeto, o que é crucial para a sinalização. Têm aproximadamente 30 kD de tamanho e tipicamente diferem uma da outra pela cadeia lateral menor de substituições (SCHLIEPHAKE *et al.*, 2002).

#### 2.4.3 Vias de sinalização

A sinalização das BMPs é mediada através de receptores de células de superfície que são similares àqueles que reconhecem o TGF- $\beta$ . Os receptores

agrupados em duas categorias (tipo-1 ou tipo-2) trabalham aos pares *in vivo*. Um complexo ativo receptor-ligante inclui uma BMP a um par de receptor tipo-1 ou tipo-2. O receptor tipo-1 ativado (treonina proteína quinase fosforilada) estimula o receptor tipo-2. O receptor tipo-2 ativado (serina proteína quinase) pode então fosforilar e ativar as moléculas sinalizadoras intracelulares. O sinal intracelular das BMPs é mediado por vários caminhos, parecendo o mais significativo, em termos de osteoindução, o SMADS que também parece ser ativado pelo TGF- $\beta$  (BESSA, CASAL e REIS, 2008b; CANALIS, ECONOMIDES e GAZZERRO, 2003). Oito SMADS foram identificados e podem ser divididos em três grupos: receptor SMADS (SMADS-R), inibidor SMADS (SMADS-I) e co-receptor SMADS. Os SMADS 1,5 e 8 são SMADS-R que respondem aos sinais inicializados pela BMP e, uma vez ativados, eles são translocados para o núcleo celular onde vão participar da ativação gênica. Os SMADS 6 e 7 são inibidores que servem para inibir o sinal das BMPs. O SMADS 4 é um co-receptor que, em conjunto com os SMADS-R, ajuda a ativar os genes responsivos às BMPs (AZARI *et al.*, 2002). Esse último também participa nas vias de sinalização do TGF- $\beta$ .

A indução gênica pela BMP tem ampla extensão de efeitos. Agindo como um morfogen, a BMP tem função bem documentada no desenvolvimento do gérmen dos membros durante o desenvolvimento embrionário (ROBERT, 2007). Além disso, tem mostrado importante papel no desenvolvimento dos olhos, rins e cristalino. Apesar de ser clara a habilidade em direcionar o desenvolvimento de diferentes tipos celulares (incluindo cartilagem e osso), é relativamente pouco conhecido em que nível gênico age uma BMP induzida pelo sinal SMADS quando ela alcança o núcleo. Um gene que tem sido alvo da BMP é o RUNX-2 (LEE, HONG e BAE, 2002; PHIMPHILAI *et al.*, 2006). Este é um fator de transcrição que induz genes específicos de expressão do osteoblasto e tem sido considerado essencial para a osteogênese local. Ainda que as vias exatas de sinalização estejam sendo elucidadas, um aumento na expressão do RUNX-2 é claramente visto em resposta ao sinal induzido pelo BMP/SMADS. Também células que expressam o RUNX-2 são mais sensíveis que aquelas que não o expressam (LEE, HONG e BAE, 2002; PHIMPHILAI *et al.*, 2006). Trabalhos recentes de Javed *et al.* (2008) estabeleceram interação física no nível subnuclear entre RUNX-2 e BMP-2 induzidos pelo SMADS como a chave na transdução completa do sinal osteogênico. Embora a ativação do RUNX-2 possa contribuir em parte para a capacidade osteoindutora da BMP, de um

modo dinâmico na formação de osso, é claro que esse único gene não explica todo o processo.

#### 2.4.4 BMPs na Cicatrização de Fraturas Ósseas

Dada a potente capacidade osteoindutora das BMPs, muitas pesquisas têm sido desenvolvidas para determinar sua atividade na cicatrização das fraturas ósseas. O complexo processo de cicatrização das fraturas envolve a interação entre várias citocinas e fatores de crescimento com células inflamatórias, endoteliais e osteogênicas. Os fatores PDGF, FGF, VEGF, IGF-1, TGF- $\beta$  e as BMPs têm se mostrado como participantes nesse processo, dando suporte no desenvolvimento ósseo no local da fratura (AZARI *et al.*, 2002; SCHLIEPHAKE *et al.*, 2002). A função das BMPs nesse processo foi inicialmente notada em dados de estudos animais usando técnicas imunohistoquímicas para demonstrar sua expressão de cicatrização no foco da fratura (BOSTROM *et al.*, 1995; SAKOU, 1998). Trabalhando com um modelo de cicatrização óssea em ratos, Bostrom *et al.*(1995) demonstraram que o processo de cicatrização óssea em fraturas aumentava dramaticamente na presença de expressão da BMP, especialmente em células mesenquimais primitivas e condrócitos. Ao mesmo tempo, observou-se um decréscimo na expressão da BMP e na população de células primitivas quando havia presença de componentes cartilaginosos do calo ósseo maduro. A expressão da BMP retorna a níveis altos quando células osteoblásticas povoam o foco de fratura e iniciam a deposição de osso na matriz condróide. Por fim, há novamente um intenso decréscimo na expressão do BMP quando osso primitivo é substituído por osso lamelar.

Um processo similar é observado em porções de calos submetidos à ossificação intramembranosa. Inicialmente, a expressão da BMP foi alta, vários dias após a fratura, quando células periosteais e osteoblásticas exibiram intensa coloração. Alguns estudos ajudaram a definir mais especificamente a expressão temporal e espacial da BMP durante o modelo de cicatrização em fraturas (KLOEN *et al.*, 2003; SPECTOR *et al.*, 2001; YU *et al.*, 2002). Essas pesquisas têm demonstrado que, tanto em modelos de cicatrização endocondral como intramembranosa, as BMPs, seus receptores e fatores de sinalização (SMADS, por

exemplo) estão super-expressados no periósteo, na medula óssea e nas células osteogênicas três dias após a fratura. A expressão desses sinais se mantém alta até 28 dias pós-fratura quando a matriz óssea é substituída pelo calo ósseo, havendo, então, o início do remodelamento.

Mais tarde, pesquisadores conceberam o potencial de aumento da cicatrização óssea que poderia ser abreviado pela adição de BMP exógena. Isto levou a uma série de relatos de caso demonstrando o poder das BMPs na indução de formação óssea nos focos de fratura e aceleração cicatricial naquelas fraturas com calo maduro, diminuindo o tempo total de cicatrização (BAX, WOZNEY e ASHHURST, 1999; EINHORN *et al.*, 2003; EINHORN, 2003). Esses dados pré-clínicos impulsionaram os estudos primários randomizados e controlados que geraram as indicações originais do Federal Drug Administration (FDA) para as rhBMPs. Enquanto as BMPs se tornavam um substituto aceitável aos enxertos ósseos para fins específicos, ou seja, fraturas de ossos longos e artrodeses espinhais, outras pesquisas foram desenvolvidas focando o uso potencial das BMPs em fraturas ósseas do esqueleto craniofacial (EINHORN, 2003 SCHLIEPHAKE *et al.*, 2002).

#### 2.4.5 Opções de carreadores

Os carreadores têm uma função chave na ação das BMPs no local pretendido. Embora a osteoindução tenha sido demonstrada como possível pela aplicação tópica ou injeção aquosa das BMPs, essas vias de administração são geralmente inefetivas e requerem uma quantidade muito elevada de BMP para se obter sucesso, dada sua rápida dissolução e degradação do produto protéico (GROENEVELD e BURGER, 2000). Os carreadores permitem a manutenção da concentração local de BMP por tempo suficiente para que a indução óssea ocorra, diminuindo sua necessidade.

Existe uma gama de opções de carreadores de BMP empregados com sucesso na osteogênese (BESSA, CASAL e REIS, 2008a). Urist descreveu o uso de matriz óssea bovina desmineralizada nos experimentos originais com BMP e esse modelo continua sendo clinicamente viável nos estudos desenvolvidos atualmente.

Um sistema simples de classificação das opções de carreadores foi amplamente utilizado. Num nível básico, os carreadores podem ser divididos em sintéticos e não sintéticos. As opções sintéticas incluem as cerâmicas, vidros bioativados e polímeros (GROENEVELD e BURGER, 2000). As opções não sintéticas incluem matriz óssea desmineralizada e colágeno. Cada material tem suas vantagens e desvantagens no processo de crescimento ósseo. No geral, os materiais sintéticos têm a vantagem de serem osteocondutores. Define-se material osteocondutor como aquele que suporta os componentes da formação óssea dentre eles os capilares, tecido perivascular, células osteoprogenitoras, entre outras (EINHORN, 2003). O crescimento ósseo nestes casos ocorre através da substituição dessa malha por colágeno e, posteriormente, ossificação. Um dos obstáculos para os materiais sintéticos, entretanto, é a sua não substituição completa durante o processo de crescimento ósseo, resultando na persistência do material carreador. O uso de materiais não sintéticos, que geralmente tem uma absorção mais favorável em relação aos sintéticos, pode evitar esse problema. Dentre os materiais não sintéticos, em especial a matriz óssea desmineralizada, também tem a vantagem de ser um osteoindutor. Osteoindução é um processo em que células mesenquimais pluripotentes são estimuladas a se diferenciar e dividir em células osteoprogenitoras produtoras de osso. Quando o potencial de formação de osso da BMP é combinado a um carreador, uma poderosa ferramenta para reconstrução óssea é criada, sendo denominada bioimplante BMP. Tem se tornado claro que a escolha de um carreador apropriado é a chave para o sucesso de um bioimplante.

#### 2.4.6 Formas de apresentação da BMP Recombinante

Em 1988, a clonagem da BMP por pesquisadores de Boston arraigaram a possibilidade de produtos protéicos de BMP recombinante (EINHORN, 2003; WOZNEY *et al.*, 1988). Hoje, duas BMPs recombinantes, BMP-2 e BMP-7 (proteína osteogênica 1 ou OP-1) são comercialmente disponíveis para reconstrução óssea. A Stryker<sup>®</sup> produz duas BMP-7 recombinante com os nomes de OP-1 Putty e OP-1 Implant. A OP-1 Putty é a combinação de 3,5mg de BMP-7 recombinante humana (rhBMP-7) e 1g de colágeno bovino Tipo I. Essa combinação pode então ser

misturada com 230mg de carboximetilcelulose e 2,5ml de solução salina estéril para produzir uma massa. OP-1 Implant é a combinação de 3,5mg de rhBMP-7 e 1g de colágeno bovino purificado Tipo I que serve como um carreador. O produto é reconstituído com 2 a 3 ml de solução salina para formar uma pasta que pode então ser usada para o implante (STRYKER WEB SITE, 2011).

A Medtronic<sup>®</sup> produz três BMP-2 humanas recombinantes (rhBMP-2) contendo uma apresentação comercializada com o nome de Infuse Bone Graft<sup>®</sup>. Esse produto combina rhBMP-2 com esponja de colágeno bovina absorvível Tipo I que serve de carreadora, e deve ser reconstituído com solução salina estéril (INFUSE BONE GRAFT WEB SITE, 2011).

#### 2.4.7 Indicações do FDA

O FDA aprovou as indicações e contra-indicações maiores para cada rhBMP baseada na sua forma de apresentação. Inicialmente, as rhBMP-7 e rhBMP-2 estavam sendo utilizadas para o tratamento de pacientes com pseudoartrose de coluna e ossos longos. Contrariamente, havia um sub-uso das BMPs nas áreas de cirurgia crânio-maxilo-facial, onde apenas o rhBMP-2 tinha aprovação pelo FDA. Cada um desses produtos foi demonstrado como equivalentes, por vezes com capacidade osteoindutora superior em relação ao enxerto ósseo autólogo em estudos randomizados e controlados. Além disso, existem numerosos dados de estudos animais e relatos de casos publicados em humanos que suportam o uso do rhBMP para reconstrução do esqueleto crânio-maxilo-facial.

Dada sua combinação única de qualidades de osteoindução, osteocondução e osteogênese somada à sua longa história de resultados previsíveis, o enxerto ósseo autólogo continua sendo o padrão ouro no tratamento das falhas ósseas do esqueleto craniofacial. Entretanto, se a tecnologia recombinante puder produzir resultados iguais, evitando os desafios técnicos e as conhecidas morbidades do enxerto autólogo, a questão agora é saber se haverá barreiras para que a rhBMP se transforme no procedimento de escolha em relação à enxertia óssea.

#### 2.4.8. Uso das BMPs nos levantamentos de Seio Maxilar

Atualmente a área onde há o maior número de dados clínicos sobre o uso das BMPs é na reconstrução da maxila. Essa deficiência é mais frequentemente reparada através do levantamento do seio maxilar, procedimento no qual a parede anterior do seio maxilar é aberta, realizando o descolamento inferior da mucosa sinusal, o que permite a colocação de enxertia óssea autóloga no soalho do seio maxilar. A meta desse procedimento é aumentar a espessura da maxila acima da arcada alveolar para a colocação de implantes dentários. Um dos primeiros relatos sobre a possibilidade do uso de BMP nesses casos foi publicado por Boyne *et al.* (1997). Nesse estudo, 12 pacientes foram submetidos ao levantamento do seio maxilar com a dose de apresentação total de implante rhBMP-2 de 1,77 a 3,4mg (média de 2,89 mg) por paciente (BOYNE *et al.*, 1997; BLOCK, 2006). O crescimento ósseo foi significativo e documentado através de tomografia computadorizada. A média total de ganho de altura no soalho do seio maxilar foi de 8,51 mm após 16 semanas. Seis meses após, oito dos 11 pacientes tinham osso adequado para a aplicação de implantes dentários do tamanho desejado. Foram realizadas biópsias no momento da inserção dos implantes as quais demonstraram quantidade moderada a grande de osso trabecular na área submetida ao levantamento. Os efeitos adversos mais frequentes observados foram o edema facial, eritema oral, dor e coriza. Esse estudo foi logo seguido por dois relatos de caso desenvolvidos por Groeneveld (GROENEVELD *et al.*, 1999b; VAN DEN BERGH *et al.*, 2000).

Groeneveld *et al.* (1999a; 1999b) estudaram o levantamento do seio maxilar com uso de BMP e matriz óssea humana desmineralizada (MOHD) comparando com a enxertia óssea autógena. As amostras foram analisadas histologicamente e histomorfometricamente, verificando o volume de osso, densidade de osteócitos, densidade de osteoclastos e porcentagem de osteóides. Demonstraram que a enxertia óssea convencional tinha maior previsibilidade de formação óssea. Entretanto, o uso de rhBMP-7 não apresentou resultados consistentes. Houve exemplos de formação efetiva de osso a partir da BMP mas também casos falhos, com ausência de formação óssea. Numa biópsia realizada 12 meses após o implante, não havia osso em todas as amostras coletadas da área enxertada, apesar

de haver abundante quantidade de partículas carreadoras de colágeno. Foram observadas células inflamatórias entre os resquícios dos carreadores de colágeno na região enxertada.

Baseados no estudo publicado em 1997 no qual foi demonstrado osteoindução com sucesso em 11 de 12 pacientes submetidos a levantamento do seio maxilar com rhBMP-2, Boyne *et al.*(2005) elaboraram um estudo referência, utilizando duas concentrações aumentadas de rhBMP-2 versus enxerto autólogo para levantamento de seio maxilar. Nessa pesquisa randomizada, os pacientes foram tratados com rhBMP adsorvida em esponja de colágeno bovino absorvível tipo I como carreador nas concentrações de 0,75 mg/ml (18 pacientes) e 1,5mg/ml (17 pacientes) além de 13 pacientes submetidos ao enxerto ósseo. A média de volume de rhBMP-2 por esponja implantada por seio foi de 11,9 ml e 13,8 ml nos grupos 0,75 e 1,5mg/ml, respectivamente. Isto resultou numa dose média total de rhBMP-2 implantado por seio de 8,9 mg por paciente no grupo 0,75mg/ml e 20,8 mg por paciente no grupo 1,5mg/ml. Os pacientes que foram submetidos a enxerto ósseo receberam enxerto ora autólogo (retirado da crista ilíaca, platô tibial, mento ou mandíbula) ora uma combinação de enxerto autólogo e aloenxerto. A média total de volume de osso enxertado foi de 6,9ml. A osteoindução foi analisada por tomografia computadorizada, medindo a altura da arcada alveolar, largura e densidade. Foram obtidas medidas após quatro a seis meses de levantamento do seio maxilar comparando-as àquelas do pré-operatório. Observou-se uma média de aumento da altura alveolar similar entre todos os grupos de tratamento, com níveis de 5,0 a 6,2mm. Foi obtida análise histológica através de biópsias da área enxertada no momento do implante dentário bem como coleta de amostras sanguíneas no pré-operatório, 1 e 4 meses de pós-operatório para a análise de desenvolvimento de anticorpos anti-rhBMP-2, anticolágeno bovino tipo-I e anticolágeno humano. A média de aumento da altura da arcada alveolar foi semelhante entre os grupos: 11,3mm (grupo enxerto autólogo), 9,5mm (grupo 0,75mg/ml) e 10,2mm (grupo 1,5mg/ml) enquanto que na medida de largura, houve diferença estatística entre os grupos: 4,7mm, 2mm e 2mm, respectivamente. No quarto mês de pós-operatório a densidade do neo-osso foi estatisticamente diferente entre os grupos: 350 mg/ml, 84 mg/ml e 134 mg/ml, respectivamente, com maior densidade óssea no grupo enxerto autólogo. As biópsias confirmaram formação óssea nos três grupos. Formou-se uma quantidade moderada a alta de osso trabecular, baixa a moderada quantidade de

osso tipo imaturo e quantidade alta a moderada de osso do tipo lamelar. A análise imunológica revelou que nenhum paciente tinha anticorpos anti-rhBMP-2 antes da cirurgia, havendo resposta transitória em 4% após o procedimento. Quatro por cento tinham anticorpos anti-colágeno bovino tipo I antes da cirurgia e 19% (nove pacientes) tinham resposta imune no pós-operatório ao mesmo estímulo. Essa resposta foi considerada transitória em seis de nove pacientes, enquanto três pacientes continuaram a ter títulos de anticorpos positivos no seguimento. Nenhum dos pacientes que tinham títulos de anticorpo positivo anticolágeno bovino tipo I desenvolveram níveis detectáveis de anticorpos anticolágeno humano tipo I. Nenhuma manifestação de resposta imune ou neutralização da atividade biológica do rhBMP-2 pode ser demonstrada. Analisados conjuntamente, esses resultados mostram, convincentemente, que ambas concentrações de rhBMP induzem com sucesso a formação de osso com qualidade similar àquelas obtidas com o enxerto autólogo, embora os pacientes tratados com o rhBMP na concentração maior tiveram indução óssea mais rápida.

Num pequeno estudo publicado em 2006, Serra e Silva, de Albergaria-Barbosa e Mazzone avaliaram o uso de uma mistura de matriz óssea orgânica bovina (BOM) e BMP bovina versus enxerto autólogo para levantamento de seio maxilar. Nesse estudo, dez pacientes foram submetidos a levantamento de seio maxilar bilateral com a composição BMP bovina + BOM (proporção de 5:1) sendo usada no lado esquerdo e enxerto autólogo no lado direito o qual foi retirado do ramo mandibular. Foi feita avaliação com radiografia panorâmica de mandíbula e avaliação clínica no momento do implante dentário, que variou entre seis e 11 meses. No seguimento, observou-se do lado direito (enxerto autólogo) boa formação de osso radiopaco. No lado esquerdo (BMP bovina + BOM), as radiografias demonstraram imagens radioluscentes com formação de densidade óssea menor que o normal. Clinicamente, em todas as áreas de enxerto autólogo foi encontrado osso compacto. Isso só ocorreu em 70% do outro grupo BMP bovina + BOM, sendo que, dois dos 10 pacientes desse grupo tiveram formação óssea deficiente, não sendo possível o implante dentário.

### **3. PACIENTES E MÉTODOS**

#### **3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS**

O presente estudo faz parte da linha de pesquisa em cicatrização de órgãos e tecidos do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

A normatização seguiu as recomendações do Sistema de Bibliotecas (SIBI) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) estabelecidas nas Normas para Apresentação de Documentos Científicos (2007a; 2007b).

#### **3.2 ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto de pesquisa desse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná em 02/07/08 sob o número 2008023031 registrado no Guia de Fontes em pesquisa na Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UFPR. O mesmo atendeu aos aspectos éticos das Resoluções do Conselho Nacional de Saúde 196/96 além das Diretrizes e Normas Regulamentares de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido consta no Apêndice.

Não houve conflito de interesses.

Este trabalho foi parte de uma pesquisa multicêntrica, envolvendo a Unidade de Cirurgia Craniofacial do Serviço de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) e a Faculdade de Odontologia da USP-Bauru.

### 3.3 PACIENTES

Foram selecionados aleatoriamente 18 pacientes do Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Lábio Palatino – CAIF, que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- a.) Pacientes que realizaram todo o tratamento no CAIF desde o nascimento;
- b.) Pacientes com Fissura Unilateral Transforame ou Pré-forame com falha óssea alvéolo-maxilar;
- c.) Pacientes que já realizaram a queiloplastia e palatoplastia previamente;
- d.) Pacientes com idade entre oito e 15 anos de idade;
- e.) Pacientes cujos pais ou responsáveis legais que, compreendendo os riscos e benefícios da pesquisa esclarecidos pelo autor, leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### 3.4 DIVISÃO DOS GRUPOS

Os 18 pacientes do estudo foram divididos aleatoriamente em três grupos de seis pacientes:

- **Grupo Periosteoplastia** - Pacientes que foram submetidos à reconstrução alvéolo-maxilar com a periosteoplastia. (Grupo Controle Negativo);
- **Grupo Enxerto Ósseo** - Pacientes que foram submetidos à reconstrução alvéolo-maxilar com enxerto ósseo autógeno de osso medular retirado de crista ilíaca. (Grupo Controle Positivo);
- **Grupo BMP** - Pacientes que foram submetidos à reconstrução alvéolo-maxilar com uso de Proteína Morfogenética Óssea recombinante humana 2 (rhBMP-2). (Grupo Estudo).

### 3.5 CRONOLOGIA DO ESTUDO

O estudo foi efetuado em cinco etapas, conforme discriminação abaixo:

- **Tomografia Pré-operatória:** dias antes da cirurgia, os pacientes de cada grupo foram submetidos à tomografia computadorizada de face para avaliação primária do defeito ósseo alvéolo-maxilar;
- **Procedimento Operatório:** Dia do tratamento cirúrgico determinado para cada grupo. Convencionado como dia zero para as etapas seguintes;
- **Tomografia de três meses:** Realizada aproximadamente 90 dias após o dia do procedimento cirúrgico;
- **Tomografia de seis meses:** Realizada aproximadamente 180 dias após o dia do procedimento cirúrgico;
- **Tomografia de um ano:** Realizada aproximadamente 365 dias após o dia do procedimento cirúrgico.

### 3.6 AVALIAÇÃO E PREPARO PRÉ-OPERATÓRIO

No pré-operatório foram obtidos os dados da documentação ortodôntica dos pacientes que incluiu: registro fotográfico, telerradiografias de perfil, radiografia panorâmica das arcadas dentárias, radiografia oclusal e periapical do defeito alvéolo-maxilar.

Em avaliação conjunta com a equipe de ortodontia do CAIF, os pacientes foram examinados para o planejamento do preparo ortodôntico maxilar pré-operatório. Identificaram-se os pacientes com diminuição do diâmetro transversal da maxila para expansão maxilar rápida objetivando uma correta relação transversal maxilomandibular. Foram extraídos dentes decíduos, conóides ou extranumerários que se localizavam dentro do defeito alvéolo maxilar com pelo menos oito semanas de antecedência à operação. Nos pacientes que necessitaram de expansão maxilar, os aparelhos expansores (Haas ou Hirax) foram retirados na semana anterior à operação.

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação laboratorial pré-operatória com exames de sangue de rotina (hemograma e coagulograma) além de consulta com pediatra para avaliação clínica geral.

### 3.7 PROCEDIMENTO OPERATÓRIO

As operações foram realizadas sob anestesia geral e infiltração anestésica local com solução contendo soro fisiológico, Bupivacaína e Adrenalina na diluição de 1:120.000.

O procedimento cirúrgico efetuado foi semelhante nos três grupos, através da técnica descrita por Boyne (1974), sendo realizadas pelo mesmo cirurgião. A diferença entre os grupos se deu apenas no material inserido no defeito alveolar. No Grupo Enxerto Ósseo, procedeu-se interveção sincrônica na crista ilíaca com outra equipe cirúrgica para a retirada de enxerto ósseo autólogo medular, etapa não necessária nos outros grupos.

A técnica cirúrgica empregada consistiu em confeccionar uma loja de tecidos de tal forma a revestir totalmente o enxerto utilizado, evitando sua exposição na cavidade oral. Após a incisão nas margens da fissura alveolar, foram elevados os retalhos mucoperiosteais na superfície anterior do alvéolo, face vestibular da mucosa gângivo-labial. A incisão lateral estendeu-se para o vestíbulo na projeção superior dos molares permanentes, fazendo-se aí o ponto de rotação do retalho, com uma incisão paralela à raiz dos dentes. Fez-se a exposição da maxila na região anterior junto à abertura piriforme. As bordas da fissura foram então elevadas, separando-se os retalhos do alvéolo lateralmente e do septo medialmente (Figura 1A e 1B).

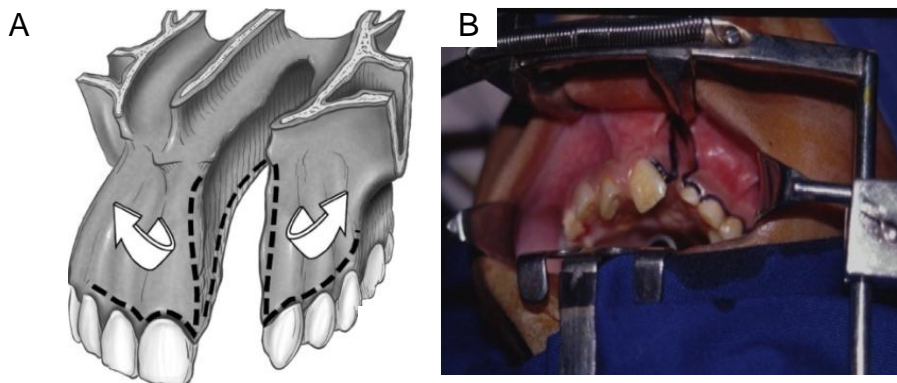


FIGURA 1A e 1B – A figura A exibe desenho esquemático da falha óssea maxilar e a marcação pré-operatória. A figura B demonstra a marcação no paciente  
 FONTE FIGURA 1A: CRAVEN *et al.* (2007)

Estes retalhos foram então divididos de cada lado próximo ao palato duro formando dois retalhos acima, para fechamento do assoalho nasal; e dois retalhos abaixo, para fechamento da mucosa palatina. Formaram-se desta maneira um espaço cercado por osso alveolar de cada lado, com retalhos acima e abaixo separando a cavidade nasal da oral (Figura 2).

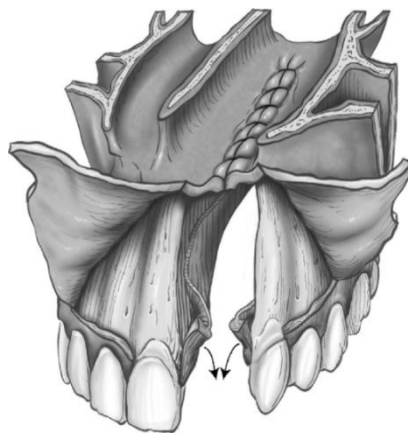


FIGURA 2 - Representação esquemática da elevação dos retalhos mucoperiosteais.  
 FONTE : CRAVEN *et al.* (2007)

No Grupo Enxerto Ósseo procedeu-se a retirada de enxerto autólogo medular. O paciente foi posicionado em decúbito dorsal com coxim na região glútea para evidenciar a espinha e crista ilíaca ântero-superior. A marcação foi feita na linha da crista ilíaca evitando-se incisão logo abaixo da espinha ilíaca ântero-superior por onde passa o nervo cutâneo lateral da coxa. Com bisturi elétrico, incisou-se o plano subcutâneo, fáscia, músculo e periósteo que recobria a crista ilíaca. Descolou-se o periósteo da face interna da crista obtendo-se acesso a sua

superfície cortical. Com osteótomos, confeccionou-se janela no osso cortical expondo osso medular o qual foi coletado com curetas e acondicionado em cuba estéril com solução salina (Figura 3 A e 3B). Após o término da retirada de quantidade suficiente de enxerto, foi realizada hemostasia com cera óssea e reposicionada a janela de osso cortical previamente confeccionada. Efetuou-se síntese dos planos fascial com sutura contínua de fio de poliglactina 3.0; subcutâneo e derme profunda com sutura separada de poliglactina 3.0; e pele superficial com sutura contínua intradérmica de nylon 3.0.

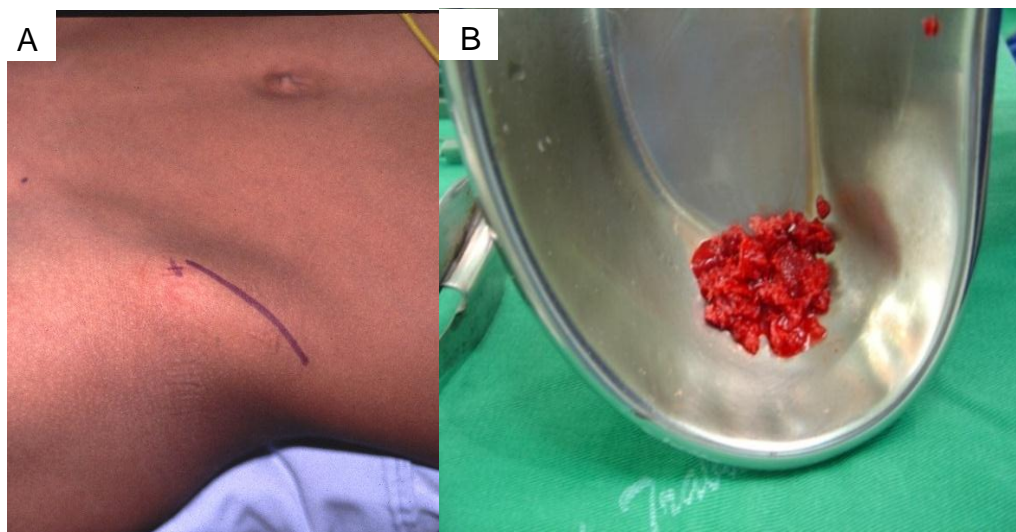


FIGURA 3A e 3B – A figura A mostra a marcação do local onde é feita a incisão na crista ilíaca para a retirada do enxerto ósseo. A figura B ilustra o osso medular coletado pronto para enxertia.

No grupo de estudo da rhBMP-2 foi utilizado o kit Infuse<sup>®</sup> da empresa Medtronic<sup>®</sup> que continha: água destilada estéril, quatro esponjas de colágeno de 1 x 2 polegadas, seringas de 5ml, agulhas para aspiração e dois frascos com rhBMP-2 em pó. O preparo foi procedido em conformidade com as orientações do fabricante como descrito na sequência abaixo:

- Em mesa não estéril inseriu-se 3,2 ml de água destilada no frasco de rhBMP-2 para reconstituir;
- Misturou-se em movimentos circulares a solução até deixá-la homogênea, sem agitar;
- Em mesa estéril e com seringa estéril aspirou-se os 3,2ml da solução reconstituída;

- Distribuiu-se, uniformemente, 1,4ml de rhBMP-2 reconstituído em cada esponja de colágeno;
- Repetiu-se o mesmo procedimento para o preenchimento das outras duas esponjas;
- Aguardou-se, no mínimo, 15 minutos até o limite de duas horas para inserção das esponjas umidificadas na loja previamente confeccionada.

Através da abertura anterior, foi colocado o enxerto ósseo de crista ilíaca (no Grupo Enxerto Ósseo) (Figura 4A e 4B) ou o rhBMP-2 previamente preparado e condicionado nas esponjas de colágeno (Grupo BMP). No Grupo Periosteoplastia foi realizado apenas o fechamento da loja.

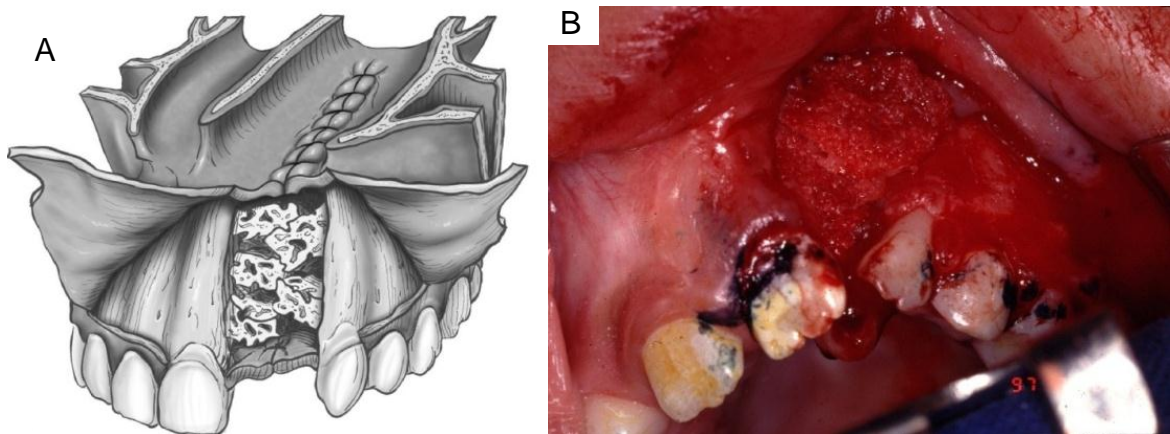


FIGURA 4A e 4B – A figura A mostra desenho com representação esquemática da loja confeccionada pelo fechamento do soalho nasal e do forro oral com o osso já posicionado. A figura B ilustra o enxerto ósseo preenchendo todo defeito ósseo maxilar.

FONTE FIGURA 4A: CRAVEN *et al.* (2007)

A síntese da face anterior foi realizada sem tensão através de incisão periosteal no retalho lateral, permitindo o avanço do mesmo medialmente (Figura 5A e 5B).

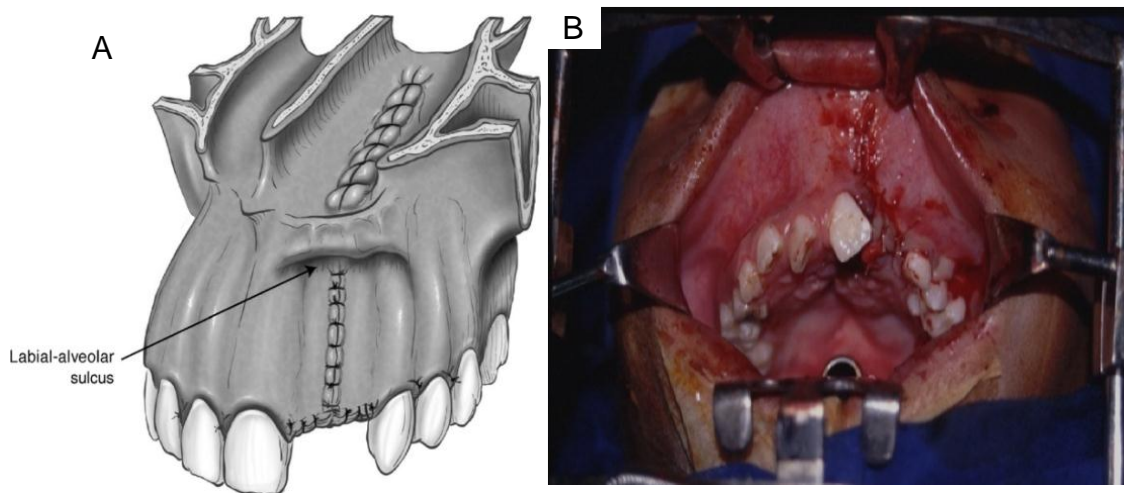


FIGURA 5A e 5B – A figura A mostra desenho esquemático com a síntese dos retalhos mucoperiosteiais recobrimdo o enxerto óssea ou a esponja de colágeno com rhBMP-2. A figura B ilustra aspecto final do fechamento.

FONTE FIGURA 5A: CRAVEN *et al.* (2007)

### 3.8 CUIDADOS E SEGUIMENTO PÓS-OPERATÓRIO

Na primeira semana de pós-operatório, os pacientes receberam dieta liquidificada fria, analgésicos e medicação sintomática. Após duas semanas, introduziu-se dieta pastosa que permaneceu por um período de quatro semanas. Foram orientados a evitar morder com os dentes incisivos por quatro semanas. A higiene oral foi encorajada após cada refeição com enxague bucal com solução de gluconato de clorhexidina 0,12%. Os pacientes que foram submetidos à retirada de enxerto ósseo de crista ilíaca tiveram as atividades físicas suspensas por dois meses.

O acompanhamento ambulatorial se deu com reavaliações com cerca de cinco, 12 e 30 dias de pós-operatório no primeiro mês. Foram avaliados os sintomas de dor e os sinais de febre, edema e eritema, além da evolução cicatricial mucosa e possível exposição do enxerto. No Grupo Enxerto Ósseo, avaliou-se a cicatrização na região ilíaca cujos pontos foram retirados em cerca de 12 dias.

Após o primeiro mês, as consultas foram trimestrais com avaliação da cicatrização mucogengival e erupção dentária. Reiniciaram-se as avaliações periódicas com a equipe de ortodontia.

### 3.9 AVALIAÇÃO TOMOGRÁFICA

#### 3.9.1 Técnica do Exame Tomográfico

Todas as tomografias foram realizadas no laboratório DAPI (Diagnóstico Avançado por Imagem, Curitiba-PR) de acordo com o cronograma do estudo (pré-operatório e pós-operatório de 3, 6 e 12 meses). Os exames foram obtidos em aparelho de tomografia computadorizada *multislice* Toshiba Aquillion® de 64 canais (detectores) com cortes originais submilimétricos de 0,5mm e com reconstruções de 1mm com algoritmos de osso e de partes moles.

As imagens geradas do segmento craniofacial nos planos axial, coronal, sagital e em três dimensões foram avaliadas e processadas pelo mesmo médico radiologista e armazenadas no formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) em mídia digital tipo CD (*Compact Disc*).

#### 3.9.2 Análise das Imagens Tomográficas

Após a realização de todos os exames tomográficos, as imagens armazenadas em mídia digital foram carregadas no sistema de transmissão e arquivamento de imagens médicas do DAPI chamado PACS. Através desse sistema foi possível acessar e analisar as imagens digitalizadas nas estações de trabalho com monitores de alta resolução.

A análise foi efetuada nas estações de trabalho do DAPI por um único pesquisador repetindo, aleatoriamente, as mensurações, evitando-se viés de aferição intra ou inter-operador.

Utilizou-se o software Kodak Carestream PACS versão 11.0® o qual tem a capacidade de alinhamento vinculado e no plano exato das imagens geradas do mesmo paciente em cada tempo do estudo. Este artifício permitiu a correção de pequenas diferenças de planos tomográficos causados pela posição da cabeça do paciente no momento da realização do exame. Além disso, foi possível a

visualização dos quatro exames do paciente (pré-operatório e pós-operatório de 3, 6 e 12 meses) na mesma tela do monitor, podendo-se excursionar as quatro imagens, nos diferentes planos, simultaneamente.

Com o uso das ferramentas de desenho do sistema de navegação do software, foi possível a demarcação manual, através do *mouse*, das zonas de interesse de aferição. Dentre elas, utilizou-se a régua simples para aferição da distância entre dois pontos; a demarcação manual livre para determinar medidas de superfície e densidade; e a demarcação oval para a mensuração da densidade do líquido cefalorraquidiano no quarto ventrículo.

### 3.9.3 Variáveis da análise tomográfica

#### 3.9.3.1 *Volume do Defeito Ósseo, Volume de Osso Formado e Taxa de Formação Óssea*

A mensuração do volume do defeito ósseo da maxila nos exames de pré-operatório foi efetuada através do plano axial das tomografias com cortes de 1 mm que correspondeu à altura padronizada em todos exames. A área do defeito ósseo no plano axial foi calculada através das ferramentas de desenho do sistema de navegação, delimitando com o *mouse* no modo mão livre conforme demonstrado na figura 6.

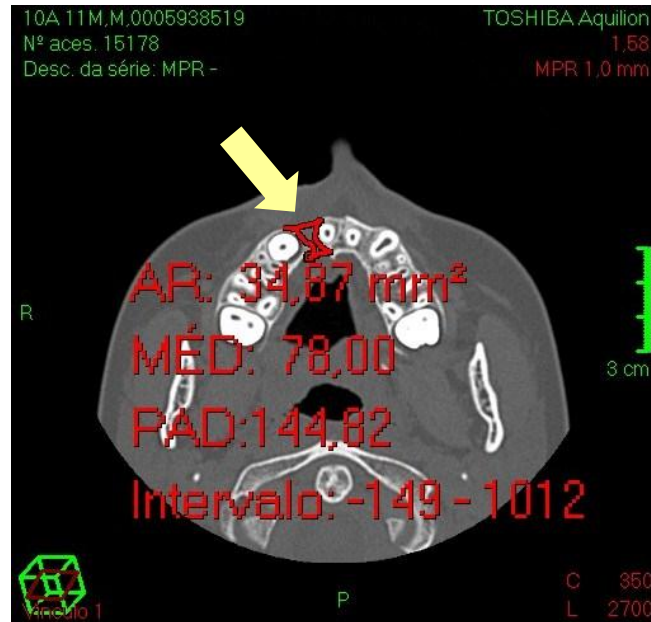


FIGURA 6- Corte axial de tomografia de paciente do estudo cuja seta amarela demonstra a área de defeito maxilar demarcada com as ferramentas de desenho do sistema de navegação. A sigla AR indica a área, em mm<sup>2</sup>, da região demarcada, nesse caso, 34,87 mm<sup>2</sup>.

Os limites dos cortes aferidos no estudo foram, superiormente, o plano da base da abertura piriforme do lado não fissurado até, inferiormente, a junção cimento-esmalte dos dentes adjacentes ao defeito ósseo.

Multiplicando-se a área de cada corte pela altura do mesmo, convencionalmente em 1 mm, obteve-se o volume do defeito ósseo, em mm<sup>3</sup>, daquele corte. Somando-se os volumes de todos os cortes dentro dos limites descritos acima, encontrou-se o volume total do defeito ósseo naquele paciente.

Foi efetuado o mesmo processo nos exames realizados nos tempos de pós-operatório, entretanto, aferindo-se apenas os defeitos residuais, pois esses pacientes já tinham sido operados e apresentavam diferentes medidas de preenchimento ósseo pelos diferentes métodos (Figura 7).

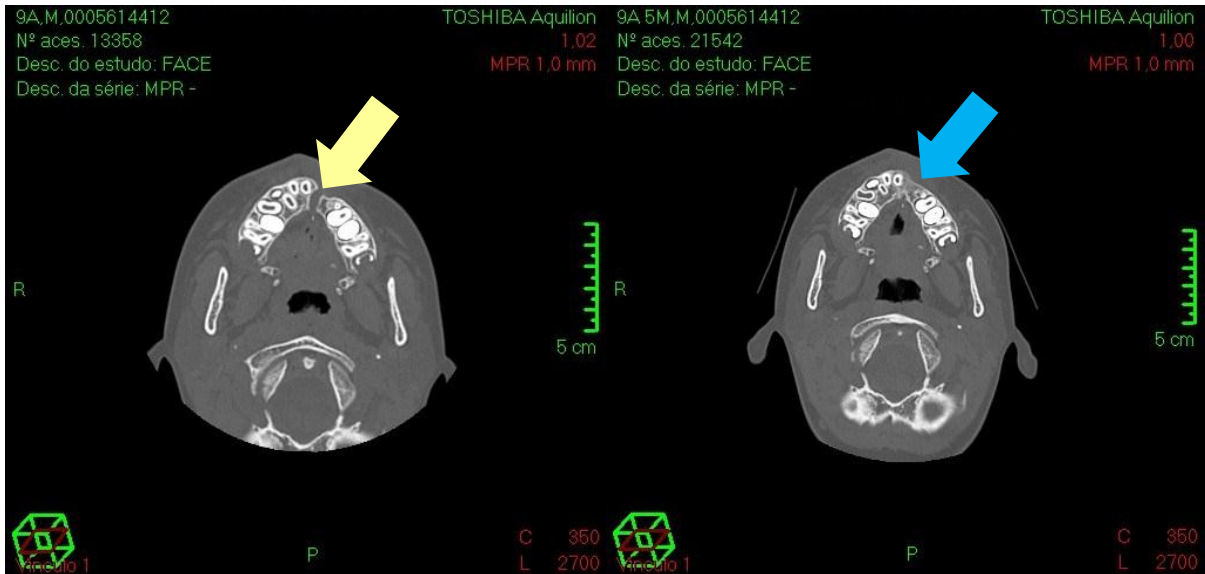


FIGURA 7 - Tomografias do mesmo paciente no pré-operatório (a esquerda) e pós-operatório de seis meses (a direita) do Grupo BMP. No local indicado pela seta amarela nota-se o defeito maxilar e no local indicado pela seta azul o preenchimento ósseo quase completo do defeito.

Subtraindo-se o volume do defeito residual nos tempos de pós-operatório do volume total do defeito no pré-operatório, obteve-se o volume de formação óssea conseguida. Portanto:

$$\text{Vol. do defeito pré-operatório} - \text{Vol. do defeito pós-operatório} = \text{Volume de Formação Óssea}$$

Dividindo-se o volume de formação óssea pelo volume do defeito no pré-operatório, obteve-se a taxa de formação óssea cuja multiplicação por cem revelou a taxa percentual de formação óssea. Portanto:

$$\frac{\text{Volume de Formação Óssea}}{\text{Volume do Defeito Pré-Operatório}} \times 100 = \text{Taxa Percentual de Formação Óssea}$$

### 3.9.3.2 Altura da maxila reconstruída

A aferição da altura da maxila reconstruída e a normal foram obtidas no plano coronal, utilizando-se as ferramentas de desenho do sistema de navegação tipo régua simples que forneceu a distância entre dois pontos em milímetros.

O plano utilizado correspondeu ao plano da base da espinha nasal anterior. No lado não fissurado, o ponto superior da mensuração foi a porção mais basal da

abertura piriforme e; o ponto inferior, a junção cimento-esmalte dos dentes adjacentes à falha óssea. No lado fissurado, o ponto superior correspondeu à altura máxima da formação óssea obtida e; o ponto inferior, a porção mais inferior de formação óssea (Figura 8).

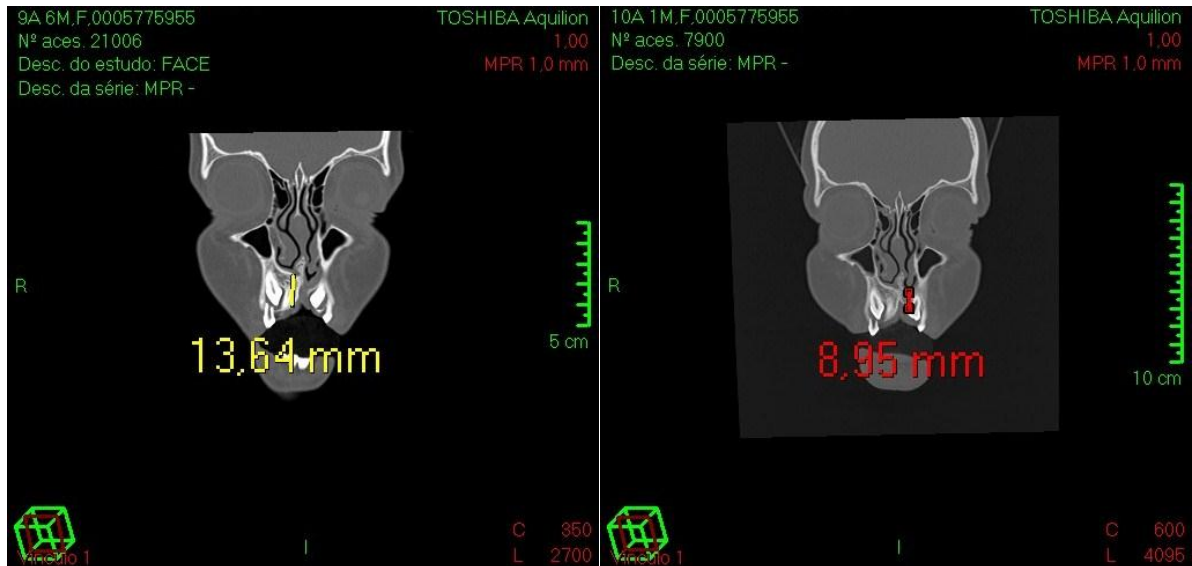


FIGURA 8 - Tomografias de paciente do Grupo BMP em corte coronal. À esquerda, mensuração da altura da maxila não fissurada com a régua em amarelo. À direita, aferição da altura da maxila reconstruída com a régua em vermelho.

A razão entre a altura da maxila reconstruída no lado fissurado e a altura da maxila normal multiplicada por cem forneceu a taxa percentual de reparo da altura da maxila. Portanto:

$$\frac{\text{Altura da Maxila Reconstruída}}{\text{Altura da Maxila Normal}} \times 100 = \text{Taxa Percentual de Reparo da Altura da Maxila}$$

### 3.9.3.3 Densidade Óssea e Densidade do Líquido Cefalorraquidiano

Através das ferramentas de desenho do software foi possível a aferição da densidade do osso neoformado no pós-operatório. Através do modo mão livre, utilizando o mouse, foi possível a delimitação da região de formação óssea, excluindo-se a porção cortical.

Dentro da área delimitada o software calcula a média dos Pixels em unidades Hounsfield (UH) que é o padrão de medida de densidade em exames tomográficos e demonstrados no ecrã pela sigla “MÉD”. Como parâmetros, o Ø UH (zero unidade Hounsfield) corresponde à densidade da água como uma medida central. Valores negativos são hipodensos e mais próximos da cor preta, sendo que o ar mede cerca de – 1000UH (menos mil unidades Hounsfield). Valores positivos são densos e mais próximos da cor branca, sendo que o osso cortical mede cerca de + 1000UH (mais mil unidades Hounsfield) (Figura 9).

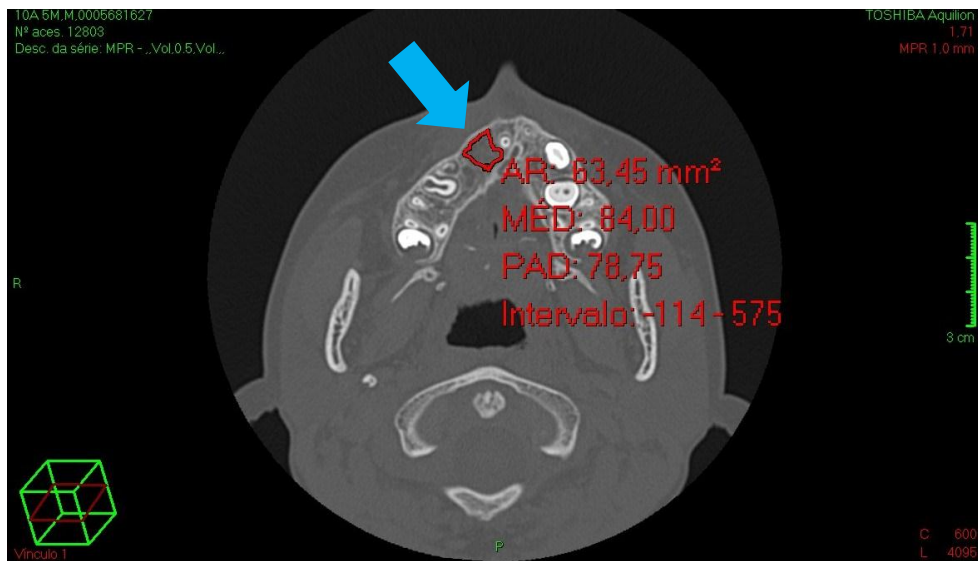


FIGURA 9 - Tomografia de paciente no pós-operatório de um ano do grupo Enxerto Ósseo. A seta azul indica a área onde houve formação óssea delimitada pela linha vermelha. A sigla MÉD: 84,00 indica a média da densidade de osso neoformado em unidades Hounsfield.

A aferição da densidade do osso formado foi obtida em cinco planos sequenciais com a altura padronizada de 1mm sendo que a média aritmética desses cinco planos foi utilizada para os cálculos estatísticos.

Além da densidade do osso formado, foram obtidas as densidades do líquido cefalorraquidiano, dentro do IV ventrículo cerebral no algoritmo de partes moles. Essa aferição foi feita através da ferramenta de desenho no modo marcação oval (Figura 10).



FIGURA 10 - Tomografia de paciente do estudo. Indicado pela seta azul, marcação oval vermelha dentro do IV ventrículo no algoritmo de partes moles cuja densidade é indicada pela sigla MÉD: 7,00.

A medida de densidade do líquido cefalorraquidiano corresponde, em média, à medida de densidade da água (próximo de  $\emptyset$  UH) e foi utilizada como parâmetro de calibração do tomógrafo para que pudesse ser obtido um controle de qualidade dos exames. Pelo fato dos exames terem sido realizados num período longo de tempo, as variações de calibração, mesmo com eventuais trocas de tubos dos aparelhos tomográficos, puderam ser avaliadas através desse parâmetro (AAMODT *et al.*, 1999).

### 3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram tabulados em planilha do programa Microsoft Office Excel<sup>®</sup> (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

Para a comparação dos três grupos em um determinado momento de avaliação, foi considerado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Quando da rejeição da igualdade dos resultados dos três grupos, estes foram comparados dois a dois. Nas avaliações de 12 meses, para a comparação dos grupos controle positivo e BMP, foi considerado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Os dados foram analisados com o programa computacional Statistica v.8.0<sup>®</sup>. Os dados obtidos foram comparados e tratados estatisticamente, adotando-se o  $p < 0,05$  ou 5% como nível de rejeição da hipótese de nulidade.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 RESULTADOS EPIDEMIOLÓGICOS

O Quadro 2 mostra os dados epidemiológicos relevantes dentro de cada grupo:

<b>Grupo</b>	<b>Idade</b>	<b>Gênero</b>	<b>Tipo de Fissura Lábio Palatina</b>
<b>Grupo Enxerto Ósseo</b>	10	M	Transforame Unilateral Esquerda
	15	M	Transforame Unilateral Direita
	9	F	Transforame Unilateral Direita
	9	M	Transforame Unilateral Esquerda
	10	F	Transforame Unilateral Esquerda
	12	F	Transforame Unilateral Direita
<b>Grupo BMP</b>	8	M	Transforame Unilateral Esquerda
	9	M	Transforame Unilateral Direita
	9	F	Pré-forame Unilateral Esquerda
	9	M	Transforame Unilateral Esquerda
	9	M	Transforame Unilateral Direita
	8	F	Transforame Unilateral Esquerda
<b>Grupo Periosteoplastia</b>	10	M	Transforame Unilateral Direita
	10	M	Pré-forame Unilateral Direita
	7	F	Pré-forame Unilateral Direita
	10	M	Transforame Unilateral Direita
	11	M	Pré-forame Unilateral Direita
	9	M	Transforame Unilateral Direita

QUADRO 2 – RESULTADOS EPIDEMIOLÓGICOS

FONTE: O autor (2011)

NOTA: M: gênero masculino; F: gênero feminino.

A média de idade do Grupo Enxerto Ósseo foi de 10,8 anos  $\pm$  2,3; do Grupo BMP 8,7anos  $\pm$  0,5; e do Grupo Periosteoplastia 9,5 anos  $\pm$  1,4. Não houve diferença entre os grupos.

## 4.2 RESULTADOS DOS DEFEITOS MAXILARES PRÉ-OPERATÓRIOS

### 4.2.1 Volume do Defeito Ósseo

A Tabela 1 evidencia os valores comparativos dos volumes dos defeitos alvéolo-maxilares pré-operatórios dentro de cada grupo do estudo com o respectivo tratamento estatístico.

TABELA 1 – VOLUME EM MILÍMETROS CÚBICOS DOS DEFEITOS ALVÉOLO-MAXILARES PRÉ-OPERATÓRIOS NOS GRUPOS DO ESTUDO

Grupo	Volume do defeito ósseo (mm <sup>3</sup> )						Valor de p
	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Enxerto Ósseo x BMP x Periosteoplastia
Enxerto Ósseo	6	656,9	742,3	147,5	1006,3	346,6	0,459
BMP	6	471,8	430,4	324,6	657,2	119,5	
Periosteoplastia	6	430,4	430,2	286,3	574,0	111,4	

FONTE: O autor (2011)

NOTA: BMP = Proteína Morfogenética Óssea

### 4.2.2 Altura da Maxila Normal

A Tabela 2 mostra os valores comparativos das alturas das maxilas do lado não fissurado dos pacientes de cada grupo do estudo.

TABELA 2 – ALTURA EM MILÍMETROS DAS MAXILAS DO LADO NORMAL NO PRÉ-OPERATÓRIO NOS GRUPOS DO ESTUDO

Grupo	Altura da maxila (mm)						Valor de p
	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Enxerto Ósseo x BMP x Periosteoplastia
Enxerto Ósseo	6	14,9	15,3	12,6	16,2	1,5	0,240
BMP	6	13,6	14,3	9,4	15,2	2,2	
Periosteoplastia	6	15,0	14,8	13,7	16,5	1,1	

FONTE: O autor (2011)

NOTA: BMP = Proteína Morfogenética Óssea

### 4.3 VARIÁVEL VOLUME DE FORMAÇÃO ÓSSEA

A Tabela 3 revela os valores de volume de formação óssea dentro de cada grupo com a medida em mm<sup>3</sup>. O Grupo Periosteoplastia mostrou um volume de formação óssea menor nas avaliações de três e seis meses. Por motivos clínicos e éticos, a continuidade dos pacientes do Grupo Periosteoplastia no estudo foi cancelada após a aferição de seis meses e os pacientes foram então submetidos à enxertia óssea convencional, garantindo o seguimento do tratamento. Em razão desse fato, as análises estatísticas das variáveis “Volume de formação óssea” e “Taxa de formação óssea” no tempo de aferição de um ano, consideraram-se apenas os grupos Enxerto Ósseo e BMP.

TABELA 3 – VOLUME DE FORMAÇÃO ÓSSEA EM MILÍMETROS CÚBICOS

Tempo de aferição	Grupo	Volume de formação óssea (mm <sup>3</sup> )						Valor de p			
		n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Enxerto x BMP x Periosteop.	Enxerto x BMP	Enxerto x Periosteop.	BMP x Periosteop.
3 meses	Enxerto Ósseo	6	493,8	489,5	134,2	829,4	309,2				
	BMP	5	349,9	312,1	132,9	529,6	158,2	0,007	0,468	0,000	0,003
	Periosteoplastia	6	68,2	44,4	20,5	142,6	53,1				
6 meses	Enxerto Ósseo	6	502,9	527,4	122,7	825,9	311,4				
	BMP	6	346,2	357,7	142,4	519,5	130,2	0,011	0,661	0,002	0,004
	Periosteoplastia	6	105,7	68,6	57,0	226,9	70,1				
1 ano	Enxerto Ósseo	6	520,5	544,2	111,3	826,5	310,1				
	BMP	6	354,4	357,0	155,5	525,6	130,7		0,589*		

FONTE: O autor (2011)

NOTA: \* Na aferição de um ano, para a aquisição do valor de p, consideraram-se apenas os grupos Enxerto Ósseo e BMP.

BMP = Proteína Morfogenética Óssea

### 4.4 VARIÁVEL TAXA DE FORMAÇÃO ÓSSEA

A Tabela 4 a seguir mostra os valores da Taxa de Formação Óssea em relações percentuais e a respectiva análise estatística.

TABELA 4 – TAXA DE FORMAÇÃO ÓSSEA EM RELAÇÕES PERCENTUAIS

Tempo de Aferição	Grupo	Taxa de formação óssea (%)						Valor de p			
		n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Enxerto x BMP x Periosteop.	Enxerto x BMP	Enxerto x Periosteop.	BMP x Periosteop.
3 meses	Enxerto Ósseo	6	75,6	82,9	39,0	91,0	20,0	0,006	0,933	0,001	0,001
	BMP	5	72,6	74,3	31,1	93,2	25,0				
	Periosteoplastia	6	16,4	10,3	3,9	39,0	13,0				
6 meses	Enxerto Ósseo	6	76,0	83,7	40,8	90,2	18,2	0,008	0,940	0,002	0,002
	BMP	6	73,7	80,3	33,3	92,0	22,3				
	Periosteoplastia	6	25,3	20,3	11,2	46,9	15,2				
1 ano	Enxerto Ósseo	6	78,0	81,6	50,7	90,3	15,1	0,937*			
	BMP	6	75,1	82,1	36,4	92,5	20,6				

FONTE: O autor (2011)

NOTA: \* Na aferição de um ano, para a aquisição do valor de p, consideraram-se apenas os grupos Enxerto Ósseo e BMP.

BMP = Proteína Morfogenética Óssea

O Gráfico 1 abaixo demonstra as curvas das Taxas de formação óssea dentro de cada grupo na evolução dos tempos de aferição.

No Grupo Enxerto Ósseo, obteve-se o valor de  $p=0,311$  e, no Grupo BMP, o valor de  $p=0,549$ . Não houve, portanto, diferenças significativas na taxa de formação óssea na evolução temporal dentro de cada grupo.

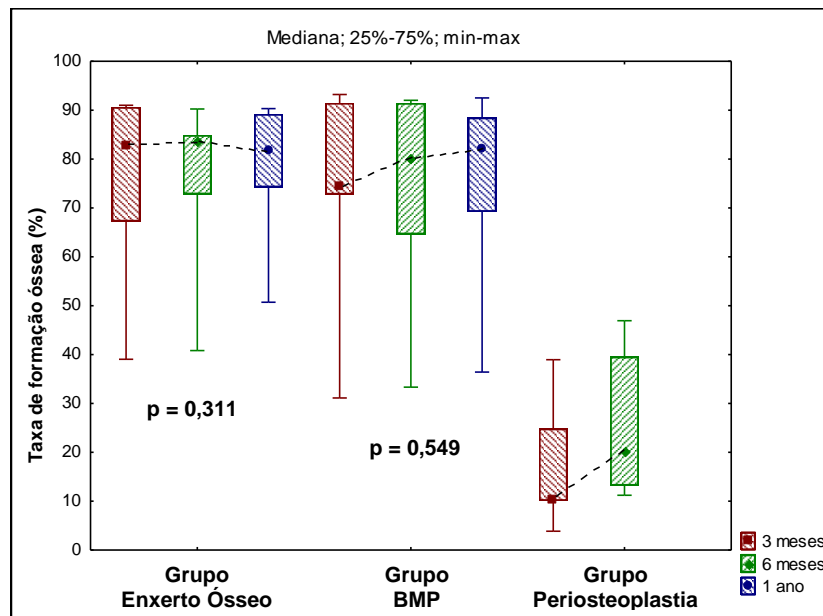


GRÁFICO 1 – Representação gráfica das curvas das taxas percentuais de formação óssea nos Grupos Enxerto Ósseo, BMP e Periosteoplastia nos tempos de aferição de 3, 6 e 12 meses. BMP = Proteína Morfogenética Óssea

#### 4.5 VARIÁVEL TAXA DE REPARO DA ALTURA DA MAXILA

Não houve preenchimento ósseo na fissura dos pacientes submetidos à periosteoplastia nas aferições de três e seis meses. Somente em um caso houve a formação de uma ponte óssea entre os seguimentos maxilares. Portanto, não houve reparo da altura da maxila do lado fissurado, não sendo possível a aferição nesse grupo. Para a análise estatística foram contabilizados os valores do Grupo Enxerto e Grupo BMP conforme Tabela 5 e Gráfico 2.

TABELA 5 – TAXA PERCENTUAL DE REPARO DA ALTURA DA MAXILA

Tempo de aferição	Grupo	Taxa % reparo maxila						Valor de p
		n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	
3 meses	Enxerto ósseo	6	61,4	59,5	50,0	81,7	11,2	0,429
	BMP	5	55,4	57,1	41,1	70,4	10,6	
6 meses	Enxerto ósseo	6	64,0	61,2	51,7	83,9	12,7	0,699
	BMP	6	58,9	59,8	41,7	75,3	11,5	
1 ano	Enxerto ósseo	6	64,2	56,8	53,1	88,9	14,6	0,818
	BMP	6	58,0	60,8	44,0	68,1	8,6	

FONTE: O autor (2011)

NOTA: BMP = Proteína Morfogenética Óssea

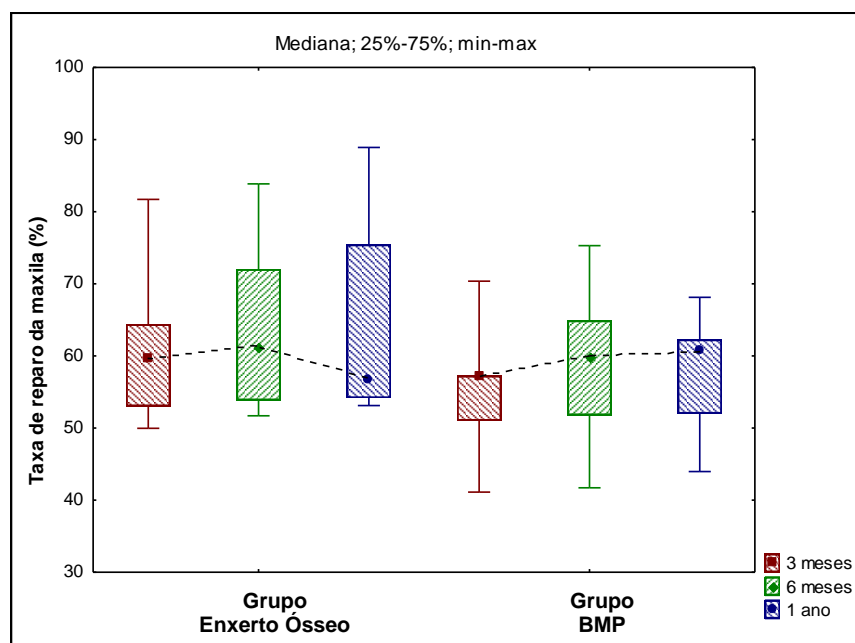


GRÁFICO 2 – Representação gráfica das curvas das taxas percentuais de reparo da altura da maxila nos Grupos Enxerto Ósseo e BMP nos tempos de aferição de 3, 6 e 12 meses. BMP = Proteína Morfogenética Óssea

#### 4.6 VARIÁVEL DENSIDADE DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Em virtude do volume de formação óssea do Grupo Periosteoplastia ter sido insuficiente, não foi possível a aferição da densidade de osso formado nesse grupo. Portanto, os resultados inerentes às variáveis “Densidade do Líquido Cefalorraquidiano” e “Média da Densidade de Osso Formado” e foram avaliados apenas nos Grupos Enxerto Ósseo e BMP.

A Tabela 6 mostra os valores das densidades do líquido cefalorraquidiano dentro do quarto ventrículo cerebral em Unidades Hounsfield.

TABELA 6 – DENSIDADE DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Tempo de Aferição	Grupo	Densidade LCR (UH)						Valor de p
		n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	
3 meses	Enxerto Ósseo	6	8,5	8,0	6,0	13,0	2,3	0,537
	BMP	5	8,2	7,0	5,0	14,0	3,4	
6 meses	Enxerto Ósseo	6	8,8	8,0	5,0	16,0	3,8	0,093
	BMP	6	5,5	5,0	1,0	13,0	4,3	
1 ano	Enxerto Ósseo	6	9,2	8,5	7,0	15,0	3,0	0,180
	BMP	6	6,5	6,0	3,0	10,0	2,6	

FONTE: O autor (2011)

NOTA: BMP = Proteína Morfogenética Óssea; UH = Unidades Hounsfield

Efetuada-se a análise dentro de cada grupo na evolução dos tempos de aferição, não se observou diferença significativa no Grupo Enxerto Ósseo ( $p=0,627$ ) nem no Grupo BMP ( $p=0,727$ ).

#### 4.7 VARIÁVEL MÉDIA DA DENSIDADE DE OSSO FORMADO

A Tabela 7 demonstra os resultados inerentes à média da Densidade de Osso Formado em Unidades Hounsfield e os respectivos tratamentos estatísticos.

TABELA 7 – MÉDIA DA DENSIDADE DO OSSO FORMADO

Tempo de Aferição	Grupo	Média densidade osso formado (UH)						Valor de p
		n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	
3 meses	Enxerto Ósseo	6	332,1	354,1	175,0	477,0	103,0	1,000
	BMP	5	353,4	341,8	316,0	423,0	40,7	
6 meses	Enxerto Ósseo	6	273,9	276,9	77,4	490,2	175,4	0,132
	BMP	6	460,5	447,9	381,8	604,8	77,2	
1 ano	Enxerto Ósseo	6	263,7	268,3	51,4	465,4	183,4	0,093
	BMP	6	452,4	448,3	306,2	548,8	90,3	

FONTE: O autor (2011)

NOTA: BMP = Proteína Morfogenética Óssea; UH = Unidades Hounsfield

Considerando-se a média de densidade de osso formado dentro de cada grupo nos diferentes tempos de aferição, no Grupo Enxerto Ósseo não houve diferença significativa entre os tempos de aferição ( $p = 0,115$ ).

No Grupo BMP, o resultado do teste estatístico indicou a rejeição da hipótese de igualdade de resultados nos 3 momentos ( $p=0,022$ ). Na comparação dois a dois entre 3 e 6 meses obteve-se  $p = 0,002$ ; e, entre 3 meses e um ano, obteve-se  $p = 0,004$ , ou seja, ambas diferenças com significância estatística. Já na comparação dois a dois entre 6 meses e um ano não houve significância ( $p= 0,579$ ). O Gráfico 3 demonstra as curvas das médias de densidade de osso formado na evolução dos tempos de aferição.

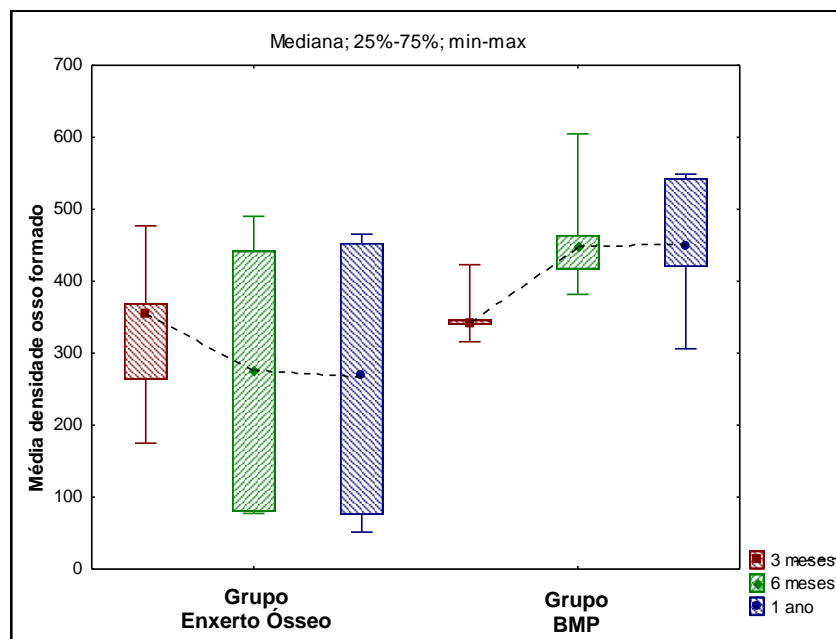


GRÁFICO 3 – Representação gráfica das curvas das médias de Densidade de Osso Formado nos Grupos Enxerto Ósseo e BMP nos tempos de aferição de 3, 6 e 12 meses. BMP = Proteína Morfogenética Óssea

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 DA AMOSTRA

Considerando-se os critérios de inclusão adotados nesse estudo e a distribuição desses pacientes de forma aleatória nos grupos testados, observou-se uma distribuição regular das características epidemio-patológicas no que se refere à idade, sexo e tipo de fissura lábio palatina. A amostra de seis pacientes por grupo foi limitada devido ao elevado custo do rhBMP-2 e por se tratar de uma população pediátrica, utilizando os recursos humanos da pesquisa de forma ética e racional (BACCHETTI, 2010).

O volume do defeito ósseo alvéolo-maxilar pré-operatório semelhante entre os grupos assegurou que, mesmo com idade, sexo e tipos de fissuras diferentes, com maior ou menor comprometimento alveolar, a análise pode ser feita de forma homogênea.

O volume do defeito alvéolo-maxilar pré-operatório mensurado por tomografia computadorizada e seus recursos operacionais é foco de alguns trabalhos na literatura. No estudo de Alonso *et al.* (2010a) cujos parâmetros de aferição foram semelhantes à esse estudo, a média do tamanho do defeito alveolar no pré-operatório foi de 974,8 e 1052,4mm<sup>3</sup> nos grupos estudados, um pouco superior aos nossos resultados. Achados semelhantes a Alonso *et al.* (2010a) foram encontrados por Honma *et al.* (1999) e Feichtinger, Mossböck e Kärcher (2006). Por outro lado, valores similares ao presente estudo foram encontrados por Oberoi *et al.* (2009) cuja média do tamanho do defeito alveolar foi de 610 mm<sup>3</sup> contra 656,9, 471,8 e 430,4 mm<sup>3</sup> nos grupos desse estudo. Pensamos que essas variações podem ser decorrentes das diferentes metodologias adotadas em cada pesquisa e aos diferentes tratamentos adotados pelos centros de fissurados. O tipo de tomógrafo utilizado com as variadas espessuras de corte e graus de definição de imagem, as mensurações realizadas através de diferentes planos de corte, os diferentes aplicativos e softwares com suas ferramentas de navegação, as referências anatômicas utilizadas como parâmetro de mensuração, além dos vieses

de aferição inter-operador são as potenciais causas dessa discrepância entre os estudos.

Considerando a altura da maxila do lado normal, os resultados foram semelhantes aos encontrados por Alonso *et al.* (2010a) com média da altura vertical em cerca de 15 mm em ambos estudos. A ausência de significância entre os grupos do presente estudo demonstrou, novamente, homogeneidade da amostra.

## 5.2 DOS MÉTODOS

Há poucos estudos comparativos na literatura, até o presente momento, que analisaram o uso do rhBMP-2 em defeitos alvéolo-maxilares congênitos em humanos. Herford *et al.* (2007) delineou o estudo comparando dez pacientes fissurados tratados com rhBMP-2 versus dois pacientes submetidos a enxertia óssea autóloga; Dickinson *et al.* (2008) fizeram a mesma comparação, entretanto, pareando nove pacientes no grupo rhBMP-2 e doze pacientes no grupo controle submetido a enxertia óssea; e Alonso *et al.* (2010a), analisaram dois grupos de 8 pacientes com idêntico confronto de rhBMP-2 versus enxertia óssea. O presente estudo, pensando no potencial osteogênico do perióstio como um fator de importante interferência na comparação simples entre o uso do rhBMP-2 e enxertia óssea, incluiu em sua análise o grupo controle negativo representado tecnicamente pela periosteoplastia. A mesma hipótese suscitada por esse estudo foi lembrada por Salyer (2009) num artigo de discussão. Ele criticou o estudo de Fallucco e Carstens (2009), que descreveram o uso do rhBMP-2 com sucesso em 33 pacientes, levantando a possibilidade de resultados semelhantes quando utilizado o rhBMP-2 ou a periosteoplastia em algumas idades.

Não parece haver dúvida do potencial osteogênico da periosteoplastia, especialmente em idades mais precoces. Mesmo nos estudos que criticaram a periosteoplastia, fosse por formação insuficiente de osso com necessidade posterior de enxertia óssea, fosse por maior persistência da fístula oronasal ou por alterações no crescimento facial, ainda assim, relataram sucesso clínico do procedimento em até 41% na quantidade de osso formado, sem a necessidade de enxertia óssea (MATIC e POWER, 2008a, 2008b; BERKOWITZ, 2009; MEAZZINI *et al.*, 2008). No

presente estudo, avaliando a periosteoplastia, obteve-se uma taxa de formação óssea máxima de 46,9% e, em média, de 20,3% aos seis meses, o que foi insuficiente para a formação de uma ponte óssea mínima na maioria dos casos. A provável causa da não formação óssea na periosteoplastia em nosso experimento pode ser atribuída, especialmente, à idade avançada dos pacientes. A idade máxima dos pacientes nos estudos supracitados foi em média de um ano e meio contra 9,6 anos dos nossos pacientes.

O uso da tomografia computadorizada como exame de eleição para a análise dos resultados referentes ao preenchimento ósseo no esqueleto craniofacial é a regra nos estudos publicados nos últimos dez anos. Oberoi *et al.* (2009) e Dickinson *et al.* (2008) utilizaram tomografias computadorizadas *cone beam* (em feixe cônico) com cortes de 1mm que permitem a visualização com grande qualidade em três dimensões além de maior precisão na análise volumétrica e qualitativa do osso alveolar. Herford *et al.* (2007), Fallucco e Carstens (2009), Alonso *et al.* (2010a) e o presente estudo utilizaram tomógrafos multicanais helicoidais com cortes de 1mm cuja precisão e qualidade são consideradas padrão. Os estudos mais antigos utilizavam cortes tomográficos de 1,5 e 2 mm o que pode causar imprecisões consideráveis, especialmente nas aferições volumétricas (HONMA *et al.*, 1999; TAI, SUTHERLAND e MCFADDEN, 2000; VAN DER MEIJ *et al.*, 2001; FEICHTINGER, MOSSBÖCK e KÄRCHER, 2006) .

Os softwares utilizados nos estudos acima citados foram todos diferentes entre si, não sendo possível um padrão específico de comparação. A utilização do software Kodak Carestream PACS versão 11.0<sup>®</sup> nesse estudo foi de grande importância para as correções dos planos tomográficos e vinculações entre os exames nos diferentes tempos de aferição, permitindo maior precisão das mensurações.

A evolução na qualidade e precisão das imagens com cortes cada vez mais delgados, custo acessível, baixo índice de radiação aos pacientes, o desenvolvimento de diferentes softwares com avançadas ferramentas de trabalho e, principalmente, a sensibilidade e especificidade dos cortes tomográficos para avaliação do tecido ósseo, são os fatores determinantes para seu uso rotineiro nas pesquisas que envolvem o esqueleto craniofacial.

A maior parte dos estudos semelhantes ao presente determinou apenas uma aferição pós-operatória além da avaliação tomográfica pré-operatória. Oberoi *et al.*

(2009) e Feichtinger, Mossböck e Kärcher (2006) realizaram a aferição um ano após o procedimento cirúrgico; Dickinson *et al.* (2008), seis meses após; e Herford *et al.* (2007), fizeram sua análise no quarto mês pós-operatório. Avaliações sequenciais, além da pré-operatória, foram efetuadas por Honma *et al.* (1999), com tomografias aos três e 12 meses; Fallucco e Carstens (2009) com aferições aos três e seis meses; e Alonso *et al.* (2010a) com exames aos seis meses e um ano de pós-operatório. O delineamento prospectivo desse estudo, fixando os tempos de aferição no pré-operatório, aos três, seis e 12 meses de pós-operatório foi determinante na elucidação da evolução das quantidades de osso formado e suas respectivas densidades dentro de cada grupo. Não houve nesse estudo, portanto, somente uma análise comparativa entre os grupos, mas uma avaliação temporal do comportamento da formação e qualidade óssea dos grupos testados.

### 5.3 DOS RESULTADOS

Considerando os resultados da taxa de formação óssea em relações percentuais ao tamanho do defeito alveolar pré-operatório obteve-se, nesse grupo de pacientes, algumas respostas capitais com relação à efetividade do rhBMP-2. A quantidade de osso formado é superior em relação ao Grupo Periosteoplastia e semelhante ao Grupo Enxerto Ósseo. Essa afirmação confirma que existe a indução de formação óssea quando aplicada a esponja de colágeno com rhBMP-2 independente do potencial osteogênico do perióstio, produzindo uma quantidade de osso suficiente e semelhante ao método padrão de enxertia óssea autóloga de crista ilíaca.

As taxas de preenchimento ósseo desse estudo foram muito semelhantes às obtidas nos trabalhos similares na literatura. Herford *et al.* (2007) obtiveram taxas de preenchimento de 71,7% no grupo BMP versus 78,1% no grupo Enxerto Ósseo numa avaliação de quatro meses de pós-operatório. Entretanto, nesse estudo, o tamanho dos defeitos e das amostras no pré-operatório eram muito díspares (1786 mm<sup>3</sup> no grupo submetido à enxertia óssea com apenas dois pacientes, versus 1055 mm<sup>3</sup> no grupo BMP com 10 pacientes) além de não haver análise estatística. Alonso *et al.* (2010a), ao final de um ano de avaliação em pacientes com esqueleto imaturo,

obteve uma taxa de preenchimento ósseo de 74,4% no Grupo BMP e de 80,2 no grupo submetido ao enxerto ósseo, não havendo diferença entre os grupos, análise final condizente ao presente estudo.

Resultados antagônicos foram publicados por Dickinson *et al.* (2008) e Alonso *et al.* (2010) na avaliação de 6 meses. Os primeiros encontraram uma taxa de preenchimento ósseo de 95% no grupo BMP versus 59,6% do segundo autor; e de 63% no grupo Enxerto Ósseo no primeiro estudo contra 75,4% do segundo. Ambos demonstraram diferença significativa entre os grupos, entretanto, com resultados opostos. Essa disparidade pode ter ocorrido porque a pesquisa de Alonso *et al.* (2010a) estudou pacientes com esqueleto imaturo antes da erupção do canino permanente, ao passo que Dickinson *et al.* (2008) analisaram pacientes com média de idade de 16 anos e esqueleto maduro.

A análise da erupção do canino permanente no local do enxerto ósseo é o principal parâmetro de sucesso da reconstrução óssea alvéolo-maxilar. O dente erupcionado no local do enxerto sofre estímulo de pressão fisiológica da mastigação, o que influencia nos processos de formação e absorção óssea adjacente na maxila (HONMA *et al.*, 1999). Feichtinger, Mossböck e Kärcher (2006) relataram uma perda óssea de até 57% após um ano de enxertia óssea, entretanto, dois anos após, as pontes ósseas haviam aumentado em resposta à erupção do canino.

A ausência de diferenças significativas entre os grupos BMP e Enxerto Óssea quando comparados entre si e na evolução temporal, avaliando a taxa de formação óssea e a taxa de reparo de altura da maxila, demonstraram uma efetividade semelhante dos métodos na reconstrução alvéolo-maxilar. Em nosso estudo, entretanto, o comportamento do preenchimento ósseo tanto no sentido transversal quanto vertical da maxila, parece ser diferente entre os grupos quando se observa as curvas determinadas pelas medianas desses parâmetros. O mesmo aspecto fica evidente e significativo quando se analisa as curvas determinadas pelas medianas da densidade óssea. Parece haver uma tendência de o enxerto ósseo perder seu volume a partir do sexto mês, muito provavelmente pela absorção óssea que ocorre até a erupção dentária. O contrário ocorre com os pacientes tratados com rhBMP-2, demonstrando uma curva ascendente do volume ósseo formado, mais intensa no primeiro semestre e leve nos últimos seis meses. Isso ocorreu pela ação do fator de crescimento cuja capacidade de indução óssea vai diminuindo com o passar dos meses. Alonso *et al.* (2010a) obtiveram resultados semelhantes nas

taxas de preenchimento ósseo, porém com diferenças significativas entre os grupos BMP e Enxerto Ósseo aos seis meses, o que não ocorreu em um ano, devido à grande ascensão dos valores do BMP e estabilidade do grupo Enxerto Ósseo.

A avaliação da densidade do líquido cefalorraquidiano como parâmetro de densidade semelhante à água serviu como uma referência nas aferições de densidade realizadas por esse estudo. As medidas constantemente próximas de zero Unidade Hounsfield e a ausência de diferença tanto entre os grupos quanto na evolução temporal, demonstrou confiabilidade na calibração no tomógrafo e homogeneidade nas aferições de densidade do osso formado.

O único estudo da literatura que havia feito a avaliação de densidade óssea por indução do rhBMP-2 na reconstrução maxilar de pacientes fissurados foi o de Fallucco e Carstens (2009). Entretanto, algumas críticas podem ser formuladas a respeito de sua metodologia. Esses autores compararam uma área da fissura não especificada delimitada em  $11\text{mm}^2$  antes e após a aplicação do rhBMP-2. Obviamente, antes da cirurgia, no local onde foi colocado o fator de crescimento, havia ar ou tecido mucoperiosteal da gengiva aderida, não sendo uma comparação plausível. Por fim, não foi um estudo comparativo, seja com enxerto ósseo ou com qualquer outro grupo controle. O presente estudo, englobando a média de densidade de toda a área óssea formada em cinco níveis verticais da maxila, excluindo-se a camada cortical, foi capaz de obter resultados mais fidedignos, comparativos e evolutivos entre os grupos estudados, dados esses inéditos até o momento na literatura. Pelas diferenças metodológicas, o presente estudo encontrou médias de densidade óssea inferiores ao estudo de Fallucco e Carstens (2009).

Embora não tenha havido diferença significativa na comparação entre os resultados de densidade óssea dos pacientes tratados com enxerto ósseo e rhBMP-2 em nenhum dos tempos de aferição, o comportamento temporal dos métodos foi antagônico. O enxerto ósseo sofre um processo intenso de absorção no primeiro semestre com perda de sua densidade, havendo certa estabilização ao final de um ano. O oposto ocorre com o fator de crescimento que induz o aumento significativo da densidade óssea no segundo trimestre em relação à análise inicial de três meses. O patamar encontrado no segundo semestre desse grupo revela uma diminuição da ação do rhBMP-2 da mesma forma que ocorreu quando analisada a taxa de formação óssea nesses períodos.

Houve nesse estudo diferenças discretas com relação à morbidade entre os grupos, seja por dor pós-operatória, tempo de internação ou alterações sensoriais nos membros inferiores. Entretanto, os pacientes do Grupo Periosteoplastia acabaram sendo submetidos a dois procedimentos cirúrgicos, elevando sua morbidade em relação aos outros e corroborando com a análise de que esse procedimento é insuficiente na reconstrução maxilar nessa faixa etária. A erupção do canino evidenciou a qualidade do osso formado pela sustentação da raiz e estabilidade da maxila, tendo ocorrido rotineiramente.

Esse estudo, portanto, sugere que o uso da rhBMP-2 é mais efetivo que a periosteoplastia e tão efetivo quanto a enxertia óssea autóloga de crista ilíaca, entretanto, sem a necessidade de intervenção na área doadora. Seu uso é promissor nas reconstruções craniofaciais.

#### 5.4 DAS PERSPECTIVAS

A finalização desse estudo ao final de um ano deixa alguns questionamentos específicos com relação à formação óssea após a erupção do canino e movimentação ortodôntica. O comportamento da formação e densidade óssea dentro de cada grupo após esses eventos é um potencial foco de pesquisa futura.

A avaliação de qualquer técnica cirúrgica ou modalidade terapêutica em pacientes com fissura lábio palatina não pode ser concluída ao final de um período de um ou dois anos. Toda intervenção sofrida por esses pacientes pode acarretar em alterações no desenvolvimento e crescimento craniofacial, sendo que a identificação dessas alterações pode surgir apenas ao final da adolescência, ou seja, muitos anos após a idade dos pacientes incluídos nesse estudo. Alterações no crescimento maxilar, disocclusões, necessidade de cirurgia ortognática, crescimento exagerado de osso, formação de osso ectópico ou neoplásico após o emprego do rhBMP-2, são questões que só poderão ser respondidas no futuro.

A engenharia de tecidos vem encontrando fatores de base proteica com potencial de indução e inibição osteogênica com o intuito de maximizar a ação e implementar o uso das BMPs. Os estudos com células tronco de potencial osteogênico derivados de medula óssea ou pluripotentes colhidas por lipoaspiração

também são promissoras na futura aquisição de alternativas ósseas para a reconstrução óssea em pacientes com deformidades craniofaciais (ALONSO *et al.*, 2010a).

## 6. CONCLUSÕES

Considerando a amostra de pacientes, os métodos e tempos de aferição das variáveis analisadas na presente pesquisa, pode-se concluir:

1. A quantidade de osso formado na Periosteoplastia é menor em relação ao Enxerto Ósseo Autólogo de Crista Ilíaca e ao uso de rhBMP-2 e é insuficiente para preencher a descontinuidade óssea alvéolo-maxilar.
2. O Enxerto Ósseo Autólogo de Crista Ilíaca e a esponja de colágeno com rhBMP-2 são similares na reconstrução alvéolo-maxilar quando avaliado quantidade de osso formado, reparo na altura maxilar e qualidade do osso formado, considerando sua densidade.

## REFERÊNCIAS

- AAMODT, A.; KVISLAD, K.A.; ANDERSEN, E.; LUND-LARSEN, J.; EINE, J.; BENUM, P.; HUSBY O.S. Determination of the Hounsfield value for CT-based design of custom femoral stems. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v.8, n.1, p.143-147, 1999.
- ABYHOLM, F.E.; BERGLAND, O.; SEMB, G. Secondary bone grafting of alveolar clefts. A surgical/orthodontic treatment enabling a nonprosthodontic rehabilitation in cleft lip and palate patient. **Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery**, v.15, n.2, p.127-140, 1981.
- ALONSO, N.; TANIKAWA, D.Y.S.; FREITAS, R.S.; CANAN JR., L.C.; 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 Patient. **Tissue Engineer Part C Methods**, v.16, n.5, p.1183-1189, Oct. 2010a.
- ALONSO, N.; TANIKAWA, D.Y.S.; LIMA JR, J.E.de; FERREIRA, M.C. Avaliação Comparativa e Evolutiva dos protocolos de atendimento dos pacientes fissurados. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 25, n.3, p.434-438, Jul./Set. 2010b.
- AZARI, K.; DOCTOR, J.S.; DOLL, B.A.; HOLLINGER, J.O. Bone Morphogenetic proteins: a review for cranial and maxillofacial surgery. **Oral Maxillofacial Surgery Clinics North America**, v.14, n.1, p.1-14, 2002.
- BACCHETTI, P. Current sample size conventions: Flaws, harms, and alternatives. **BMC Medicine**, v.8, n.17, Mar. 2010.
- BAX, B.E.; WOZNEY, J.M.; ASHHURST, D.E. Bone Morphogenetic Protein-2 Increases the rate of Callus Formation after Fracture of the Rabbit Tibia. **Calcified Tissue International**, v. 65, p.83-89, 1999.
- BERKOWITZ S. Gingivoperiosteoplasty as well as early palatal cleft closure is unproductive. **Journal of Craniofacial Surgery**, v.20, sup.2, p.1747-1758, Sep. 2009.
- BESSA, P.C.; CASAL, M.; REIS, R.L. Bone Morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from laboratory to clinic, part II (BMP delivery). **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v.2, n.1, p. 84-89, 2008a.
- BESSA, P.C.; CASAL, M.; REIS, R.L. Bone Morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from laboratory to clinic, part I (basic concepts). **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v.1, n.1, p. 1-13, 2008b.

BLOCK, M.S. Bone Morphogenetic Protein for sinus Augmentation. **Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 14, n.1, p. 99-105, 2006.

BOSTROM, M.P.; LANE, J.M.; BERBERIAN, W.S.; MISSRI, A.A.; TOMIN, E.; WEILAND, A.; DOTY, S.B.; GLASER, D.; ROSEN, V.M. Immunolocalization and Expression of Bone Morphogenetic Proteins 2 and 4 in Fracture Healing. **Journal of Orthopaedic Research**, v.13, p.357-367, 1995.

BOYNE, P.J. Animal studies of application of rhBMP-2 in maxillofacial reconstruction. **Bone**, v.19, p. 83-92, 1996.

BOYNE, P.J. Use of marrow cancellous bone grafts in maxillary alveolar and palatal clefts. **Journal of Dental Research**, v. 43, n.4, p.821-824, 1974.

BOYNE, P.J.; LILLY, L.C.; MARX, R.E.; MOY, P.K.; NEVINS, M.; SPAGNOLI, D.B.; TRIPLETT, R.G. De novo Bone Induction by Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein -2 (rhBMP-2) in Maxillary Sinus Floor Augmentation. **Journal of Oral Maxillofacial Surgery**, v.63, n.12, p.1693-1707, 2005.

BOYNE, P.J.; MARX, R.E.; NEVINS, M.; TRIPLETT, G.; LAZARO, E.; LILLY, L.C.; ALDER, M.; NUMMIKOSKI, P. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. **International Journal of Periodontic and Resorative Dentistry**, v.17, n.1, p.11-25, 1997.

BOYNE, P.J.; NATH, R.; NAKAMURA, A. Human recombinant BMP-2 in osseous reconstruction of simulated cleft palates defects. **British Journal of Oral Maxillofacial Surgery**, v.36, n.2, p.84-90, 1998.

BOYNE, P.J.; SANDS, N.R. Secondary bone grafting of residual alveolar and palatal clefts. **Journal of Oral Surgery**, v.30, p.87-92, 1972.

CANALIS, E.; ECONOMIDES, A.N.; GAZZERRO, E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists and the skeleton. **Endocrine Reviews**, v.24, n.2, p.218-235, 2003.

CHENG, H.; JIANG, W.; PHILLIPS, F.M.; HAYDON, R.C.; PENG, Y.; ZHOU, L.; LUU, H.H.; AN, N.; BREYER, B.; VANICHAKARN, P.; SZATKOWSKI, J.P.; PARK, J.Y.; HE, T.C. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 85A, p.1544-1552, 2003.

CHIN, M.; CARSTENS, M. Reconstruction of facial cleft with distraction-assisted in situ osteogenesis (DISO): role of recombinant human bone morphogenetic protein-2 with helistat-activated collagen implant. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 16, n.6, p.1023-1032, 2005.

CHIN, M.; CARSTENS, M. Repair of alveolar clefts with recombinant human bone morphogenetic protein in patients with clefts. **Journal of Craniofacial Surgery**, v.16, n.5, p.778-789, 2005.

CHO, Y.R.; GOSAIN, A.K. Biomaterials in craniofacial reconstruction. **Clinics Plastic Surgery**, v.31, n.3, p.377-85, Jul. 2004.

CRAVEN, C.; COLE, P.; HOLLIER JUNIOR, L.; STAL, S. Ensuring Success in Alveolar Bone Grafting: A Three-Dimensional Approach. **Journal of Craniofacial Surgery**, v.18, n.4, p.855-59, Jul. 2007.

CUTTING, C.B.; GRAYSON, B.H. Re:The effects of gingivoperiosteoplasty following alveolar molding with a pin-retained Latham appliance versus secondary bone grafting on midfacial growth in patients with unilateral clefts. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 122, n.3, p. 871-873, Sep. 2008.

DICKINSON, B.P.; ASHLEY, R.K.; WASSON, K.L.; O'HARA, C.; GABBAY, J.; HELLER, J.B.; BRADLEY, J.P. Reduced morbidity and improved healing with bone morphogenetic protein-2 in older patients with alveolar cleft defects. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 121, n.1, p. 209-217, Jan. 2008.

EINHORN, T.A. Clinical applications of Recombinant Human BMPs: Early Experience and Future Development. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 85A, p.82-88, 2003.

EINHORN, T.A.; MAJESKA, R.J.; MOHAIDEEN, A.; KAGEL, E.M.; BOUXSEIN, M.L.; TUREK, T.J.; WOZNEY, J.M. A Single Percutaneous Injection Of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Accelerates Fracture Repair. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v.85A, p.1425-1435, 2003.

ENEMARK, H.; SINDET-PEDERSEN, S.; BUNDGAARD, M. Long-term results after secondary bone grafting of alveolar clefts. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 45, n.11, p.913-919, 1987.

ENGDAHL, E. Bone regeneration in maxilla defects. An experimental investigation on the significance of periosteum and various media (blood, Surgicel, bone marrow and bone grafts on bone formation and maxilla growth. **Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery**, suppl.8, 1972.

FALLUCCO, M.A.; CARSTENS, M.H. Primary reconstruction of alveolar clefts using recombinant human bone morphogenetic protein-2: clinical and radiographic outcomes. **Journal of Craniofacial Surgery**, v.20, sup. 2, p.1759-1764, Sep. 2009.

FEICHTINGER, M.; MOSSBÖCK, R.; KÄRCHER, H. Evaluation of bone volume following bone grafting in patients with unilateral clefts of lip, alveolus and palate using a CT-guided three-dimensional navigation system. . **Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, v. 34, n.3, p.144-149, Mar. 2006.

GROENEVELD, E.H.; BURGER, E.H. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. **European Journal of Endocrinology**, v.142, n.1, p.9-21, 2000.

GROENEVELD, E.H.; VAN DEN BERGH, J.P.; HOLZMANN, P.; TEN BRUGGENKATE, C.M.; TUINZING, D.B.; BURGER, E.H. Histological Observations of a bilateral maxillary sinus floor elevation 6 months and 12 months after grafts with osteogenic protein – 1 device. **Journal of Clinical Periodontology**, v.26, n.12, p.841-846, 1999a.

GROENEVELD, E.H.; VAN DEN BERGH, J.P.; HOLZMANN, P.; TEN BRUGGENKATE, C.M.; TUINZING, D.B.; BURGER, E.H. Histomorphometrical analysis of bone formed in human maxillary sinus floor elevations grafted with OP-1 device, demineralized bone matrix or autogenous bone. Comparison with non grafted sites in a series of case reports. **Clinical Oral Implants Research**. v.10, n.6, p.499-509, 1999b.

HELLQUIST, R. Experiences with infant and delayed periosteoplasty. **Swedish Dental Supplies**, v.15, p.79-87, 1982.

HELLQUIST, R. Facial skeleton growth after periosteal resection. An osteometric, roentgenographic and histologic study in the rabbit and guinea-pig. **Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery**, v.10, suppl.10, p.1-98, 1972.

HELLQUIST, R.; SKOOG, T. The influence of primary periosteoplasty on maxillary growth and deciduous occlusion in cases of complete unilateral cleft lip and palate. A longitudinal study from infancy to the age of 5. **Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery**, v.10, n.3, p.197-208, 1976.

HELLQUIST, R.; SVÄRDSTRÖM, K.; PONTÉN, B. A longitudinal study of delayed periosteoplasty to the cleft alveolus. **Cleft Palate Journal**, v.20, n.4, p.277-288, 1983.

HERFORD, A.S.; BOYNE, P.J.; RAWSON, R.; WILLIAMS, R.P. Bone morphogenetic protein-induced repair of the premaxillary cleft. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 65, n. 11, p.2136-2141, 2007.

HERRERA, J.N.; VICENT, J.J.V.; MORENO, R.V.D.B; OVALLE, L.C. Incidencia de labio leporino y paladar hendido en latinoamérica: período 1982-1990. **Pediatría (Santiago de Chile)**, v.37, n. 1/2, p. 13-19, ene./jun. 1995.

HONMA, K.; KOBAYASHI, T.; NAKAJIMA, T.; HAYASI, T. Computed tomographic evaluation of bone formation after secondary bone grafting of alveolar clefts. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 57, n. 10, p.1209-1213, 1999.

INFUSE BONE GRAFT WEB SITE. Disponível em:<  
<https://www.infusebonegraft.com>>. Acesso em 01/08/2011.

JAVED, A.; BAE, J.S.; AFZAL, F.; GUTIERREZ, S.; PRATAP, J.; ZAIDI, S.K.; LOU, Y.; VAN WIJNEN, A.J.; STEIN, J.L.; STEIN, G.S.; LIAN, J.B. Structural coupling of SMAD and RUNX-2 for Execution of the BMP-2 osteogenic signal. **Journal of Biological Chemistry**, v.283, n.13, p.8412-8422, 2008.

KLOEN, P.; DI PAOLA, M.; BORENS, O.; RICHMOND, J.; PERINO, G.; HELFET, D.L.; GOUMANS, M.J. BMP signaling components are expressed in human fracture callus. **Bone**, v. 33, n.3, p. 362-371, 2003.

KORTEBEIN, M.J.; NELSON, C.L.; SADOVE, A.M. Retrospective analysis of 135 secondary alveolar cleft grafts using iliac or calvarial bone. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 49, n.5, p.493-498, 1991.

LEE, K.S.; HONG, S.H.; BAE, S.C. Both the SMAD and p38 MAPK pathways plays a crucial role in Runx-2 expression following induction by transforming growth factor-B and bone morphogenetic protein. **Oncogene**, v.21, n.47, p.7156-7163, 2002.

MATIC, D.B. Re:Success rate of gingivoperiosteoplasty with and without secondary bone grafts compared with secondary alveolar bone grafts alone. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 121, n.4, p. 1368-1369, Apr. 2008.

MATIC, D.B.; POWER, S.M. Evaluating the success of gingivoperiosteoplasty versus secondary bone grafting in patients with unilateral clefts. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 121, n.4, p. 1343-1353, Apr. 2008b.

MATIC, D.B.; POWER, S.M. The effects of gingivoperiosteoplasty following alveolar molding with a pin-retained Latham appliance versus secondary bone grafting on midfacial growth in patients with unilateral clefts. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 122, n.3, p. 863-870, Sep. 2008a.

MEAZZINI, M.C.; CAPASSO, E.C.; MORABITO, A.; GARATTINI, G.; BRUSATI, R. Comparison of growth results in patients with unilateral cleft lip and palate after early secondary gingivoalveoloplasty and secondary bone grafting: 20 years follow up. **Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery**, v.42, n.6, p.290-295, 2008.

MEAZZINI, M.C.; ROSSETTI, G.; GARATTINI, G.; SEMB, G.; BRUSATI, R. Early secondary gingivo-alveolo-plasty in the treatment of unilateral cleft lip and palate patients: 20 years experience. **Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, v. 38, n.3, p.185-191, Apr. 2010.

MEAZZINI, M.C.; TORTORA, C.; MORABITO, A.; GARATTINI, G.; BRUSATI, R. Alveolar bone formation in patients with unilateral and bilateral cleft lip and palate after early secondary gingivoalveoloplasty: long-term results. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 119, n.15, p. 1527-1537, Apr. 2007.

MILLARD, D.R.; LATHAM, R.A. Improved primary surgical and dental treatment of clefts. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 86, n.5, p. 856-871, Nov. 1990.

MILLARD, D.R.; LATHAM, R.A.; HUIFEN, X.; SPIRO, S., MOROVIC, C. Cleft lip and palate treated by presurgical orthopedics, gingivoperiosteoplasty, and lip adhesion (POPLA) compared with previous lip adhesion method: a preliminary study of serial dental casts. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 103, n.6, p. 1630-1644, May 1999.

- MODOLIN, M.; KAMAKURA, L.; CERQUEIRA, E.M. Classificação, etiologia, patogenia e incidência das fissuras labiopalatinas. In: CARREIRÃO, S.; LESSA, S.; ZANINI, S.A. **Tratamento das fissuras labiopalatinas**. Rio de Janeiro: Revinter, 1996. P.13-18
- OBEROI, S.; CHIGURUPATI, R.; GILL, P.; HOFFMAN, W.Y.; VARGERVIK, K. Volumetric assessment of secondary alveolar bone grafting using cone beam computed tomography. **Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 46, n.5, p. 503-511, Feb. 2009.
- PFEIFER, T.M.; GRAYSON, B.H.; CUTTING, C.B. Nasoalveolar molding and gingivoperiosteoplasty versus alveolar bone graft: an outcome analysis of costs in the treatment of unilateral cleft alveolus. **Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 39, n.1, p. 26-29, Jan. 2002.
- PHIMPHILAI, M.; ZHAO, Z.; BOULES, H.; ROCA, H.; FRANCESCHI, R.T. BMP signaling is required for RUNX2 dependent induction of the Osteoblast phenotype. **Journal of Bone and Mineral Research**, v.21, n.4, p.637-646, 2006.
- ROBERT, B. Bone morphogenetic protein signaling in limb outgrowth and patterning. **Development, Growth and Differentiation**, v.49, n.6, p.455-468, 2007.
- ROSS, R.B. Treatment variables affecting facial growth in complete unilateral cleft lip and palate. **Cleft Palate Journal**, v. 24, n. 1, p.33-44, Jan. 1987.
- SAKOU, T. Bone Morphogenetic Proteins: From Basic Studies to Clinical Approaches. **Bone**, v.22, n.6, p.591-603, 1998.
- SALYER, K.E. Re:Primary reconstruction of alveolar clefts using recombinant human bone morphogenetic protein-2: clinical and radiographic outcomes. **Journal of Craniofacial Surgery**, v.20, sup. 2, p.1765, Sep. 2009.
- SANTIAGO, P.E.; GRAYSON, B.H.; CUTTING, C.B.; GIANOUTSOS, M.P.; BRECHT, L.E.; KWON, S.M.Reduced need for alveolar bone grafting by presurgical orthopedics and primary gingivoperiosteoplasty. **Cleft Palate-Craniofacial Journal**, v. 35, n.1, p. 77-80, Jan. 1998.
- SATO, Y.; GRAYSON, B.H.; GARFINKLE, J.S.; BARILLAS, I.; MAKI, K.; CUTTING, C.B. Success rate of gingivoperiosteoplasty with and without secondary bone grafts compared with secondary alveolar bone grafts alone. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 121, n.4, p. 1356-1367, Apr. 2008.
- SCHLIEPHAKE H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 31, n.5, p.469-484, 2002.
- SEMB, G. Effect of alveolar bone grafting on maxillary growth in unilateral cleft lip and palate patients. **Cleft Palate Journal**, v.25, n. 3, p.288-295, Jul. 1988.

- SERRA E SILVA, F.M.; DE ALBERGARIA-BARBOSA J.R.; MAZZONETTO, R. Clinical Evaluation of association of bovine organic osseous matrix and bovine bone morphogenetic protein versus autogenous bone graft in sinus floor augmentation. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.64, n.6, p.931-935, 2006.
- SKOOG, T. The use of periosteal flaps in the repair of clefts of the primary palate. **Cleft Palate Journal**, v.2, p.332, 1965.
- SPECTOR, J.A.; LUCHS, J.S.; MEHRARA, B.J.; GREENWALD, J.A.; SMITH, L.P.; LONGAKER, M.T. Expression of Bone Morphogenetic Proteins during Membranous Bone Healing. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 107, n.1, p.124-134, 2001.
- SPINA, V. A Proposed Modification for the Classification on Cleft Lip and Cleft Palate. **Cleft and Palate Journal**, v.10, n.3, p. 251-252, Jul. 1973.
- STRYKER WEB SITE. Disponível em: <<http://www.stryker.com/cn/products/Orthobiologicals/Osteoinductive/OP-1/index.htm>>. Acesso em: 01º/08/11.
- TAI, C.C.; SUTHERLAND, I.S.; MCFADDEN, L. Prospective analysis of secondary alveolar bone grafting using computed tomography. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 58, n. 11, p.1241-1249, Nov. 2000.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. SISTEMA DE BIBLIOTECAS. **Referências (Normas para a apresentação de documentos científicos; 4)**. 2ª. Edição. Curitiba: Editora UFPR, 2007b.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. SISTEMA DE BIBLIOTECAS. **Teses, Dissertações, monografias e outros trabalhos acadêmicos (Normas para a apresentação de documentos científicos; 2)**. 2ª. Edição. Curitiba: Editora UFPR, 2007a.
- URIST, M.R. Bone Formation by autoinduction. **Science**, v.150, n.698, p.893-899, 1965.
- URIST, M.R.; HUO, Y.K.; BROWNELL, A.G.; HOHL, W.M.; BUYSKE, J.; LIETZE, A.; TEMPST, P.; HUNKAPILLER, M.; DELANGE, R.J. Purification of bovine bone morphogenetic protein by hydroxyapatite chromatography. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.81, n.2, p.371-375, 1984.
- URIST, M.R.; STRATES, B.S. Bone morphogenetic protein. **Journal of Dental Research**, v.50, n.6, p.1392-1406, 1971.
- VAN DEN BERGH, J.P.; TEN BRUGGENKATE, C.M.; GROENEVELD, H.H.; BURGER, E.H.; TUINZING, D,B. Recombinant human bone morphogenetic protein -7 in maxillary sinus floor elevation surgery in 3 patients compared to autogenous bone graft. A clinical pilot study. **Journal of Clinical Periodontology**, v.27, n.9, p.627-636, 2000.

VAN DER MEIJ, A.J.; BAART, J.A.; PRAHL-ANDERSEN, B.; VALK, J.; KOSTENSE, P.J.; TUINZING, D.B. Bone volume after secondary bone grafting in unilateral and bilateral clefts determined by computed tomography scans. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiol. Endod.**, v.92, n.2, p.136-141, Aug. 2001.

WOZNEY, J.M.; ROSEN, V.; CELESTE, A.J.; MITSOCK, L.M.; WHITTERS, M.J.; KRIZ, R.W.; HEWICK, R.M.; WANG, E.A. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. **Science**, v.242, n.4885, p.1528-1534, 1988.

YU, Y.; YANG, J.L.; CHAPMAN-SHEATH, P.J.; WALSH, W.R. TGF-beta, BMPs, and their signal transducing mediators, SMADS in rat fracture healing. **Journal of Biomedical Materials Research**, v.60, n.3, p.392-397, 2002.

## APÊNDICE

### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: USO DE PROTEÍNA MORFOGENÉTICA ÓSSEA HUMANA (RHBMP-2) EM PACIENTES PORTADORES DE FISSURAS LABIOPALATINAS.

Investigador: Renato da Silva Freitas

Local da Pesquisa: Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Labio Palatal

Endereço e telefone (celular): Av. República Argentina 4334, Portão, Curitiba Fone 32471137

### PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

### INTRODUÇÃO

Tipicamente, o reparo da região alveolar em pacientes fissurados é feito com utilização de enxertos ósseos de região da bacia, para preencher o defeito da maxila, aproximadamente ao redor de 6 a 10 anos de idade. Desde 1974, quando Boyne publicou sua experiência no reparo da discontinuidade alveolar utilizando osso autógeno de crista ilíaca, a utilização destes enxertos tornou-se o procedimento padrão. No entanto, apesar de apresentar bons resultados, a utilização destes enxertos é limitada por certa morbidade que inclui dor significativa na área doadora e possível parestesia sobre a face lateral da coxa. Na tentativa de minimizar estes desconfortos pós-operatórios, métodos alternativos têm sido desenvolvidos.

BMP é uma proteína que está envolvida no desenvolvimento embriológico e formação do osso. Quantidades mínimas destas proteínas estão presentes no esqueleto maduro, podendo estar envolvidas na manutenção óssea e reparo de fraturas. Extenso estudo realizado por Boyne demonstrou a habilidade do rhBMP-2 em formar osso membranoso. No entanto, apesar da utilização do rhBMP-2 representar uma nova possível opção de tratamento, a falta de estudos randomizados controlados torna necessário a realização de novas pesquisas. Neste estudo, propomos o uso de rhBMP-2 como alternativa ao osso proveniente da crista ilíaca autógena como fonte de enxerto ósseo.

### PROPÓSITO DO ESTUDO

Neste estudo, propomos o uso de rhBMP-2 como alternativa ao osso proveniente da crista ilíaca autógena como fonte de enxerto ósseo. Este é uma substância utilizada para estimular a formação de osso no local da fissura óssea, para se evitar que se realizem enxertos ósseos.

### SELEÇÃO

Serão selecionados 20 pacientes portadores de fissuras labiopalatinas, com idade entre 6 e 8 anos. Estes pacientes, previamente submetidos à queiloplastia e palatoplastia, terão origem no Ambulatório de Cirurgia Craniofacial do Centro de Atendimento Integral ao Fissurado Labio Palatal. Somente serão admitidos pacientes com seguimento neste serviço desde o início do tratamento. Pacientes sindrômicos serão excluídos.

No pré-operatório estes pacientes serão submetidos a preparo ortodôntico e a seguir serão divididos randomicamente em dois grupos: no primeiro grupo (grupo controle), os pacientes serão submetidos a enxerto ósseo alveolar proveniente de crista ilíaca e, no segundo grupo (grupo caso), os pacientes serão submetidos à aplicação de rhBMP-2 com esponja de colágeno absorvível.

### PROCEDIMENTOS

O procedimento cirúrgico padrão é semelhante nos dois grupos, técnica previamente descrita por Boyne<sup>1</sup>. A diferença se dá apenas no material a ser colocado no defeito alveolar. O grupo controle terá a presença de área doadora para o enxerto ósseo, não presente no outro grupo. A técnica cirúrgica empregada deve confeccionar uma loja de tecidos de tal forma a cobrir totalmente o enxerto ou a proteína utilizada para evitar sua exposição na cavidade oral. Através da abertura anterior é colocado o enxerto ósseo de crista ilíaca ou o rhBMP-2 e para o fechamento deve-se realizar síntese sem tensão através da divisão periosteal no retalho lateral, que

permite o avanço deste medialmente. No pós-operatório imediato o paciente recebe dieta líquida fria. Após 2 semanas, introduz-se dieta pastosa que permanece por um período de 4 semanas.

Antes e após a cirurgia serão realizados exames de tomografia sem nenhum custo para os pacientes a serem agendados pela equipe do CAIF. Os exames são indolores e seguros com baixo risco para a saúde.

#### PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

#### CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

#### PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

#### PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irá coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância. Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

#### CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe RENATO DA

SILVA FREITAS. 32471137. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

#### DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas. Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

NOME DO PACIENTE

ASSINATURA

DATA

NOME DO RESPONSÁVEL

ASSINATURA

DATA

(Se menor ou incapacitado)

NOME DO INVESTIGADOR

ASSINATURA

DATA

(Pessoa que aplicou o TCLE)