

KELLY REIS

SUBSTITUTOS ÓSSEOS EM MEDICINA DENTÁRIA:
ALOPLÁSTICOS *VERSUS* XENÓGENOS - REVISÃO SISTEMÁTICA
E META-ANÁLISE QUANTITATIVA.

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

KELLY REIS

SUBSTITUTOS ÓSSEOS EM MEDICINA DENTÁRIA:
ALOPLÁSTICOS *VERSUS* XENÓGENOS - REVISÃO SISTEMÁTICA
E META-ANÁLISE QUANTITATIVA.

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

KELLY REIS

SUBSTITUTOS ÓSSEOS EM MEDICINA DENTÁRIA:
ALOPLÁSTICOS *VERSUS* XENÓGENOS - REVISÃO SISTEMÁTICA
E META-ANÁLISE QUANTITATIVA.

Atesto a originalidade do trabalho

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção
do grau de Mestre em Medicina Dentária.

RESUMO

Muitos são os materiais utilizados atualmente para regeneração óssea na área da medicina dentária e, dentre os materiais mais utilizados, é possível citar os materiais de origem xenógena e os materiais aloplásticos.

Os defeitos ósseos congênitos ou adquiridos, seja por problemas periodontais, perda óssea em consequência de edentulismo parcial ou total, traumatismos, necessidade de elevação do seio maxilar e outras situações onde as bases ósseas são finas ou estreitas para a colocação de implantes, têm promovido constantes estudos nessa área e a necessidade crescente em melhorar o processo de regeneração óssea e osteointegração tem elevado os esforços na busca por materiais sintéticos cada vez mais biocompatíveis, de fácil manuseio, moldáveis e, principalmente com propriedades cada vez mais osteogênicas.

Esse trabalho tem como objetivo a revisão sistemática da literatura, publicada nos últimos 10 (dez) anos, com foco nos estudos comparativos entre os diferentes materiais aloplásticos e xenógenos existentes para a regeneração óssea. As publicações selecionadas utilizaram materiais aloplásticos e xenógenos no mesmo estudo e incluíram análise histomorfométrica, com a percentagem de volume ósseo formado, para a comparação dos resultados.

A hipótese que esse trabalho propôs responder é se há diferenças significativas entre os materiais xenógenos e os sintéticos, quando se aplica como principal requisito o volume de novo osso formado com esses materiais, sendo que H_0 é que não há diferenças estatísticas significativas entre os materiais de regeneração óssea analisados.

Palavras-Chave: xenoenxertos, substitutos ósseos xenógenos, aloplásticos, substitutos ósseos sintéticos, histomorfometria, volume ósseo, regeneração óssea, cimentos de fosfato de cálcio, fosfato-tricálcico, osteogênese.

ABSTRACT

A variety of materials for bone regeneration are used in modern dental and maxillofacial surgeries. Among the materials most used are xenograft and synthetic materials.

Congenital or acquired bone defects, such as periodontal diseases, bone loss from partial or total edentulism, trauma, the necessity of sinus augmentation or other situations where the bone is too thin to have implants loaded have lead the researchers to pursue their investigations into the development of new synthetic materials that enhance the process of bone regeneration and osteointegration. These materials also increase biocompatibility, ease of handling and moldability and improve the osteogenesis process.

The objective of this paper is to do a systematic review and a meta-analysis between different types of xenogenous and synthetic graft materials investigated through comparative studies published in the last 10 years. All the included publications had to be comparative studies with at least one synthetic cement material and one xenograft material, excluding membranes. To be included in this meta-analysis, the comparative studies had to include histomorphometry and had to measure the percentage of bone formation.

For this study, it is hypothesized for H_0 that there is no significant statistical differences between xenograft bone material and synthetic bone materials regarding the percentage volume of new bone growth.

Keywords: xenografts, bone substitutes, alloplasts, synthetic bone substitutes, histomorphometry, bone volume, bone regeneration, calcium phosphate cement, osteogenesis.

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: sintéticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

DEDICATÓRIA

Esse trabalho é dedicado ao meu amado pai Roberto e ao meu melhor amigo, namorado e *partner in crime* Winston. Obrigada por acreditarem no meu potencial e moverem as montanhas necessárias para que eu concluísse mais essa etapa na minha trajetória.

Vocês são insubstituíveis.

AGRADECIMENTOS

Esse trabalho foi desenvolvido por muitas mãos amigas a quem devo o meu mais profundo e sincero agradecimento.

Ao prof. Doutor Jeroen van der Beucken, da Radboud Universiteit Medical Center, na Holanda, que foi uma das primeiras pessoas a acreditar na minha capacidade para desenvolver esse trabalho e que soube utilizar as palavras certas de incentivo quando as coisas não corriam da forma mais suave. Obrigada pela paciência, pela disponibilidade a qualquer hora. E obrigada por plantar idéias na minha cabeça que geraram esse trabalho;

À minha orientadora, prof. Doutora Maria Pia de Melo Alvim Ferraz Tavares, pelas suas correções e por me acalmar nos momentos difíceis. Foi uma grande valia ter sua contribuição nesse trabalho desafiador;

À minha co-orientadora, prof. Doutora Conceição Manso, pela sua amizade, pelas suas palavras atenciosas e pela sua disponibilidade a qualquer hora do dia ou da noite. Se a professora não tivesse confiado nas minhas capacidades, esse trabalho não teria sido possível. Meu muito obrigado por seres minha professora, no sentido mais literal da palavra.

Tenho muito para agradecer também aos colaboradores da Universidade Fernando Pessoa, em especial a turma sensacional composta pela Patrícia, Rita, Eduardo e Nuno, da secretaria clínica da faculdade de ciências da saúde, que estiveram sempre com um sorriso estampado no rosto e um bom dia caloroso, nos dias em que mais precisei.

Minhas queridas amigas da esterilização: Cristina, Susana, Clara e Vanessa, que estiveram sempre disponíveis para me ajudar na minha caminhada clínica. Vocês foram muito importantes nessa minha trajetória e só posso agradecer do fundo do meu coração pelas conversas e pelo ombro amigo que encontrei onde menos esperava encontrar. Vocês são muito especiais e sou feliz por tê-las em minha vida.

Aos meus amados contínuos, Sr. Vasconcelos, Sr. Rezende, Sr. Gomes e Sr. Manuel que me alegraram os dias com suas histórias, com seus sorrisos, com suas amizades. Levo todos vocês em meu coração, para sempre.

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: sintéticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

Um agradecimento muito especial também à prof. Doutora Sandra Gavinha que se fez presente em momentos importantes nessa minha trajetória. Cada palavra e cada olhar foram de extrema importância para que eu conseguisse seguir em frente.

E finalmente, um obrigado aos meus pais, que me deram asas para voar cada vez mais alto e mais longe.

ÍNDICE GERAL

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
ÍNDICE GERAL	x
ÍNDICE DE FIGURAS	xii
ÍNDICE DE TABELAS	xiii
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xv
I. INTRODUÇÃO	1
II. ENXERTOS ÓSSEOS NA MEDICINA DENTÁRIA	4
1. MATERIAIS AUTÓGENOS	5
2. MATERIAIS ALÓGENOS	6
3. MATERIAIS XENÓGENOS	7
4. MATERIAIS SINTÉTICOS	9
5. TIPOS DE ENXERTOS ÓSSEOS SINTÉTICOS	10
5.1. Biocerâmicas	12
5.1.1. Cimentos a base de Fosfato de Cálcio	13
i. Hidroxiapatita	15
ii. Beta-fosfato tricálcico	16
iii. Alpha-fosfato tricálcico	16
5.1.2. Sulfato de Cálcio	17
5.1.3. Vidros bioactivos	17
5.2. Polímeros	18
6. APLICAÇÕES CLÍNICAS	19
i. Cirurgia e Periodontia	19
III. DESENVOLVIMENTO – META-ANÁLISE	21
1. MATERIAIS E MÉTODOS	21
1.2 Análise de dados	28
1.3 Publicações	28

2. RESULTADOS	29
2.1 Subgrupos: Tipo de modelo de estudo	32
2.2 Subgrupos: Tipo de material analisado	39
3. DISCUSSÃO	43
3.1. Análise por subgrupo	46
3.1.1. Subgrupo: Ratos	49
3.1.2. Subgrupo: Minipigs/Guineapigs	50
3.1.3. Subgrupo: Coelhos	52
3.1.4. Subgrupo: Cães	55
3.1.5. Subgrupo: Humanos	57
3.1.6. Subgrupo: Bio-Oss® x Alopásticos	62
3.2 Avaliação da aplicabilidade prática da evidência	62
IV. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS	64
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
VI. ANEXOS.....	74
1. Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados.....	74
2. Risco de viés (Bias) associado a cada artigo incluído na meta-análise	77

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Processos para a formação óssea	4
Figura 2: Princípios da engenharia de tecido.	10
Figura 3: Passos envolvidos no desenho, fabrico e caracterização de <i>scaffolds</i> biodegradáveis para aplicações na área da engenharia de tecidos ósseos.	11
Figura 4: Tipos de biocerâmicas.	12
Figura 5: Imagem do ecran do <i>software</i> EROS, de seleção e inclusão dos artigos para a meta-análise.	23
Figura 6: Fluxograma da meta-análise.....	24

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Componentes do osso.	5
Tabela 2: Marcas comerciais, composição e mecanismos de ação descritos pelos fabricantes.	14
Tabela 3: Características dos estudos incluídos nessa revisão sistemática e meta-análise	25
Tabela 4: Comparação entre o osso humano e animal: quatro atributos.	47
Tabela 5: Artigos incluídos no subgrupo ratos.....	49
Tabela 6: Artigos incluídos no subgrupo minipigs/guineapigs	50
Tabela 7: Artigos incluídos no subgrupo coelhos.....	52
Tabela 8: Artigos incluídos no subgrupo cães.....	55
Tabela 9: Artigos incluídos no subgrupo humanos	57

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Percentual de artigos identificados nesse estudo, por revista. Fator de Impacto (F.I) por revista, nos últimos 5 anos.	28
Gráfico 2: Forest plot com resposta global para todos os estudos (início)	30
Gráfico 3: Média e desvio padrão da % de volume ósseo obtido com materiais aloplásticos e xenógenos, subgrupo: ratos.....	33
Gráfico 4: Forest plot para o subgrupo: ratos.....	33
Gráfico 5: Média e desvio padrão da % de volume ósseo obtido com aloplásticos e xenógenos, subgrupo: minipigs/guineapigs.....	34
Gráfico 6: Forest plot para o subgrupo: minipigs/guineapigs.	34
Gráfico 7: Média e desvio padrão da % de volume ósseo obtido com aloplásticos e xenógenos, subgrupo: coelhos.	35
Gráfico 8: Forest plot do subgrupo: coelhos.	35
Gráfico 9: Média e desvio padrão da % de volume ósseo obtido com aloplásticos e xenógenos, subgrupo: cães.	36
Gráfico 10: Forest plot do subgrupo: cães	36
Gráfico 11: Média e desvio padrão da % de volume ósseo obtido com aloplásticos e xenógenos, subgrupo: humanos.	37
Gráfico 12: Forest plot do subgrupo: humanos.	38
Gráfico 13: Forest plot do subgrupo: xenógeno (Bio-Oss®) <i>versus</i> Aloplásticos (todos)	40
Gráfico 14: Forest plot do subgrupo: xenógeno (Bio-Oss®) <i>versus</i> aloplástico (HA)...	41
Gráfico 15: Forest plot do subgrupo: xenógeno (Bio-Oss®) <i>versus</i> aloplástico (BCP). 41	
Gráfico 16: Forest plot do subgrupo: xenógeno (Bio-Oss®) vs aloplástico (B-TCP)....	42
Gráfico 17: Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés (Bias) dos artigos selecionados para essa meta-análise.....	44
Gráfico 18: Funnel plot de todos os 23 estudos incluídos na meta-análise	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A

ACP – fosfato de cálcio amorfo

ABBM – matriz inorgânica de osso bovino

α -TCP – alfa- fosfato tricálcico

B

BCP – fosfato de cálcio bifásico

BG – vidro bioactivo

BMPs – proteínas morfogênicas ósseas

β -TCP – beta-fosfato tricálcico

C

CC – cálcio carbonatado

CDHA – hidroxiapatita deficiente em cálcio

CP – fosfato de cálcio

CPC – cimento de fosfato de cálcio

CS – sulfato de cálcio

CSH– sulfato de cálcio hemihidratado

E

e-HA – hidroxiapatita de casca de ovo

F

FI – fator de impacto

H

HA – hidroxiapatita

I

I² – índice de inconsistência

M

MBCP - fosfato de cálcio bifásico macroporoso

MCPM – fosfato monocálcio monohidratado

μCT – micro-tomografia computadorizada

MHA – hidroxiapatita e magnésio

mm - milímetro

MSC – células mesenquimais

P

PLA– ácido poliláctico

PLGA – poly(lactic-co-glycolic acid)

R

rhGDF-5– fator-5 de crescimento e diferenciação humana recombinante

S

SC – componente de pesquisa

SD – desvio padrão

T

TCP – fosfato tricálcio

TTCP – Fosfato tetracálcio

I. INTRODUÇÃO

Além do osso autólogo, diversos outros materiais são usados na medicina dentária e cirurgias buco-maxilo faciais para a substituição ou reparo de defeitos ósseos e a seleção do melhor material depende de diversos fatores, que incluem: viabilidade do tecido, além do tamanho, forma e volume do defeito. (Kasahara et al., 2010, Oryan et al., 2014).

Em condições saudáveis, pequenos defeitos ósseos conseguem se regenerar espontaneamente, porém, defeitos ou perda óssea extensa, fraturas patológicas, infecção do osso por problemas periodontais ou doenças sistêmicas podem influenciar a cicatrização e regeneração do osso, necessitando intervenção cirúrgica e a escolha por um substituto ósseo (Kasahara et al., 2010, Saito and Marumo, 2010).

Defeitos ósseos extensos são geralmente tratados com osso autólogo, retirados da crista ilíaca ou da calvária. O osso autólogo contém células osteogênicas capazes de sintetizar osso novo e a sua estrutura serve de *scaffold*, fazendo desse procedimento o *gold standard* do enxerto ósseo. Contudo, esse procedimento traz algumas desvantagens como: um prognóstico incerto e uma cirurgia no local da retirada do osso, além de algumas sequelas que podem ocorrer no processo, como o risco de infecções. Ainda, a quantidade e qualidade do osso dador pode ser insuficiente, por conta de problemas relacionados com a idade ou desordens que podem afectar a condição médica do paciente (ex. doenças metabólicas, osteoporose, diabetes)(Wang and Al-Shammari, 2002, Kasahara et al., 2010, Oryan et al., 2014).

Para evitar complicações, outros substitutos ósseos são muitas vezes utilizados em defeitos de médio e pequeno tamanho e incluem: osso humano que não o do próprio paciente (ex. extraído de cadáveres, também chamados aloenxertos), osso de outra espécie que não humana (xenoenxertos); e materiais sintéticos com propriedades osteocondutoras e que podem ser reabsorvidos pelo organismo, libertando substâncias que contribuem para a formação de osso novo (materiais aloplásticos como: cerâmicas, vidros bioactivos, polímeros, hidroxiapatita sintética)

Os materiais de origem animal, ou xenógenos, são muito utilizados na medicina dentária. São materiais muito bem documentados e estudados há mais de 3 décadas. Sua osteocondutividade advém da sua estrutura inorgânica, composta principalmente de Hidroxiapatita (HA), obtida através da remoção de toda proteína orgânica (Bannister and Powell, 2008).

Esses materiais podem ser das mais diversas origens, sendo as mais utilizadas a de origem bovina e porcina. Outras origens também incluem: equina, exoesqueleto de corais, cascas de ovos, entre outros (Schwartz et al., 2008, Crespi et al., 2011, Zecha et al., 2011, Iezzi et al., 2012).

Uma das vantagens dos materiais xenógenos é a similaridade da sua composição química com o osso humano, com uma proporção cálcio/fosfato de 1.67, idêntica ao do osso humano (Kurkcu et al., 2012).

A sua desvantagem advém de questões éticas, religiosas e de saúde, como a relação controversa do risco de transmissão de doenças, por exemplo (Kim et al., 2013, Oryan et al., 2014).

Materiais sintéticos, como cerâmicas e vidros bioativos (BG) têm sido utilizados em pequenos defeitos ósseos causados por problemas periodontais ou perda dentária, tendo como desvantagem o facto de não induzirem diferenciação celular, que traz benefícios na regeneração de defeitos extensos e assegura formação de osso novo. Outra desvantagem de alguns desses materiais recai sobre suas propriedades, pela falta de moldabilidade à forma do defeito, tornando a cicatrização ou osteointegração difícil, o que diminui a resistência do osso (Takechi et al., 1998, Ambard and Mueninghoff, 2006, Ginebra et al., 2006).

Dentro do grupo das cerâmicas, os materiais à base de fosfato de cálcio (CPC) são materiais extensamente estudados e frequentemente utilizados como enxertos ósseos pela sua similaridade composicional com o osso natural. Quando o fosfato de cálcio se transforma em HA, esse material demonstra ótima biocompatibilidade. Além da forma granular, esses materiais podem ser manipulados em forma de pasta, o que diminui o

tempo de aplicação e, principalmente, melhora a moldabilidade ao defeito (Takechi et al., 1998, Ambard and Mueninghoff, 2006, Felix Lanao et al., 2011, Barradas et al., 2012a, Luneva et al., 2013)

O uso dos CPC para defeitos de maior tamanho restringe-se pela sua falta de osteoindutividade e, por isso, vários são os estudos nessa área, a fim de suprir essa necessidade para a obtenção de um material que, no futuro, possa substituir o atual *gold standard* dos enxertos ósseos.

Outros materiais podem ser incorporados aos *scaffolds* de origem sintética ou xenógena, com o intuito de melhorar suas propriedades osteogênicas. Fatores de crescimento, conteúdo celular, osso autógeno e elementos terapêuticos são alguns dos materiais estudados e incorporados a esses materiais com o objetivo de aumentar o desempenho biológico e melhorar a quantidade e qualidade do osso novo (Russell, 2006, 2007, Matos et al., 2010, Habibovic and Barralet, 2011, Cattalini et al., 2012, Alghamdi et al., 2014, Manzano-Moreno et al., 2014, Oryan et al., 2014, Ribeiro et al., 2014).

O interesse pessoal por esse tema surgiu durante estudo internacional na Radboud Universiteit Medical Center, na Holanda. Nessa experiência tive a oportunidade de conhecer os diversos projectos em andamento, na área de biomateriais, e conhecer os passos para o desenvolvimento de pesquisa de novos materiais que tragam melhorias na qualidade e quantidade do osso, com cada vez mais propriedades osteogênicas, a fim de diminuir suas desvantagens em relação ao material autógeno.

Com base nessas informações, são propósitos desse trabalho:

- Fazer uma revisão da literatura sobre os diferentes materiais para regeneração óssea, com ênfase nos materiais de maior utilização em Medicina Dentária;

- Foi objetivo desse trabalho fazer uma revisão sistemática e uma meta-análise a fim de determinar se há diferenças significativas no percentual médio de volume ósseo formado quando os materiais aloplásticos são comparados aos materiais xenógenos, através da inclusão nesse trabalho apenas de estudos que tenham uma análise histomorfométrica nos seus resultados;

II. ENXERTOS ÓSSEOS NA MEDICINA DENTÁRIA

A utilização de qualquer material como enxerto ósseo, deve obedecer alguns requisitos para um ótimo desempenho: 1) fornecimento ilimitado sem comprometer a área dadora; 2) promover a osteogênese; 3) não apresentar resposta imunológica do hospedeiro; 4) revascularizar rapidamente; 5) estimular a osteoindução; 6) promover a osteocondução e 7) ser substituído completamente por osso em quantidade e qualidade semelhante ao do hospedeiro (Fröhlich et al., 2008, Athanasiou et al., 2010, Oryan et al., 2014).

OSTEOGÊNESE	<ul style="list-style-type: none">• Refere-se a formação e desenvolvimento do tecido ósseo.• Materiais osteogênicos são derivados ou compostos por tecidos naturais envolvidos no crescimento ou reparação óssea.
OSTEOINDUÇÃO	<ul style="list-style-type: none">• É a capacidade de um material de induzir formação óssea, influenciando a diferenciação ou maturação das células mesenquimais em células formadoras de osso. (osteoprogenitoras → osteoblastos)
OSTEOCONDUÇÃO	<ul style="list-style-type: none">• É a capacidade de um material de guiar a formação do tecido ósseo sobre uma superfície ou dentro de poros.

Figura 1: Processos para a formação óssea

Vários são os materiais disponíveis para enxertos ósseos e a seleção do material ideal depende de uma série de fatores, tais como: disponibilidade do material, tamanho do defeito, tamanho, forma e volume do enxerto, biomecânica, manipulação, custo, questões éticas, características biológicas e complicações associadas (Oryan et al., 2014).

Dentre as opções disponíveis na área da regeneração óssea, o *gold standard* continua sendo o osso autógeno, pelas suas capacidades osteoindutores e osteogênicas. Todos os demais materiais – alográficos, xenográficos e biomateriais sintéticos – possuem limitações, que devem ser levadas em conta, dependendo da sua utilização (Oryan et al., 2014). Essas categorias serão descritas brevemente abaixo.

1. MATERIAIS AUTÓGENOS

São os chamados materiais *gold standard* dos enxertos ósseos, na área da medicina e medicina dentária. Essa denominação se deve ao facto de esses materiais possuírem muitos dos requisitos considerados como ótimos para um enxerto ósseo: biocompatível, não tóxico, osteogênico, osteoindutor e osteocondutor (Matsumoto et al., 2012, Yazdi et al., 2013).

Tabela 1: Componentes do osso.
(A composição pode variar de espécie para espécie e de osso para osso). Fonte: (Murugan and Ramakrishna, 2005)

Fase inorgânica	Peso%	Fase orgânica	Peso%
Hidroxiapatita	~60	Colagêneo	~20
Carbonato	~4	Água	~9
Citrato	~0,9	Proteínas não colagêneas (osteocalcina, osteopontina, trombospondina, proteínas morfogênicas (BMP's), sialoproteína, sérum)	~3
Sódio	~0,7		
Magnésio	~0,5		
Outros (Cl ⁻ , F ⁻ , K ⁺ , Sr ²⁺ , Pb ²⁺ , Zn ²⁺ , Cu ²⁺ , Fe ²⁺)		Outros (Polissacarídeos, lipídeos, citoquinas)	
		Células primárias do osso (Osteoblastos, osteócitos, osteoclastos)	

Essas vantagens são fundamentais para uma rápida e eficiente regeneração óssea, principalmente em defeitos considerados de tamanho crítico (>5mm), visto que a vascularização fica diminuída no centro desses defeitos (Wang and Al-Shammari, 2002, Park et al., 2009, Matsumoto et al., 2012, Yazdi et al., 2013). O tempo de cicatrização também é dependente do material utilizado, sendo o osso autólogo mais rapidamente vascularizado e, por isso, mais osteogênico dentre todos os materiais atualmente disponíveis (Froum et al., 2006, Galindo-Moreno et al., 2008).

É importante ressaltar que a combinação de osso cortical e medular é das mais vantajosas na área da regeneração óssea, visto que une duas importantes características:

o suporte e a resistência mecânica do osso cortical e a função osteogênica do osso medular (Galindo-Moreno et al., 2008).

Na medicina dentária, esse tipo de procedimento é utilizado apenas em casos críticos, como a reconstrução de maxilares, defeitos ósseos congênitos, tumores e defeitos ósseos maiores que 5mm, devido a quantidade limitada de osso intra-oral e a necessidade de um procedimento extra para retirar osso de outra área, com necessidade de internamento, ambiente hospitalar e equipa multidisciplinar (Wang and Al-Shammari, 2002, Szabo et al., 2005). Com a necessidade de uma cirurgia extra para retirada de osso autógeno, aumentam os riscos inerentes a qualquer cirurgia: dor, infecção, cicatrizes, além de custos extras com internamento e equipa multidisciplinar (Szabo et al., 2005, Vahabi et al., 2012).

O osso autólogo, embora ainda considerado como a melhor opção, tem sido substituído ao longo dos anos por outros materiais, com a finalidade de diminuir a morbidade do paciente, os custos do tratamento e tempo cirúrgico, bem como pós-operatório.

2. MATERIAIS ALÓGENOS

Os ossos alógenos, apesar de utilizados com certa frequência em tratamentos regenerativos em algumas áreas da medicina, em medicina dentária não é um dos materiais de primeira opção. Ainda há alguma controversia relativamente a sua osteoindutividade, bem como seu risco de rejeição imunológica, incompatibilidade sanguínea, transmissão de doenças (Yazdi et al., 2013, Oryan et al., 2014).

Materiais alógenos são considerados fonte de colagêneo tipo I e proteínas morfogênicas (BMPs), que lhes conferem capacidades osteoindutoras. Mas, embora com origem na espécie humana, possuem diferentes composições genéticas, o que eleva a polémica sobre rejeição imunológica, compatibilidade sanguínea e transmissão de doenças ou células tumorais (Tamimi et al., 2006, Yazdi et al., 2013, Oryan et al., 2014). Considerado osteoindutor e osteocondutor, não possui propriedades osteogênicas

e o seu processamento acaba por diminuir suas características biológicas e mecânicas (Yazdi et al., 2013, Oryan et al., 2014).

Embora com algumas vantagens similares ao osso autógeno e uma maior disponibilidade, os materiais alógenos possuem um alto custo de processamento, além das já mencionadas desvantagens quanto a transmissão de doenças, rejeição imunológicas e questões religiosas (Oryan et al., 2014).

3. MATERIAIS XENÓGENOS

É um dos materiais mais utilizados pelos médicos dentistas. Sua eficácia é muito bem documentada em vários estudos comparativos com outros materiais, principalmente junto ao osso autólogo (Carvalho et al., 2007, Galindo-Moreno et al., 2008, Lee et al., 2009, Lindgren et al., 2012, Mahesh et al., 2013, Oryan et al., 2014).

Um dos materiais xenógenos com mais publicações e muito conhecido pelos médicos dentistas é o Bio-Oss®. Obtido a partir da HA bovina, umas das suas principais características é sua semelhança em composição química com a HA humana. Sua proporção cálcio/fosfato de 1.67 é idêntica à encontrada no osso humano (Tamimi et al., 2006, Yazdi et al., 2013).

Materiais de outras origens, como equina, porcina, exoesqueletos de corais e mesmo cascas de ovos têm sido estudadas e comercializadas (Scarano et al., 2006, Schwartz et al., 2008, Park et al., 2009, Crespi et al., 2011, Zecha et al., 2011, Iezzi et al., 2012, Lee et al., 2012, Gunn et al., 2013, Tanuma et al., 2013).

Cada material possui características específicas, mas de forma geral, dentre as vantagens desses materiais, é possível citar: seu baixo custo, grande disponibilidade e osteocondução (Oryan et al., 2014).

Constituídos integralmente por osso anorgânico, sem conteúdo orgânico ou celular, alguns materiais, como o Bio-Oss®, são considerados também osteoindutores, informação que entra em conflito com alguns autores, que consideram que a

osteoidução acontece quando há material celular, como proteínas morfogênicas, fatores de crescimento ou algum material vivo na composição do enxerto ósseo (Yazdi et al., 2013, Oryan et al., 2014).

Por essa característica osteoindutora, os materiais de origem animal têm sido alvo de polêmicas e discussões sobre sua utilização em humanos. Como um material natural, é possível que mantenha algumas de suas características originais após seu processamento, como por exemplo, alguma actividade celular que lhes confere a característica osteoindutora (Lindgren et al., 2012, Kim et al., 2013).

Embora as empresas que comercializam os ossos de origem xenógena garantam que seus produtos são completamente ausentes de qualquer material orgânico, alguns cirurgiões plásticos detectaram proteínas, como o colagêneo, no Bio-Oss®, após uma cirurgia ortognática (Honig et al., 1999). Em outro estudo, foi reportada a reação à corpos estranhos, que consistia em células multinucleadas encapsuladas dentro de partículas de osso bovino anorgânico, após uma análise histológica (Bannister and Powell, 2008). Esses achados contribuem para a polêmica sobre a transmissão de doenças que pode ocorrer quando da utilização desses materiais. Por mais esporádicos que esses casos possam acontecer, é importante informar o paciente sobre esse risco e sobre alternativas.

Se não há componente orgânico nos materiais xenógenos, suas capacidades osteoindutoras são questionáveis e, embora muitos estudos confirmem suas características de osseointegração, outros materiais têm sido alvo de estudos, a fim de ultrapassar as questões éticas e religiosas dos materiais xenógenos, bem como melhorar as capacidades de manipulação, para facilitar o procedimento para os médicos e médicos dentistas (Jensen et al., 2006, Poehling et al., 2006, Cordaro et al., 2008, Froum et al., 2008, Galindo-Moreno et al., 2008, Schwartz et al., 2008, Simunek et al., 2008, Kim do et al., 2010, Kruse et al., 2011, Iezzi et al., 2012, Kurkcu et al., 2012, Lindgren et al., 2012, Ezirganli et al., 2013, Lambert et al., 2013, Schmidlin et al., 2013, de Lange et al., 2014).

Além das questões acima mencionadas, esses materiais necessitam de uma manipulação experiente. Como são materiais particulados, eles têm a necessidade da utilização de uma membrana para manter as partículas estáticas no local do defeito e evitar que o tecido conectivo invada a área que deve ser remodelada, o que torna o procedimento mais complicado (Wallace et al., 2005, Zecha et al., 2011, Vahabi et al., 2012).

4. MATERIAIS SINTÉTICOS

Quando se fala em reparação óssea, duas vias de atuação podem ser consideradas: a reposição de osso no local do defeito ou a substituição de material para promover a regeneração óssea. Este último é o papel dos materiais ósseos sintéticos.

Os materiais sintéticos – ou aloplásticos – quando comparados com o método cirúrgico para obtenção de material autógeno, possuem várias vantagens, tais como: biocompatibilidade, osteocondução, injectabilidade, moldabilidade, fácil manipulação, procedimento minimamente invasivo, redução de cicatriz (pois apenas o local afectado é cirurgicamente tratado e apenas uma cirurgia é necessária), além do risco diminuído de infecção e outras complicações (Felix Lanao et al., 2011, Wang et al., 2014). Outra vantagem é sua grande disponibilidade, já que o material pode ser facilmente fabricado em escala, diferentemente dos materiais autógenos, alógenos ou xenógenos.

A demanda crescente por materiais para reconstrução óssea tem estimulado a pesquisa na área de biomateriais, a fim de suprir a escassa fonte de osso autógeno e alógeno disponível (Fröhlich et al., 2008). Vários materiais biocerâmicos têm sido desenvolvidos como alternativa; e vários estudos – experimentais e clínicos – têm demonstrado as propriedades osteocondutoras (materiais que facilitam a infiltração pelo osso que está ao redor do defeito) desses materiais quando utilizados em defeitos ósseos de médio e pequeno tamanho, aumento da crista óssea para colocação de implantes, defeitos ósseos por doença periodontal e para elevação do seio maxilar (Barradas et al., 2012a, Antunes et al., 2013, Bagoff et al., 2013, Canuto et al., 2013, Ezirganli et al., 2013).

É importante ressaltar que os biomateriais sintéticos não possuem propriedades osteoindutoras (com potencial para induzir formação de osso), consideradas ideais para a formação de osso novo. Por essa razão, a utilização desses materiais ainda traz algumas desvantagens quando utilizados nos defeitos ósseos de tamanho crítico, o que estimula a pesquisa constante e a inclusão de outros componentes, na tentativa de melhorar seu desempenho. Essa área de estudo, chamada bioengenharia de tecidos, se baseia em elementos-chave, que formam a tríade: 1) *scaffold* ou material carregador; 2) componentes biológicos (fatores de crescimento, medicamentos); 3) células.

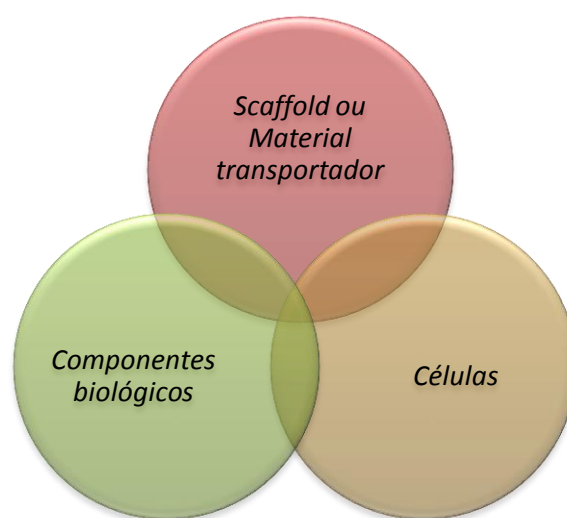


Figura 2: Princípios da engenharia de tecido.

5. TIPOS DE ENXERTOS ÓSSEOS SINTÉTICOS

Após um estudo comparativo entre os diferentes tipos de enxertos ósseos, Athanasius (2010) enfatiza que: para decidir qual o material mais apropriado para determinado procedimento, é necessário um bom entendimento da função biológica (osteogênese, osteoindução e osteocondução) de cada material. Também se faz necessário considerar se as condições do hópedeiro (paciente) são estáveis, pois é um critério essencial para a incorporação de qualquer enxerto ósseo.

Os enxertos ósseos estão evoluindo e passando por inúmeras mudanças e há muito já se fala em enxertos ósseos sintéticos e substitutos ósseos em detrimento dos enxertos autólogos, alógenos ou mesmo xenógenos (Tamimi et al., 2006, Thompson et al., 2006, Vahabi et al., 2012, Yazdi et al., 2013).

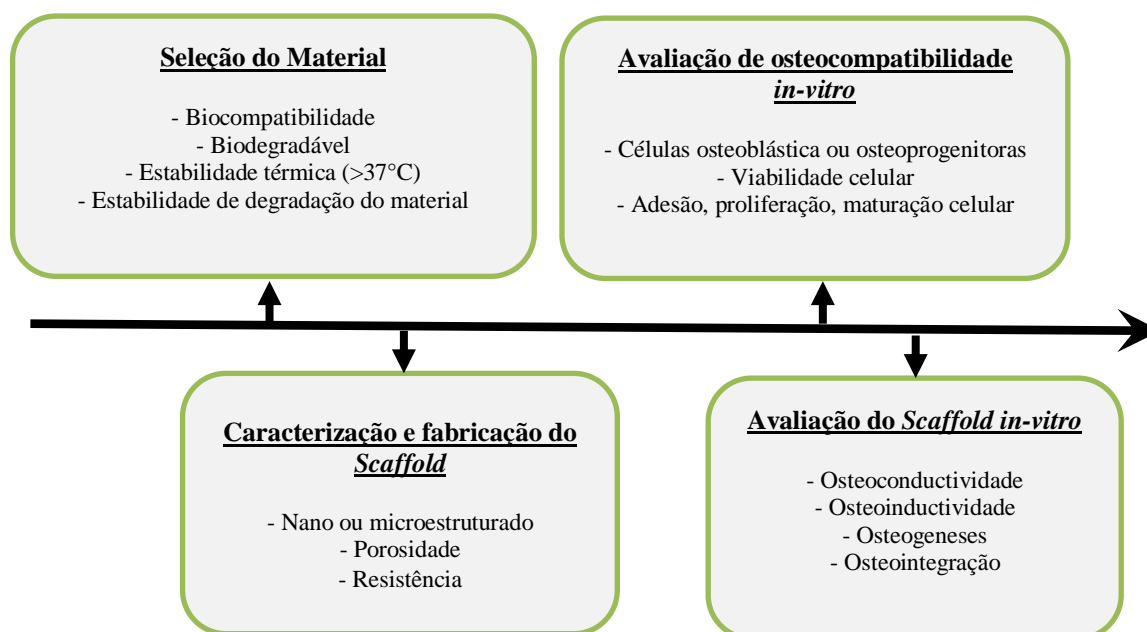


Figura 3: Passos envolvidos no design, fabrico e caracterização de *scaffolds* biodegradáveis para aplicações na área da engenharia de tecidos ósseos.

Fonte: An Introduction to Biomaterials (Hollinger, 2011)

Os cimentos bioativos são considerados a nova geração de substitutos ósseos, pela sua moldabilidade, auto-endurecimento e osteocondutividade. Mas, embora esses biomateriais já sejam largamente utilizados, ainda necessitam aprimoramento das suas propriedades (Schmidlin et al., 2013).

Sobre os enxertos ósseos sintéticos, é importante ter em mente que são *scaffolds*, ou esqueletos; dão suporte mecânico e servem como substrato onde as células osteoblásticas ou osteoprogenitoras podem aderir, proliferar e diferenciar-se, para a formação do novo osso. Também podem ser utilizados como transportadores de outros materiais, com adição de fatores de crescimento, medicamentos ou misturados a outros tipos de enxertos ósseos, para aumentar ou melhorar a formação de osso (Hollinger, 2011, Thimm et al., 2013, Oryan et al., 2014).

Os biomateriais mais estudados, entre os enxertos ósseos sintéticos, são as biocerâmicas e os cimentos à base de fosfato de cálcio, os vidros bioativos e os polímeros (Hile et al., 2006, Yuan et al., 2006, Galindo-Moreno et al., 2008, Schwartz et al., 2008, Crespi et al., 2009, Kucukkolbasi et al., 2009, Yamauchi et al., 2010, Almasri and Altalibi, 2011, Barradas et al., 2012a, Barradas et al., 2012d, Vahabi et al., 2012, Yazdi et al., 2013, Alghamdi et al., 2014, Wang et al., 2014).

5.1. Biocerâmicas

As biocerâmicas são vastamente estudadas na área da medicina e medicina dentária, com o intuito de melhorar seu desempenho e utilização na reparação de fraturas e defeitos ósseos. Dentro dos quatro tipos de biocerâmicas estudadas, são possíveis de encontrar:

TIPO I	•biocerâmica densa, sem poros, praticamente inerte. (Exemplo: Alumina)
TIPO II	•biocerâmica densa, mas com porosidade que permite crescimento ósseo e fixação mecânica às estruturas. Aumenta a interface osso-implante. (Exemplo: Alumina porosa ou HA na superfície de metais)
TIPO III	•biocerâmicas ou biovidros densos, que se unem quimicamente ao osso. (Exemplos: Biovidros e HA)
TIPO IV	•biocerâmicas ou biovidros densos, porosos ou não, com capacidade de reabsorção lenta para ser substituído por osso novo. (Exemplos: HA, TCP, Sufato de cálcio, outros sais de fosfato de cálcio.)

Figura 4: Tipos de biocerâmicas.
Adaptado de (Hench, 1991, Hench, 2015).

Esses quatro tipos de biocerâmicas permitem diferentes respostas do organismo, bem como diferentes formas de biointeração. O desenvolvimento desses materiais, segundo Hench (1991), está centrado principalmente em algumas complicações que as biocerâmicas apresentam quanto a:

- 1) Resistência mecânica e estabilidade da interface durante o período entre a degradação do material e a formação de osso novo;
- 2) Taxa de reabsorção e remodelação óssea compatíveis, que pode variar de material para material e de organismo para organismo. Alguns materiais dissolvem rápido demais ou demasiado lento;

Entre os materiais biocerâmicos mais estudados nos últimos anos, estão os vidros bioativos e os cimentos a base de fosfato de cálcio, como a HA e o fosfato tricálcico (TCP).

5.1.1. Cimentos a base de Fosfato de Cálcio

Os materiais à base de fosfato de cálcio (CP) podem ser encontrados em forma de grânulos ou blocos e são produzidos por sinterização (Habraken et al., 2007). Entre os diferentes tipos de CPCs, estão incluídos: hidroxiapatita (HA), fosfato tricálcico (α -TCP e β -TCP), fosfato de cálcio bifásico (BCP), fosfato de cálcio amorfo (ACP), sulfato de cálcio (CS), entre outros (Froum et al., 2008, Simunek et al., 2008, Vahabi et al., 2012, Goff et al., 2013, Yazdi et al., 2013). Esses materiais, além de biocompatíveis, são fáceis de manipular, pois podem ser misturados com líquido para formar uma pasta moldável, como é o caso dos cimentos de fosfato de cálcio (CPC) (Schmidlin et al., 2013).

Os CPCs possuem várias vantagens, entre elas, são materiais: biativos, de fabricação em larga escala, de fácil manipulação, possuem injectabilidade para se adequar a defeitos ósseos de formas irregulares, além de não possuírem os riscos inerentes aos enxertos autógenos e alógenos, como morbidade do local dador e risco de infecção. Além disso, sua biocompatibilidade e proximidade com a composição do osso tornam os CPCs bons candidatos para o uso na regeneração óssea (Felix Lanao et al., 2011, Schmidlin et al., 2013).

Os materiais à base de CP têm sido utilizados desde a década de 80, nas áreas da medicina dentária e ortopedia e, nos dias atuais, estão disponíveis comercialmente nas mais variadas composições, como demonstrado na [tabela 2](#).

Tabela 2: Marcas comerciais, composição e mecanismos de ação descritos pelos fabricantes.

Marca Comercial	Composição	Mecanismos de ação afirmados pelos fabricantes
BonePlast®	Sulfato de Cálcio com/sem grânulos de HA/CC	Osteocondução; Reabsorvível
Conduit®	100% β -TCP	Osteocondução; Reabsorvível
OpteMx™	HA/TCP bifásico (combinação)	Osteocondução; reabsorvível; osteogênico e limitada osteoindução quando misturado com osso medular
Integra Mozaik™	80% β -TCP, 20% colagénico tipo I	Osteocondução; Reabsorvível
MasterGraft™	Fosfato de cálcio bifásico (15% HA, 85% β -TCP)	Osteocondução; Reabsorvível
NovaBone®	Silicato bioactivo	Osteocondução; Reabsorvível; Osteoestimulação
Vitoss®	100% β -TCP / 80% β -TCP +20% colagénico / 70% β -TCP, 20% colagénico, 10% vidro bioactivo	Osteocondução; Reabsorvível; Osteoestimulação; osteogênico e limitada osteoindução quando misturado com osso medular
Calceon® 6	Sulfato de cálcio	Osteocondução; Reabsorvível;
ChronOS®	β -TCP	Osteocondução; Reabsorvível;
Norian® SRS®	Fosfato de cálcio	Osteocondução; Reabsorvível;
Celplex®	β -TCP	Osteocondução; Reabsorvível;
MIIG X3	Sulfato de cálcio	Osteocondução; Reabsorvível;
Osteoset®	Sulfato de cálcio	Osteocondução; Reabsorvível;
Pro Dense®	75% sulfato de cálcio, 25% fosfato de cálcio	Osteocondução; Reabsorvível;
Pro-STIM®	50% sulfato de cálcio, 10% fosfato de cálcio, 40% osso bovino desmineralizado	Osteocondução; Reabsorvível; Osteoindução
CopiOS® Bone	Fosfato de cálcio dibásico e colagénico tipo 1	Osteocondução; reabsorvível; Cicatrização acelerada vs autólogo; osteogênico e limitada osteoindução quando misturado com osso medular
Cerasorb®	100% β -TCP	Reabsorvível;
Straumann Bone Ceramic®	BCP (HA/TCP)	Reabsorvível;
EasyGraft™ crystal	BCP (60% HA / 40% β -TCP)	Reabsorvível; osteoregenerativo
EasyGraft™ classic	β -TCP fase pura (>99%)	Reabsorvível; osteoregenerativo
ENGIpore®	HA cerâmica sintética	Osteocondução
Apaceram®	HA cerâmica sintética	Osteocondução
Ostim®	HA de fase pura	Osteocondução; Reabsorvível;
Ceros® TCP	100% β -TCP	Reabsorvível; osteocondução
Calciresorb®	96% β -TCP, 4% HA	Reabsorvível; osteocondução
Fisiograft®	HA e polímero (polietileno glicol - PEG)	Parcialmente reabsorvível;

Entre os CPCs, há dois principais grupos: os de brushita que reagem com a água e tem um tempo de endurecimento mais curto e os de apatita que possuem um tempo de endurecimento maior. A apatita é formada a partir de fosfato tetracálcio (TTCP) ou α -TCP, enquanto brushita é um subproduto do β -TCP ou fosfato monocálcio monohidratado (MCPM). A diferença entre esses dois subprodutos deriva do fato dos cimentos que formam brushita absorverem mais água na sua reação de mistura e endurecimento, enquanto a apatita absorve pouca ou nenhuma água. Os de brushita reagem e endurecem muito mais rápido que os de apatita, por essa razão – e para satisfazer os requisitos clínicos necessários de aplicação do cimento durante a cirurgia – o tempo de endurecimento dos materiais com subproduto brushita deve ser aumentado, enquanto o tempo de endurecimento dos de apatita deve ser reduzido (Felix Lanao et al., 2011). Por absorver mais água, os cimentos que se transformam em brushita possuem menor resistência à tensão, compressão e cisalhamento (Hofmann et al., 2009, Roy et al., 2012).

i. Hidroxiapatita

A Hidroxiapatita (HA) é um dos sais provenientes dos CPCs. Sua composição ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) possui uma grande similitude com a parte mineral do osso e, por essa razão, tem sido vastamente documentado pela sua capacidade de promover crescimento ósseo através do seu mecanismo osteocondutor, sem causar toxicidade local ou sistêmica, inflamação ou reação imunológica (Poehling et al., 2006, Park et al., 2009, Tosta et al., 2013). Todas essas vantagens tornam esse material de grande utilidade na área da reparação óssea na medicina dentária, como no tratamento de defeitos periodontais, aumento da crista alveolar e elevação de seio maxilar (Szabo et al., 2005, Schwarz et al., 2009, Iezzi et al., 2012, Nevins et al., 2013, Tosta et al., 2013).

Na era da nanotecnologia, HA nanopartículas - que possuem grãos com tamanho inferior a 100nm, em pelo menos uma direção - possuem maior atividade de superfície e uma estrutura ultrafina, muito similar ao mineral encontrado nos tecidos duros, o que estimula a sua utilização na área da regeneração óssea, pois além das semelhanças químicas com a fase mineral do osso, também possui excelentes propriedades mecânicas (Strietzel et al., 2007, Sadat-Shojai et al., 2013).

Outra vantagem desse material, mostrada em vários estudos, seria sua afinidade com certas moléculas osteogênicas e anti-reabsorção, que podem ser usadas para criar reservatórios para fatores de crescimento, antibióticos ou medicamento para inibição da atividade osteoclástica (Poehling et al., 2006, Schwarz et al., 2009, Kim et al., 2012, Oryan et al., 2014).

ii. Beta-fosfato tricálcico

Um dos materiais da família dos CPCs, o beta-fosfato tricálcico (β -TCP), é sinterizado à temperatura inferior $\sim 1125^{\circ}\text{C}$ e tem como vantagem sua estabilidade termodinâmica em ambiente biológico e em temperatura ambiente. Apesar de uma solubilidade parecida ao seu similar, alpha-fosfato tricálcico, sua degradabilidade é mais rápida por que sua forma tardia hidrolisa parcial ou completamente para HA (Bodde et al., 2007). Apesar da sua similaridade com o mineral existente no osso, os materiais à base de CPCs como o β -TCP, não possuem boa deformação elástica e plástica e, por isso, quebram com facilidade, tornando os procedimentos clínicos que necessitam de uma estrutura que suporte peso impossível de serem realizados com esse material, até o momento (Bodde et al., 2007, Lambert et al., 2013).

iii. Alpha-fosfato tricálcico

O alpha-fosfato tricálcico vem ganhando grande atenção na área de biomateriais como material cru, por suas propriedades como injectabilidade e biodegradação. Esse material é preparado aquecendo seus precursores (β -TCP ou FCA ou ainda uma combinação desses materiais) a temperaturas à volta de $\sim 1125^{\circ}\text{C}$ e mantém-se estável quando resfriado a temperatura ambiente (Carrodeguas and De Aza, 2011). Apesar de terem similar composição química, α e β TCP possuem diferenças consideráveis em sua estrutura, densidade e solubilidade, que determinam suas características biológicas e aplicações clínicas específicas. Sendo o α -TCP mais solúvel e reativo que o β -TCP, o seu pó ultrafino é o mais usado na preparação de cimentos para reparação óssea, para melhorar a moldabilidade e injectabilidade do cimento (Carrodeguas and De Aza, 2011).

5.1.2. Sulfato de Cálcio

Também conhecido com gesso de Paris, o Sulfato de cálcio hemihidratado ($\text{CaSO}_4 \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$) (CSH) é usado desde meados de 1920 como preenchimento ósseo. O crescente estudo com esse material, nos dias atuais, é devido à sua biodegradabilidade, biocompatibilidade e injectabilidade. Alguns estudos apontam também sua capacidade para formação de osso novo (Scarano et al., 2006, Sindhura Reddy et al., 2014, Sony et al., 2015).

Mirzayan et al. (2001) cita que o sulfato de cálcio não é muito utilizado na atualidade devido a sua inferior osteocondutividade e rápida absorção. Mas apesar disso, esse material tem voltado a fazer parte dos estudos na área de biomateriais.

As propriedades de dissolução desse material têm sido utilizadas no estudo e desenvolvimento de materiais transportadores de moléculas que melhorem a quantidade ou qualidade óssea ou como transportador de medicamentos, como antibióticos (Goff et al., 2013). Por ser rapidamente absorvido, a forma granular é mais utilizada quando se busca um aumento desse tempo de degradação, visto que é reabsorvido mais lentamente que o cimento (Scarano et al., 2006).

5.1.3. Vidros bioativos

Os vidros bioativos (BG) são um grupo de materiais sintéticos à base de sílica, cálcio e óxido dissódico. Como os íons de cálcio e silicato são progressivamente libertados do material, estes interagem com as células ao redor e, assim, tem propriedades para se ligar ao osso (Matsumoto et al., 2012). Possuem propriedades únicas quando comparados com outras cerâmicas reabsorvíveis - como HA e TCP - como a formação de uma camada amorfa em sua superfície onde proteínas, colagêneo, fibrina e fatores de crescimento se conectam. Essa superfície contribui para o processo de reconstrução do osso, por ser química e estruturalmente equivalente a fase de mineralização óssea (Matsumoto et al., 2012). Dependendo da sua composição química, os BG diferem quanto a sua bioatividade e reabsorção. *In-vivo*, esse material mostrou boa osteocondutividade e parece promover crescimento de osso novo em sua superfície.

Também demonstrou equilíbrio entre a formação de osso intramedular e a reabsorção do material (Valimaki and Aro, 2006, Schwartz et al., 2008, Granito et al., 2011).

Alguns estudos demonstram pouca ou nenhuma reação inflamatória, pouca reação a corpo estranho ou encapsulamento fibroso do material quando vidros bioativos são utilizados (Scarano et al., 2006, Matsumoto et al., 2012).

Por suas propriedades osteocondutoras, composição e resultados *in-vitro* e *in-vivo*, os BG têm sido um grupo de constante estudo para utilização como substituto ósseo. Mas, assim como outros materiais sintéticos, os vidros bioativos também não possuem excelentes propriedades mecânicas, assim precisam de mais estudos e esforços nesse sentido (Scarano et al., 2006, Matsumoto et al., 2012).

5.2. Polímeros

Os estudos que envolvem polímeros têm como base a busca por materiais que possam servir de suporte e mantenedor de espaço pelo período necessário para formação do osso novo e, após esse período, possam ser degradados e eliminados pelo organismo hospedeiro (Zaffe et al., 2005). Os materiais mais estudados atualmente são os polímeros a base de ácido glicólico e ácido láctico, também conhecido como PLGA e PLA, respectivamente. Esses polímeros podem ser degradados facilmente pelo organismo, mas a falta de resistência mecânica, bem como a pouca osteocondutividade fazem esse material pouco apropriado para ser usado sozinho como *scaffold* (Zaffe et al., 2005). Sua degradabilidade é uma grande vantagem e, por isso, esse material tem sido incorporado a materiais à base de CPC ou BG, com o intuito de melhorar a manipulação desses materiais, bem como a injectabilidade (Felix Lanao et al., 2011, Hoekstra et al., 2013). Esses polímeros também têm sido utilizados para melhorar as propriedades osteogênicas de outros materiais, além de serem bastante estudados como transportadores de moléculas, como fatores de crescimento ou medicamentos (Oortgiesen et al., 2013).

6. APLICAÇÕES CLÍNICAS

Na medicina dentária, a utilização dos materiais aloplásticos para reparação óssea tem ganhado cada vez mais espaço, principalmente na área da cirurgia e periodontia. Os cimentos ósseos tem ganhado notória atenção devido as suas qualidades de injectabilidade e moldabilidade, onde há vários estudos comparativos que sugerem que seu uso traz vantagens em relação a outros materiais também sintéticos (Scarano et al., 2006, Cordaro et al., 2008, Simunek et al., 2008, Iezzi et al., 2012, Pettinicchio et al., 2012).

i. Cirurgia e Periodontia

Entre as cirurgias, na área da medicina dentária, onde o uso de materiais aloplásticos tem ganhado espaço estão as de elevação do seio maxilar, defeitos periodontais e aumento da crista óssea. A maioria desses procedimentos tem como finalidade melhorar a quantidade e qualidade do osso para a inserção de implantes dentários (Thompson et al., 2006, Tosta et al., 2013).

A reabilitação com implantes pode ser um problema se houver insuficiente quantidade de osso ou se esse osso não for de qualidade. Quando há falta de osso - reabsorções ou defeitos ósseos - é difícil conseguir a estabilidade primária necessária para a colocação do implante e sua osteointegração (Scarano et al., 2006, Ghanaati et al., 2014). Também pode ser difícil conseguir essa estabilidade primária na região próxima dos seios maxilares, onde a quantidade de osso esponjoso é maior que de osso cortical (Szabo et al., 2005, Lindgren et al., 2012).

O uso de material sintético como enxerto ósseo para elevação do seio maxilar tem sido bastante documentada e estudos apontam que alguns materiais tem demonstrado boa degradação e integração óssea em humanos, a partir dos 3(três) meses de implantação, não sendo evidenciadas diferenças significativas quando da colocação do implante após 3 ou 6 meses do aumento ósseo (Ghanaati et al., 2014).

Como em toda cirurgia, a escolha do material deve ser feita com base nas características do defeito, sua forma, seu tamanho e sua localização, bem como o tipo de intervenção e as características do material. Sobre o tempo necessário para a integração do material e osteointegração ainda não há consenso, pois esse tempo é dependente do tipo de material, da quantidade que não é degradada na totalidade e da forma como o implante será colocado, dependendo da força de torque e da estabilidade primária do implante (Wang and Al-Shammari, 2002, Park et al., 2009).

III. DESENVOLVIMENTO – META-ANÁLISE

1. MATERIAIS E MÉTODOS

Para esse trabalho de meta-análise, foi efectuada uma pesquisa sistemática nas bases de dados **PUBMED** e **EMBASE**. A se tratar de uma revisão sistemática, houve a necessidade de uma padronização e clareza em todos os aspectos da revisão. Para formulação da *research question* foi utilizado o processo PICO (*Participants, Interventions, Comparisons and Outcomes*), o qual tem utilização padronizada em revisões sistemáticas, com base nos componentes da pesquisa (SC).

Utilizando-se do processo PICO, foram identificados os seguintes componentes de pesquisa:

P - SC1 – População (todas as pesquisas envolvendo qualquer espécie animal)

I - SC2 – Substitutos ósseos de origem animal e sintético

C - SC3 – Estudos comparativos

O - SC4 – Formação óssea (%)

Para o componente P(SC1) não houve qualquer restrição quando ao animal utilizado, porém qualquer resultado *in vitro* foi descartado. Nos componentes I(SC2) e C(SC3), foram identificados os *Medical Subject Headings (MeSH) terms* presentes na PUBMED, os quais englobam terminologias e sinônimos relacionados ao assunto em questão. O componente O(SC4) não foi incluído na pesquisa, pois muitos resumos/*abstracts* não contem a descrição de como os dados foram analisados e, incluindo tal componente haveria um risco de estudos relevantes serem perdidos.

É importante salientar que, pelo facto dos termos *MESH* serem adicionados por uma pessoa/autor, existe sempre a chance de um artigo não estar anexado em seu referido assunto, por este motivo, nesta pesquisa foram adicionados termos livres, relacionados aos assuntos em questão e que, invariavelmente, aparecem tanto no título quanto resumo.

Para a formulação da pesquisa no EMBASE foram, inicialmente, utilizados os mesmo termos da Pubmed, mas como a base de dados EMBASE possui termos indexados de forma diferente, a pesquisa foi adaptada e os termos foram selecionados conforme sua descrição científica. As pesquisas foram realizadas com as fórmulas descritas de seguida:

PUBMED: (((((Bone Substitutes[Mesh] OR tricalcium phosphate[Supplementary Concept] OR beta-tricalcium phosphate[Supplementary Concept] or alpha-tricalcium phosphate[Supplementary Concept] OR bone cement[tiab] OR Bio-oss[tiab] OR calcium phosphate cement[tiab] OR Synthetic Bone[tiab] OR Xenograft Bone[tiab]OR Bioactive Glass[tiab])) AND (comparison[tiab] or (Comparative Study [Publication Type])) AND "last 10 years"[PDat])) AND (histomor*[tiab] OR new bone[tiab] or bone formation[tiab])

EMBASE: (exp bone graft/ or *calcium phosphate/ or exp bone allograft/ or exp synthetic bone graft/ or bone cement.ti,ab. or bio-oss.ti,ab. or calcium phosphate cement.ti,ab. or synthetic bone.ti,ab. or xenograft bone.ti,ab. or bioactive glass.ti,ab.) and (exp comparative study/ or comparison.ti,ab.) and (histomor* or new bone or bone formation).ti,ab.

A pesquisa nas bases de dados Pubmed e EMBASE ocorreu em 14 de março de 2015. A partir das fórmulas referenciadas acima, foi possível encontrar 189 artigos na base de dados PUBMED e 100 no EMBASE, que foram analisados com base em alguns critérios de exclusão, conforme descrito abaixo:

- Após a união da base de dados e remoção de artigos duplicados, esse estudo sinalizou 225 artigos para análise;

- Os 225 artigos potencialmente relevantes, foram importados para o software EROS (Early Review Organizing Software®), (figura 5 e 6) e analisados por 2 revisores independentes (KR e WC), com base em alguns critérios que são descritos de seguida:

The screenshot shows the EROS (Early Review Organizing Software) interface. At the top, there are logos for EROS and IECS (Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy). Below the logos is a navigation menu with options: Start, Personal Data, Agreement, Files, Mailing, Project manager, Reports, Help, and Feedback. The current project is 'Tese Kelly' with 225 total references. A table below shows the progress of the review process across different stages.

Project Stage	Allocated references	Agreement	Only classified by my co-reviewer	Only classified by me	Discrepancy	Not Classified	Pending	Included	Excluded
Screening stage	225	225	0	0	0	0	0% 0 / 225	39	186
Eligibility Assessment stage	37	0	0	37	0	0	0% 0 / 37	27	10
Quality Assessment	0	0	0	0	0	0	0% 0	---	---
Data Extraction	27	0	0	0	0	27	100% 27 / 27	---	---

Figura 5: Imagem do ecrã do *software* EROS, de seleção e inclusão dos artigos para a meta-análise.

1) Para a análise de título e resumo, foi definido como critério de exclusão a necessidade de ter pelo menos 1 (um) material aloplástico e 1 (um) material xenográfico, sendo excluídos os artigos que fizessem apenas comparações entre aloplásticos, aloplásticos e autógenos e/ou alógenos, xenógenos e autógenos e/ou alógenos. Com esse critério foram incluídos para análise de texto integral 37 artigos (figura 6);

2) Dos 37 artigos incluídos para análise integral, foi definido como critério de inclusão apenas artigos que tivessem análise histomorfométrica sobre o volume ósseo formado no experimento. Apenas 27 artigos continham análise histomorfométrica.

3) Os artigos que não continham volume ósseo em percentual ou dados que fossem passíveis de utilização para o cálculo em percentual foram excluídos dessa meta-análise. Nesse critério foram excluídos 4 artigos (figura 6).

Ao final da análise completa dos artigos, 23 foram incluídos nesse estudo, para revisão sistemática e meta-análise dos dados histomorfométricos de cada material comparado (figura 6).

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: sintéticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

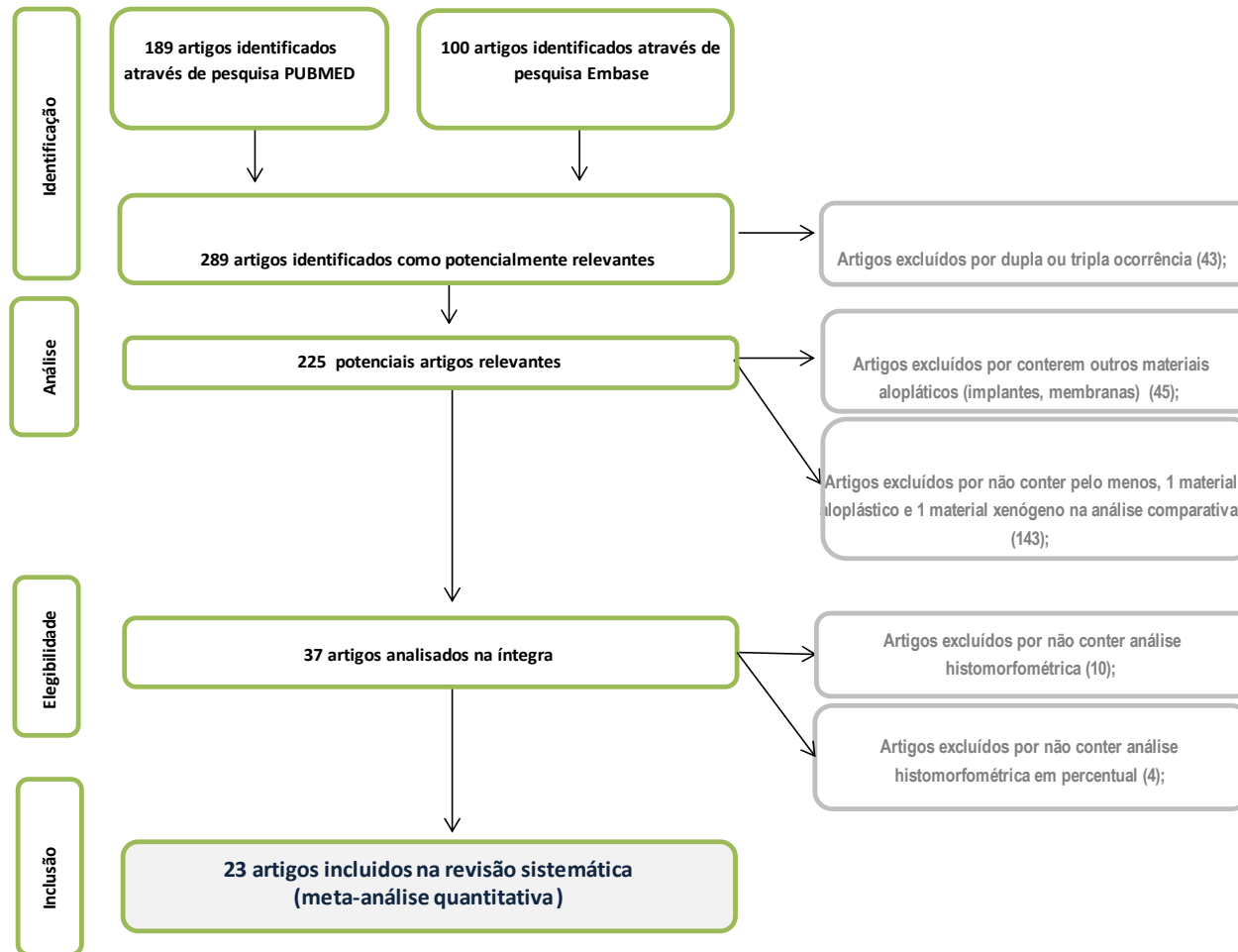


Figura 6: Fluxograma da meta-análise

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: sintéticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

Tabela 3: Características dos estudos incluídos nessa revisão sistemática e meta-análise

Ano	Autor	Modelo	Defeito	Aloplástico	n=	Xenógeno	n=	Tempo de observação (semanas)	Aloplásticos % Formação óssea	Desvio padrão	Xenógeno % formação óssea	Desvio padrão
2013	Lambert (A)	coelhos	elevação seio maxilar	B-TCP	3	ABBM	3	24	67,40%	3,20%	49,20%	4,50%
2013	Lambert (B)	coelhos	elevação seio maxilar	BCP	3	ABBM	3	24	57,00%	4,40%	49,20%	4,50%
2013	Yazdi (A)	guineapig	calvaria	BCP (gel)	12	ABBM (Bio-Oss®)	12	8	66,96%	4,74%	57,28%	4,51%
2012	Vahabi (A)	cães	Alveolar ridge	B-TCP	5	ABBM (Bio-Oss®)	5	6	44,93%	8,81%	40,60%	9,15%
2012	Vahabi (B)	cães	Alveolar ridge	B-TCP +MSC	5	ABBM (Bio-Oss®)	5	6	46,38%	13,49%	40,60%	9,15%
2012	Kurkcu	humanos	elevação seio maxilar	B-TCP	10	ABBM	13	26	21,09%	2,86%	30,13%	3,45%
2012	Lindgren	humanos	elevação seio maxilar	BCP (Straumann®)	9	ABBM (Bio-Oss®)	9	144	28,60%	14,30%	31,70%	18,00%
2012	Lee	coelhos	calvária	HA pure	8	EHA (eggshell)	8	8	38,62%	17,42%	41,99%	8,44%
2011	lezzi (A)	humanos	elevação seio maxilar	BCP (MBCP)	12	P.H.A (Algipore)	12	24	30,50%	3,40%	33,20%	1,20%
2011	lezzi (B)	humanos	elevação seio maxilar	BCP (MBCP)	12	PB (porcine-Apatos®)	12	24	30,50%	3,40%	31,80%	2,90%
2011	lezzi (C)	humanos	elevação seio maxilar	BCP (MBCP)	12	ABBM (Bio-Oss®)	12	24	30,50%	3,40%	32,90%	0,50%
2011	lezzi (D)	humanos	elevação seio maxilar	BCP (MBCP)	12	C.C (Biocoral)	12	24	30,50%	3,40%	28,10%	3,90%
2011	Schmidlin (A)	coelhos	calvária	B-TCP (easygraft®)	12	ABBM (Bio-Oss®)	12	16	18,22%	5,81%	33,74%	7,77%
2011	Schmidlin (B)	coelhos	calvária	BCP (easygraft crystal®)	12	ABBM (Bio-Oss®)	12	16	22,40%	5,54%	33,74%	7,77%
2011	Crespi	humanos	alvéolo dentário	MHA (Sintlife®)	15	PB (Porcine)	15	16	36,50%	2,60%	38,00%	16,20%
2010	Kruse	coelhos	calvária	HA/silica oxide base	6	ABBM(Bio-Oss®)	6	4	21,20%	5,32%	17,47%	6,42%
2010	Souza	coelhos	elevação seio maxilar	B-TCP (Cerasorb®)	5	ABBM (Bio-Oss®)	5	8	4,76%	3,52%	5,20%	4,80%
2010	Pettinicchio (A)	humanos	elevação seio maxilar	HA (Engipore®)	5	ABBM (Bio-Oss®)	5	24	38,50%	4,50%	38,00%	2,10%

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: sintéticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

Tabela 3: Características dos estudos incluídos nessa revisão sistemática e meta-análise (continuação)

Ano	Autor	Modelo	Defeito	Aloplástico	n=	Xenógeno	n=	Tempo de observação (semanas)	Aloplásticos % Formação óssea	Desvio padrão	Xenógeno % formação óssea	Desvio padrão
2010	Pettinicchio (B)	humanos	elevação seio maxilar	HA (Engipore®)	5	P-15 (+synth pep)	5	24	38,50%	4,50%	28,20%	1,00%
2010	Kim	cães	elevação seio maxilar	HA (Apaceram®)	15	ABBM (Bio-Oss®)	15	16	37,64%	13,07%	15,27%	6,25%
2009	Busenlechner (A)	minipigs	calvaria	HA (Ostim®)	10	ABBM (Bio-Oss®)	10	12	53,30%	6,60%	38,00%	13,30%
2008	Froum	humanos	elevação seio maxilar	BCP	10	ABBM (Bio-Oss®)	11	28	28,40%	23,80%	22,30%	6,40%
2008	Simunek	humanos	elevação seio maxilar	B-TCP (Cerasorb®)	10	ABBM (Bio-Oss®)	10	36	21,40%	8,10%	34,20%	13,10%
2008	Cordaro	humanos	elevação seio maxilar	BCP (Straumann®)	25	ABBM (Bio-Oss®)	22	44	21,60%	10,00%	19,80%	7,90%
2008	Busenlechner (B)	minipigs	calvária	HA (Ostim®)	10	ABBM (Bio-Oss®)	10	12	23,30%	18,30%	38,40%	13,30%
2008	Jafarian (A)	cães	mandíbula	BCP +MSC	4	ABBM (Bio-Oss®) +MSC	4	6	65,78%	4,94%	50,31%	6,97%
2008	Jafarian (B)	cães	mandíbula	BCP	4	ABBM (Bio-Oss®)	4	6	44,90%	13,45%	36,84%	8,73%
2007	Carvalho (A)	cães	úmero	HA (small particles)	4	ABBM (small particles)	4	12	37,50%	5,25%	50,59%	8,42%
2007	Carvalho (B)	cães	úmero	HA (large particles)	4	ABBM (Large particles)	4	12	25,34%	5,16%	35,71%	5,05%
2006	Jensen	minipigs	mandíbula	B-TCP (Ceros TCP)	12	ABBM (Bio-Oss®)	12	8	57,40%	5,30%	41,60%	4,70%
2006	Poehling (A)	ratos	calvária	B-TCP (rhGDF-5)	8	ABBM (Bio-Oss®)	8	6	51,10%	5,20%	10,10%	5,80%
2006	Poehling (B)	ratos	calvária	B-TCP (rhGDF-5)	8	ABBM (Bio-Oss® collagen)	8	6	51,10%	5,20%	3,70%	3,10%
2006	Poehling (C)	ratos	calvária	B-TCP (rhGDF-5)	8	ABBM (PepGen)	8	6	51,10%	5,20%	11,60%	6,50%
2006	Poehling (D)	ratos	calvária	B-TCP (Calciresorb)	6	ABBM (Bio-Oss®)	8	6	10,20%	2,90%	10,10%	5,80%
2006	Poehling (E)	ratos	calvária	B-TCP (Calciresorb)	6	ABBM (Bio-Oss® collagen)	8	6	10,20%	2,90%	3,70%	3,10%

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: sintéticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

Tabela 3: Características dos estudos incluídos nessa revisão sistemática e meta-análise (final)

Ano	Autor	Modelo	Defeito	Aloplástico	n=	Xenógeno	n=	Tempo de observação (semanas)	Aloplásticos % Formação óssea	Desvio padrão	Xenógeno % formação óssea	Desvio padrão
2006	Poehling (F)	ratos	calvária	B-TCP (Calciresorb)	6	ABBM (PepGen)	8	6	10,20%	2,90%	11,60%	6,50%
2006	Poehling (G)	ratos	calvária	B-TCP (Cerasorb)	6	ABBM (Bio-Oss®)	8	6	11,80%	3,30%	10,10%	5,80%
2006	Poehling (H)	ratos	calvária	B-TCP (Cerasorb)	6	ABBM (Bio-Oss® collagen)	8	6	11,80%	3,30%	3,70%	3,10%
2006	Poehling (I)	ratos	calvária	B-TCP (Cerasorb)	6	ABBM (PepGen)	8	6	11,80%	3,30%	11,60%	6,50%
2006	Scarano (A)	humanos	elevação seio maxilar	Bioactive Glass	16	Calcium Carbonate	16	24	31,00%	1,90%	39,00%	3,10%
2006	Scarano (B)	humanos	elevação seio maxilar	Bioactive Glass	16	ABBM (Bio-Oss®)	16	24	31,00%	1,90%	39,00%	1,60%
2006	Scarano (C)	humanos	elevação seio maxilar	Bioactive Glass	16	ABBM (PepGen)	16	24	31,00%	1,90%	37,00%	2,30%
2006	Scarano(D)	humanos	elevação seio maxilar	Polymer (fisiograft)	16	Calcium Carbonate	16	24	33,00%	2,10%	39,00%	3,10%
2006	Scarano(E)	humanos	elevação seio maxilar	Polymer (fisiograft)	16	ABBM (Bio-Oss®)	16	24	33,00%	2,10%	39,00%	1,60%
2006	Scarano (F)	humanos	elevação seio maxilar	Polymer (fisiograft)	16	ABBM (PepGen)	16	24	33,00%	2,10%	37,00%	2,30%
2006	Scarano (G)	humanos	elevação seio maxilar	Calcium Sulphate	16	Calcium Carbonate	16	24	38,00%	3,20%	39,00%	3,10%
2006	Scarano (H)	humanos	elevação seio maxilar	Calcium Sulphate	16	ABBM (Bio-Oss®)	16	24	38,00%	3,20%	39,00%	1,60%
2006	Scarano (I)	humanos	elevação seio maxilar	Calcium Sulphate	16	ABBM (PepGen)	16	24	38,00%	3,20%	37,00%	2,30%
2006	Scarano (J)	humanos	elevação seio maxilar	HA pure	16	Calcium Carbonate	16	24	32,00%	2,50%	39,00%	3,10%
2006	Scarano (K)	humanos	elevação seio maxilar	HA pure	16	ABBM (Bio-Oss®)	16	24	32,00%	2,50%	39,00%	1,60%
2006	Scarano (L)	humanos	elevação seio maxilar	HA pure	16	ABBM (PepGen)	16	24	32,00%	2,50%	37,00%	2,30%

1.2 Análise de dados

Todos os cálculos e gráficos foram realizados por utilização do software REVMAN 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark). De cada estudo, comparou-se a percentagem média de volume ósseo formado com o material sintético e com o xenógeno. A análise foi realizada através de diferenças médias standardizadas considerando intervalos de confiança a 95% (IC 95%) e o método de efeitos aleatórios. A heterogeneidade estatística entre estudos foi avaliada através do índice de inconsistência I^2 (Higgins et al., 2003). Uma forma de categorização dessa inconsistência pode não ser totalmente apropriada em todas as circunstâncias, mas atribui-se aos ajetivos baixo, moderado e elevado a valores de I^2 acima de 25%, 50% e 75%, respectivamente. A análise de tendências (Bias) foi realizada a partir da Colaboração Cochrane (anexo 1) e através do diagrama funnel plot apenas para o caso da análise global de todos os estudos incluídos na meta-análise.

1.3 Publicações

Nesse estudo foram identificadas 23 publicações para análise e discussão. No gráfico 1 é possível verificar o percentual de artigos publicados e o fator de impacto de cada revista.

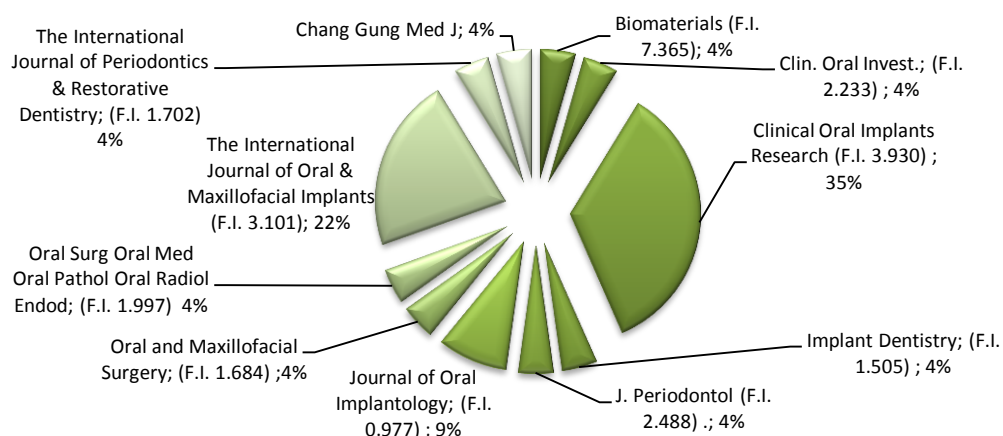


Gráfico 1: Percentual de artigos identificados nesse estudo, por revista. Fator de Impacto (F.I) por revista, nos últimos 5 anos. Fonte: Journal citation reports® (ThomsonReuters)

2. RESULTADOS

A presente meta-análise considerou 23 artigos para avaliação, após a aplicação de todos os critérios relacionados. Esses artigos foram inseridos no software REVMAN® para a obtenção da resposta global (gráficos *forest plot* e *funnel plot* de peso e significância dos estudos).

A meta-análise permitiu incluir e analisar o grupo total de publicações (Gráfico 2) e explorar também os diferentes efeitos sobre os subgrupos. Foi possível analisar os resultados independentemente do modelo de estudo utilizado, tipo de material ou tipo de defeito. No processo de meta-análise atribui-se um peso diferente para cada estudo, conforme o grau de precisão de cada resultado (visível no Gráfico 2 *forest plot*). Os estudos que apresentam menor desvio padrão são considerados mais precisos e com um peso maior na meta-análise. A partir da análise global destes estudos foi possível concluir que existe uma diferença significativa entre os materiais aloplásticos em comparação aos materiais xenógeno, indicando que há diferenças significativas em favor dos materiais aloplásticos ($P=0.04$) (Gráfico 2). A interpretação desta diferença é de que, independentemente da espécie animal usada e local onde o material foi colocado, os materiais aloplásticos apresentam uma percentagem média significativamente superior em 3% de volume ósseo formado em comparação aos xenógenos.

Quando as publicações/estudos foram subdivididas em categorias conforme a espécie (tipo de animal) e material utilizado (resultados apresentados de seguida) foram possíveis análises sobre potenciais motivos para as diferenças. É essa a análise que se pretende valorizar, em detrimento da global, e que será explorada de seguida.

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: aloplásticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

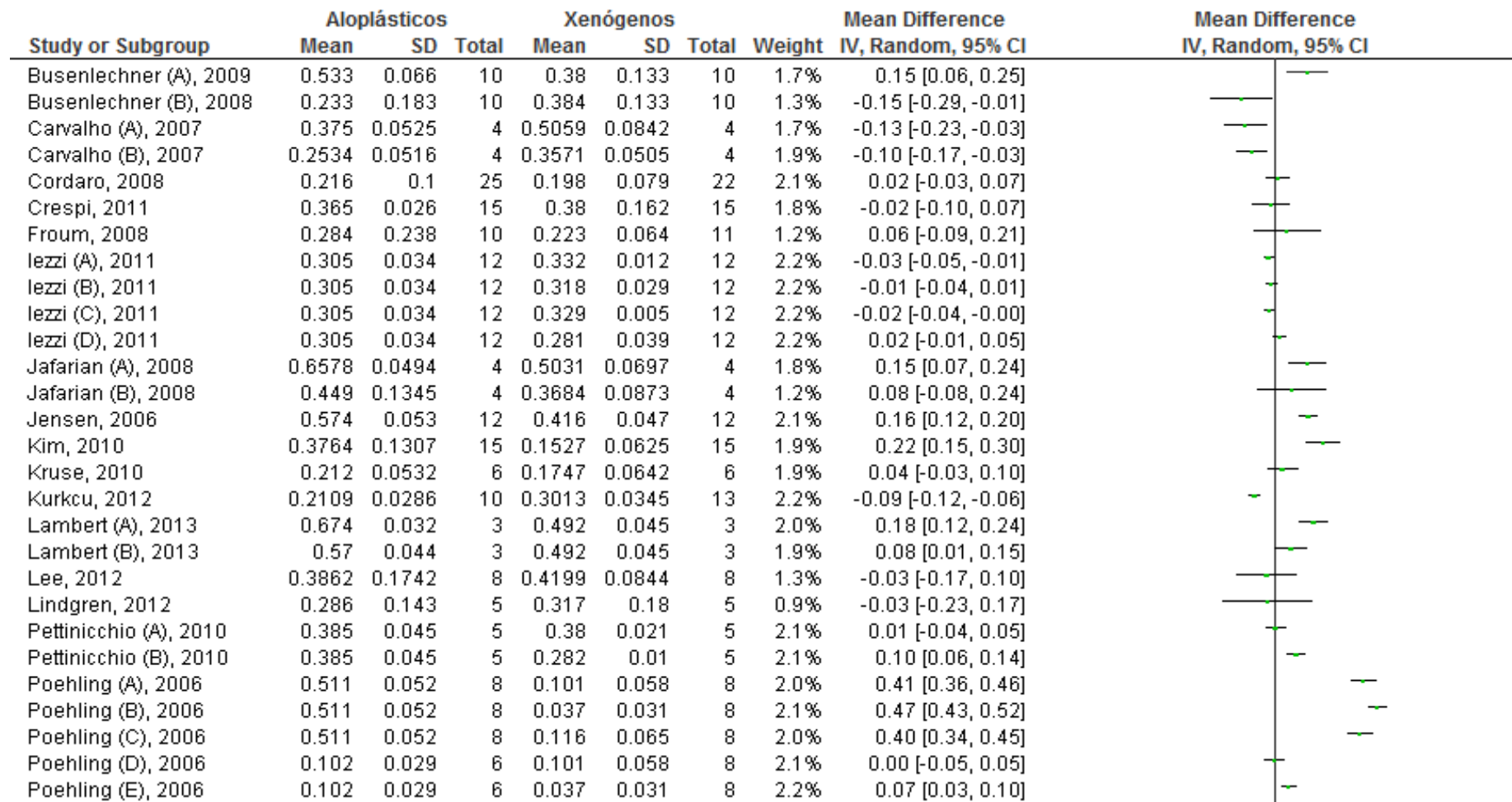


Gráfico 2: Forest plot com resposta global para todos os estudos (início)

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: aloplásticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

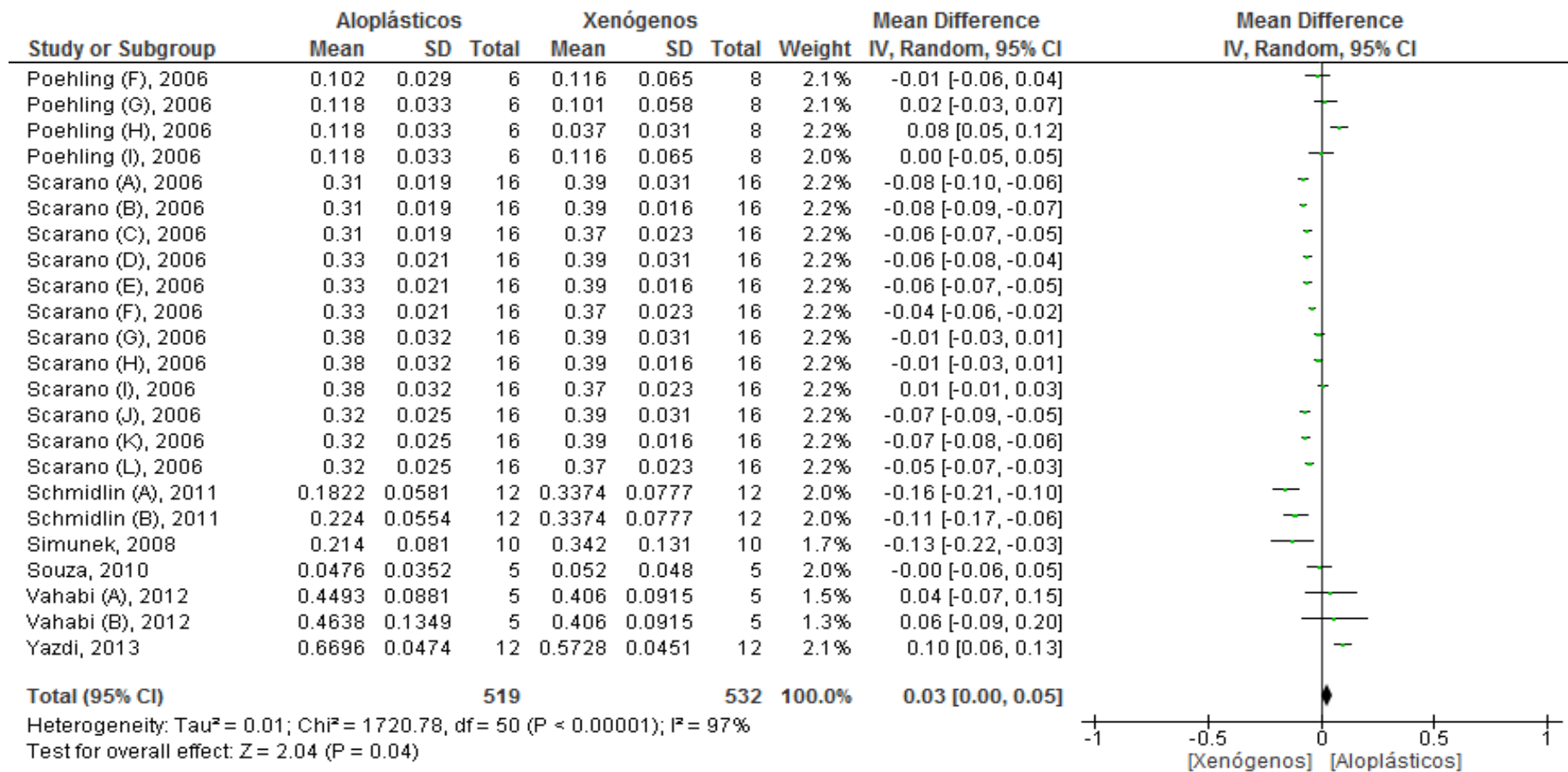


Gráfico 2: Forest plot com resposta global para todos os estudos (final)

2.1 Subgrupos: Tipo de modelo de estudo

A divisão por subgrupos com modelos animais mostrou que foram encontradas diferenças significativas quando utilizados estudos com ratos (gráficos 3 e 4) e *minipigs/guineapigs* (gráficos 5 e 6).

Como o rato é o animal habitualmente usado em primeiro lugar em pesquisas *in-vivo*, os materiais analisados, nos três primeiros estudos de Poehling (gráfico 3), foram experimentais (com incorporação de fatores de crescimento sintéticos) e mostraram uma excelente formação óssea. O gráfico 3, referente ao subgrupo que utilizou ratos, mostra que globalmente se obteve uma diferença significativa na formação de osso novo quando utilizou materiais aloplásticos em comparação com os materiais xenógenos ($P < 0,01$), com os materiais aloplásticos apresentando uma percentagem média significativamente superior em 16% (IC95%: 3%-28%) de volume ósseo formado em comparação aos xenógenos. Em relação aos *minipigs/guineapigs* os materiais com melhor formação óssea foram o BCP (Biomatlante®), numa formulação em gel e β -TCP (Ceros®), como mostra o gráfico 5. Globalmente (gráfico 6), os estudos com esta espécie mostram que os materiais aloplásticos apresentam uma percentagem média significativamente superior ($P = 0,03$) em 9% (IC95%: 1%-17%) de volume ósseo formado em comparação com os xenógenos.

A análise dos estudos nos subgrupos animais coelhos (gráfico 8) e cães (gráfico 10), mostraram não existir diferenças significativas em relação à formação de osso ($P = 0,98$ e $P = 0,43$, respectivamente) entre os materiais aloplásticos e xenógenos utilizados. No subgrupo de estudos em Humanos (gráfico 11 e 12), o estudo de Scarano teve o maior peso desse grupo e testou ABBM (Bio-Oss®, PepGen®) e CC (Biocoral®) *versus* polímero (Fisiograft®), BG (Bioglass®) e sulfato de cálcio. A análise global no subgrupo que utilizou humanos nos seus estudos (gráfico 12) demonstrou diferença significativa para os materiais xenógenos ($P < 0,001$), ou seja, que os materiais xenógenos apresentam uma percentagem média significativamente superior em 3% (IC95%: 2%-5%) de volume ósseo formado em comparação com os aloplásticos.

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: aloplásticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

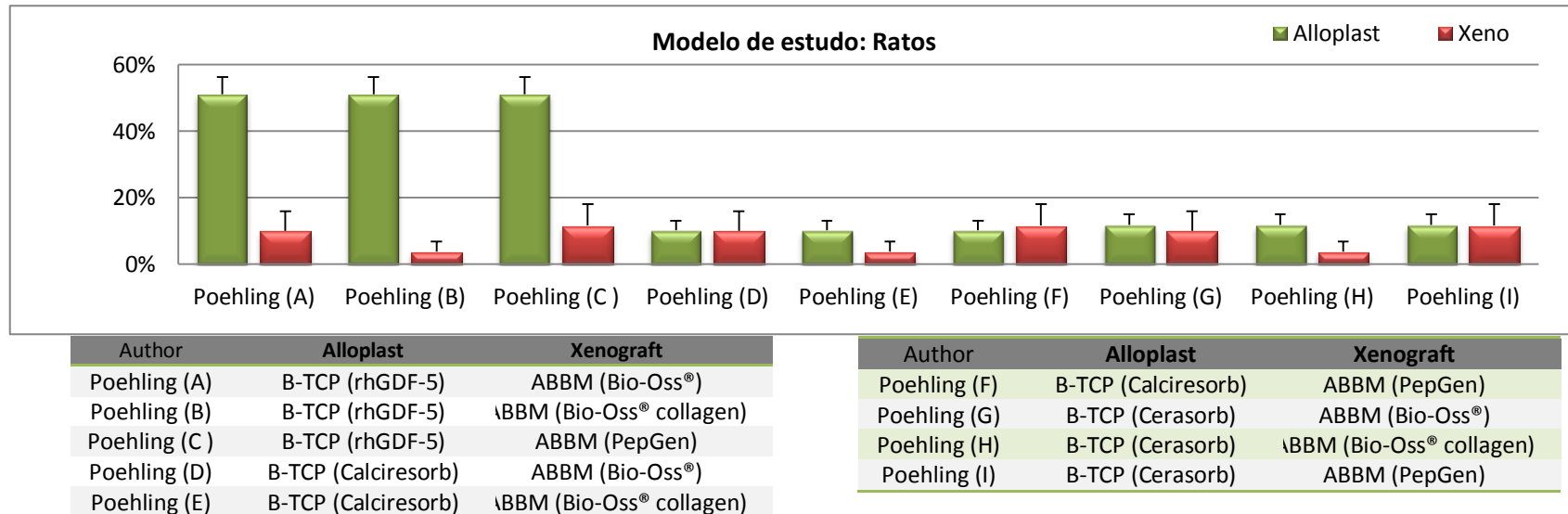


Gráfico 3: Média e desvio padrão da % de volume ósseo obtido com materiais aloplásticos e xenógenos, subgrupo: ratos.

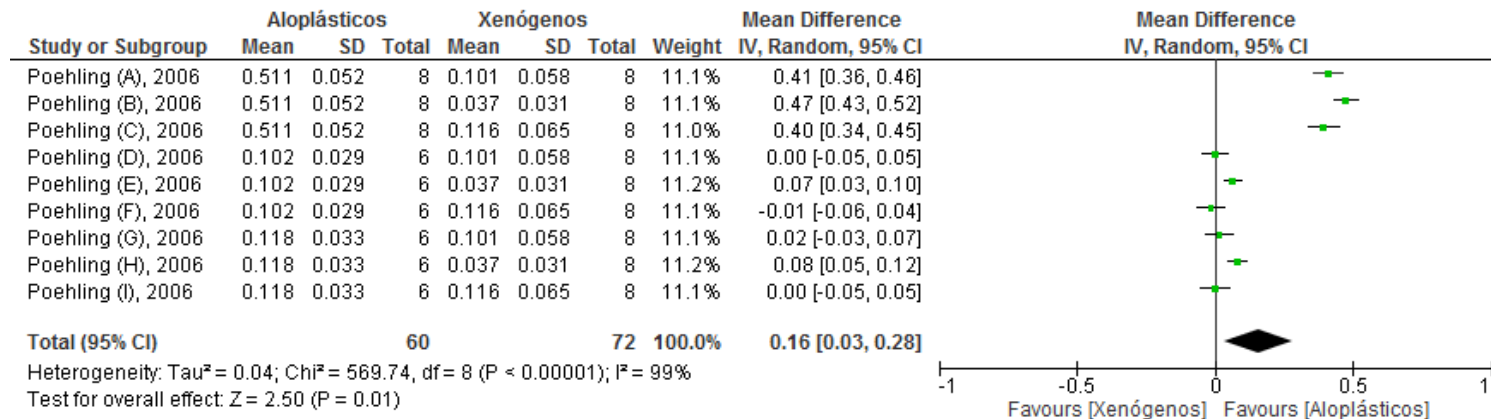


Gráfico 4: Forest plot para o subgrupo: ratos.

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: aloplásticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

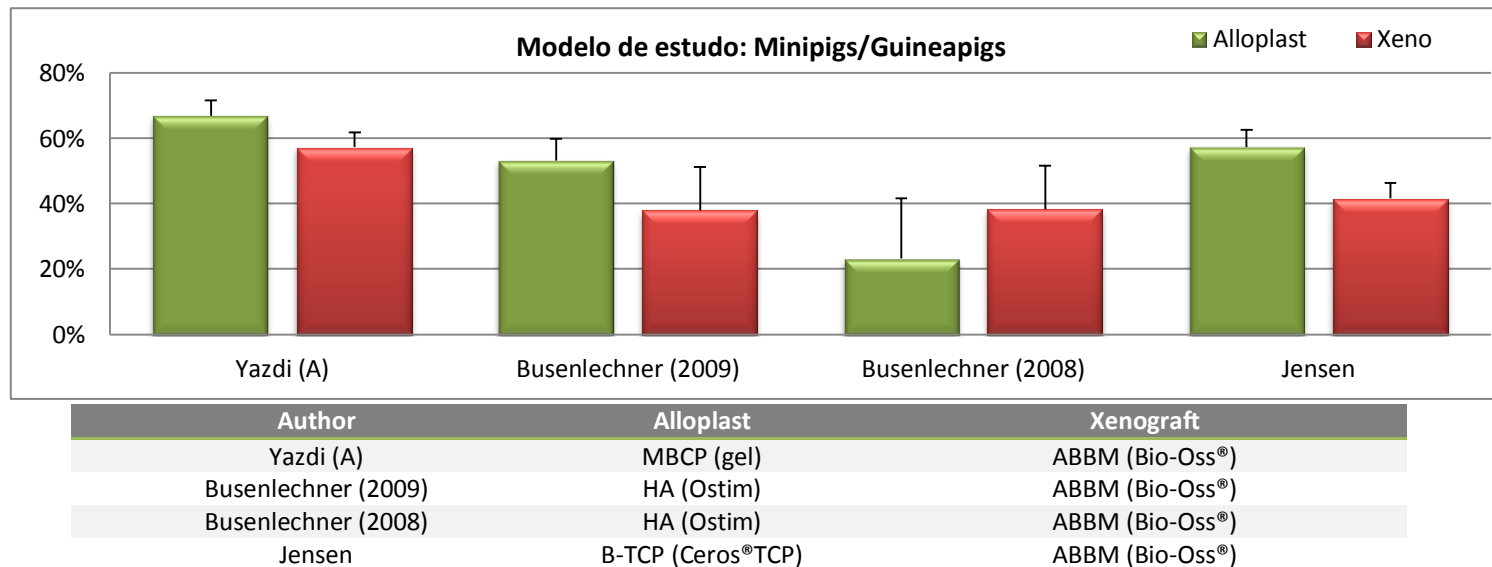


Gráfico 5: Média e desvio padrão da % de volume ósseo obtido com aloplásticos e xenógenos, subgrupo: minipigs/guineapigs.

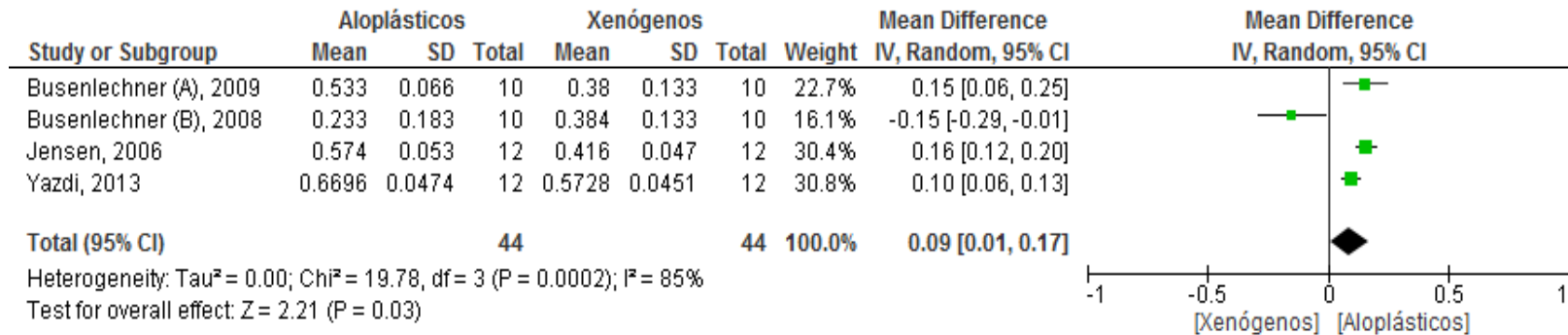


Gráfico 6: Forest plot para o subgrupo: minipigs/guineapigs.

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: aloplásticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

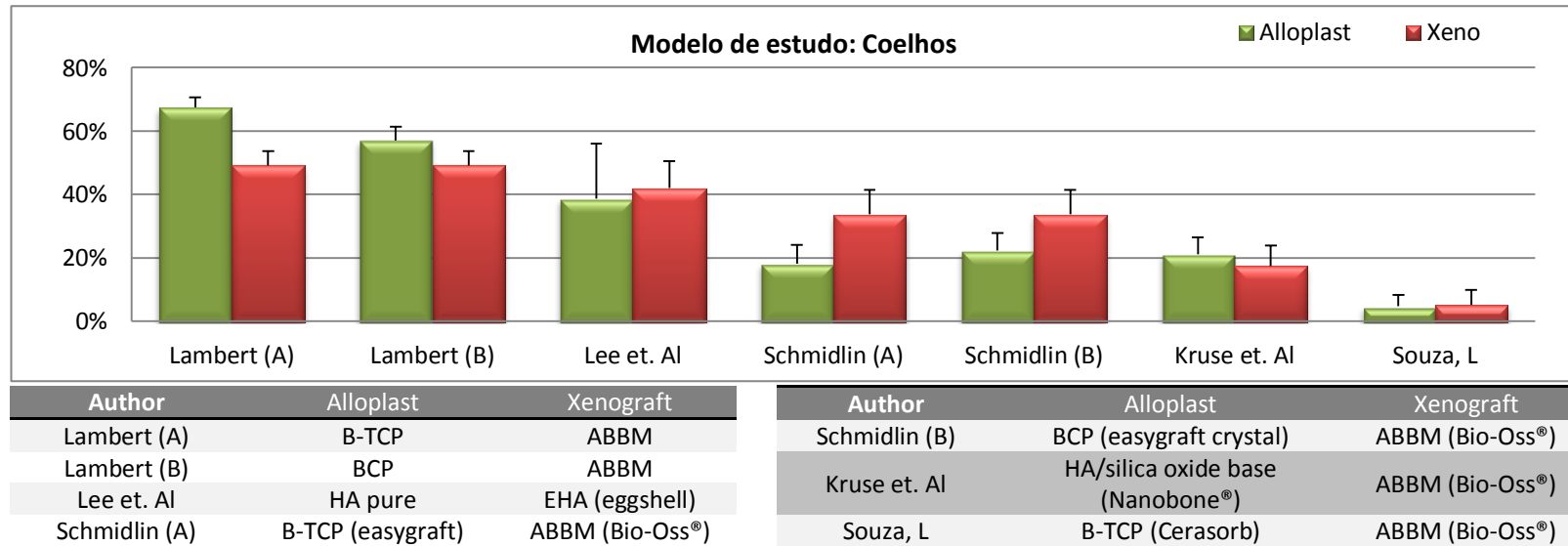


Gráfico 7: Média e desvio padrão da % de volume ósseo obtido com aloplásticos e xenógenos, subgrupo: coelhos.

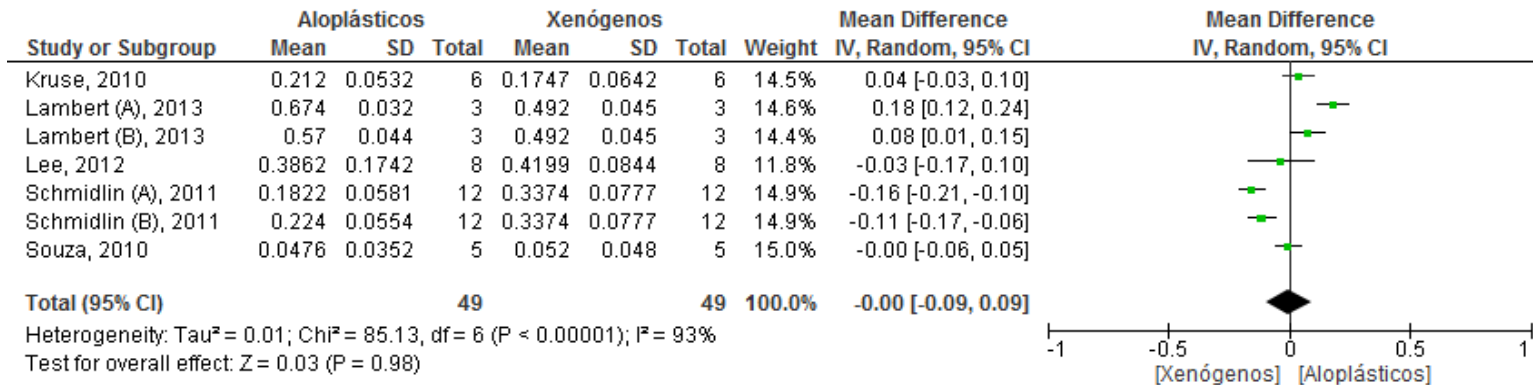


Gráfico 8: Forest plot do subgrupo: coelhos.

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: aloplásticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

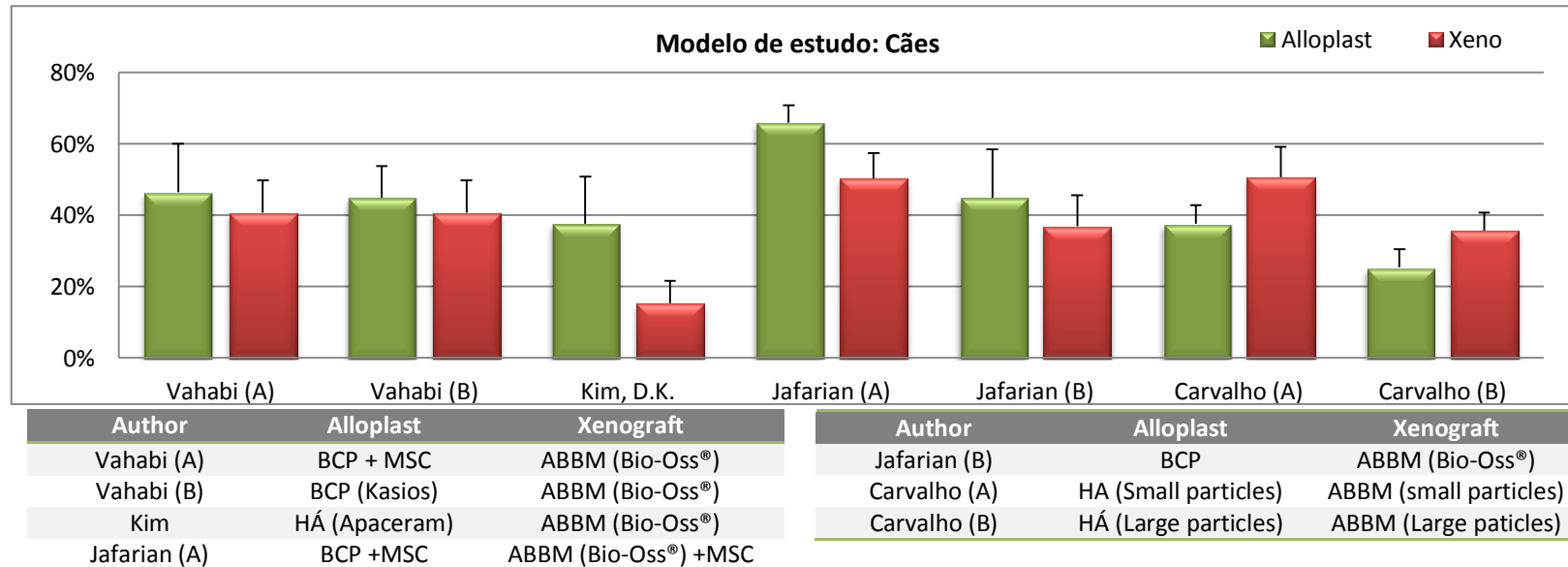


Gráfico 9: Média e desvio padrão da % de volume ósseo obtido com aloplásticos e xenógenos, subgrupo: cães.

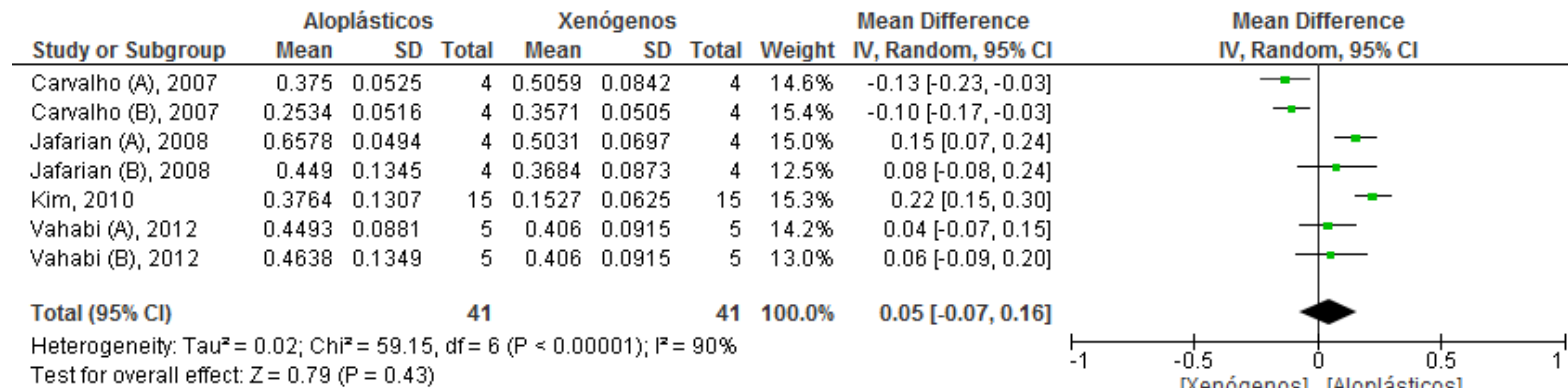
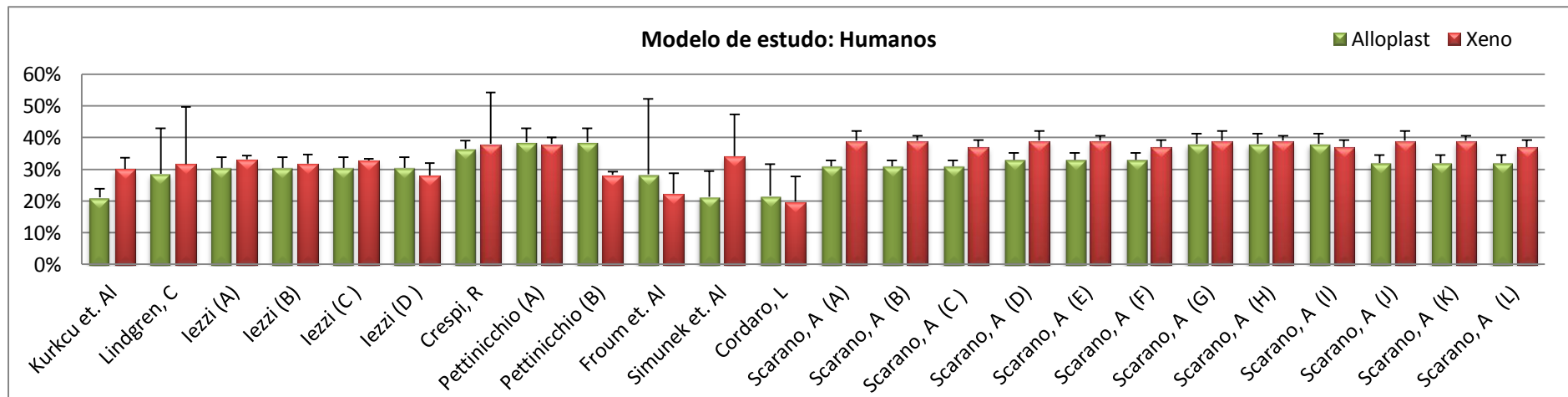


Gráfico 10: Forest plot do subgrupo: cães

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: aloplásticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.



Author	Alloplast	Xenograft	Author	Alloplast	Xenograft
Kurkcu et. Al	B-TCP	ABBM (Anorganic Bovine-derived) HA	Scarano, A (A)	Bioactive Glass	Calcium Carbonate
Lindgren, C	BCP (Strauman)	ABBM (Bio-Oss®)	Scarano, A (B)	Bioactive Glass	ABBM (Bio-Oss®)
Iezzi (A)	BCP (MBCP)	P.H.A (Algipore)	Scarano, A (C)	Bioactive Glass	ABBM (PepGen)
Iezzi (B)	BCP (MBCP)	PB (porcine-Apatos)	Scarano, A (D)	Polymer (fisiograft)	Calcium Carbonate
Iezzi (C)	BCP (MBCP)	ABBM (Bio-Oss®)	Scarano, A (E)	Polymer (fisiograft)	ABBM (Bio-Oss®)
Iezzi (D)	BCP (MBCP)	C.C (Biocoral)	Scarano, A (F)	Polymer (fisiograft)	ABBM (PepGen)
Crespi, R	MHA (SintLife®)	PB (TecnoSS®)	Scarano, A (G)	Calcium Sulphate	Calcium Carbonate
Pettinicchio (A)	HA (Engipore)	ABBM (Bio-Oss®)	Scarano, A (H)	Calcium Sulphate	ABBM (Bio-Oss®)
Pettinicchio (B)	HA (Engipore)	P-15 (+synth pep)	Scarano, A (I)	Calcium Sulphate	ABBM (PepGen)
Froum et. Al	BCP	ABBM (Bio-Oss®)	Scarano, A (J)	HA	Calcium Carbonate
Simunek et. Al	B-TCP (cerasorb)	ABBM (Bio-Oss®)	Scarano, A (K)	HA	ABBM (Bio-Oss®)
Cordaro, L	BCP (Strauman)	ABBM (Bio-Oss®)	Scarano, A (L)	HA	ABBM (PepGen)

Gráfico 11: Média e desvio padrão da % de volume ósseo obtido com aloplásticos e xenógenos, subgrupo: humanos.

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: aloplásticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

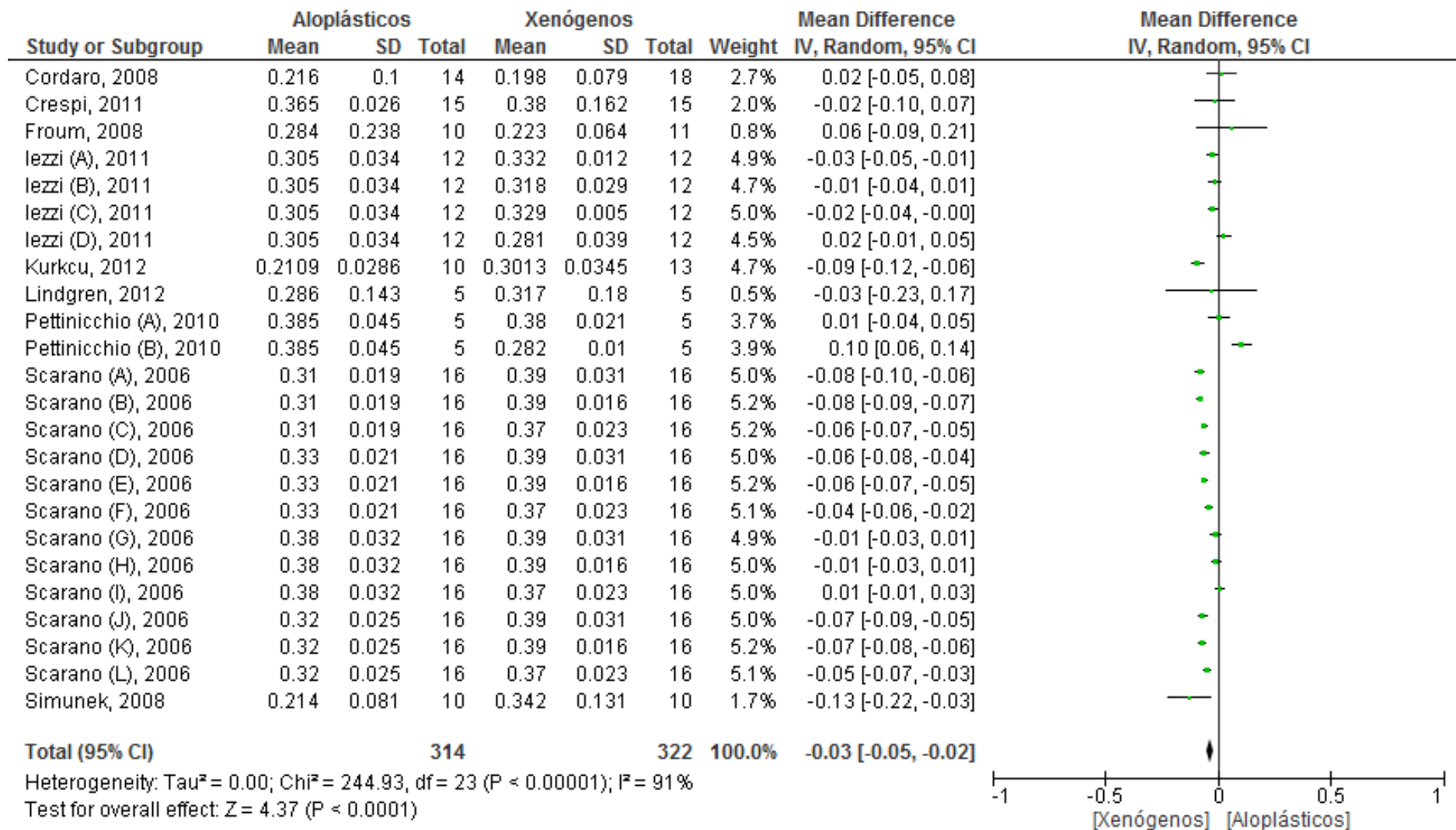


Gráfico 12: Forest plot do subgrupo: humanos.

2.2 Subgrupos: Tipo de material analisado

Outro critério de análise escolhido foi a comparação do Bio-Oss® – que foi o material xenógeno mais utilizado nos artigos utilizados nessa meta-análise – com os demais materiais sintéticos.

É possível ver diferenças significativas ($P=0,03$) entre os materiais sintéticos e o Bio-Oss® (gráfico 13), com os materiais aloplásticos a apresentarem uma percentagem média significativamente superior em 5% (95%CI: 0%-9%) de volume ósseo formado em comparação com o Bio-Oss®. Esse resultado é afetado pelo artigo de Poehling (2006), que acrescentou fatores de crescimento ao material sintético, obtendo um resultado muito acima dos outros estudos incluídos nessa meta-análise, com um risco de viés de resultado que influencia o total global. A comparação com o Bio-Oss® *versus* HA não mostrou diferenças significativas ($P=0,44$) de volume ósseo formado com esses materiais (gráfico 14), bem como também não foram demonstradas diferenças significativas ($P=0,39$) de volume ósseo formado entre o Bio-Oss® e BCP (gráfico 15) ou no subgrupo de estudos que comparou os resultados de volume ósseo formado ($P=0,10$) entre Bio-Oss® e β -TCP (gráfico 16).

Com esses resultados, é possível perceber que, estatisticamente, os materiais sintéticos – ou aloplásticos – não diferem significativamente quanto ao volume ósseo formado quando comparado com os materiais xenógenos.

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: aloplásticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

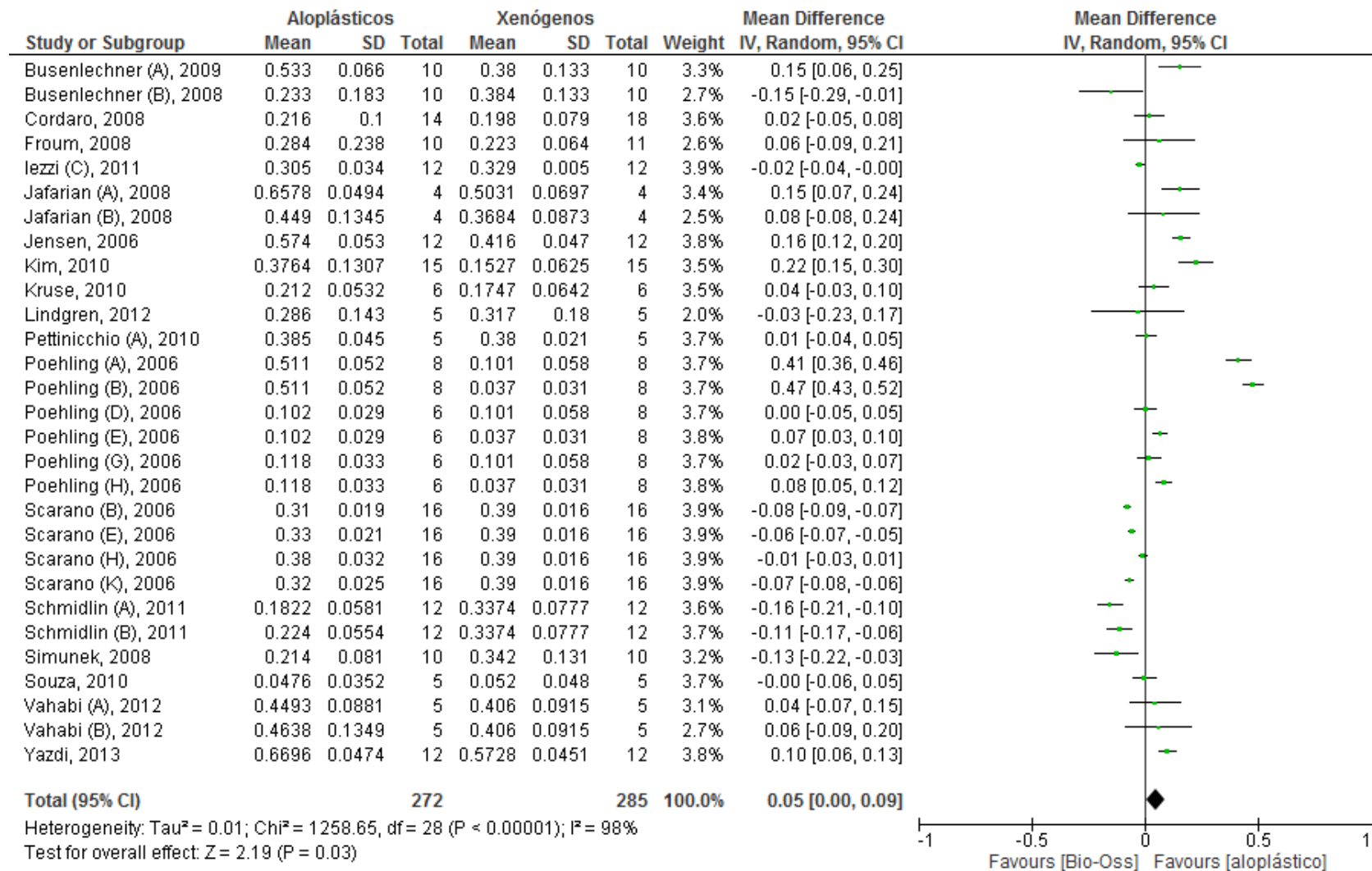


Gráfico 13: Forest plot do subgrupo: xenógeno (Bio-Oss®) *versus* Aloplásticos (todos)

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: aloplásticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

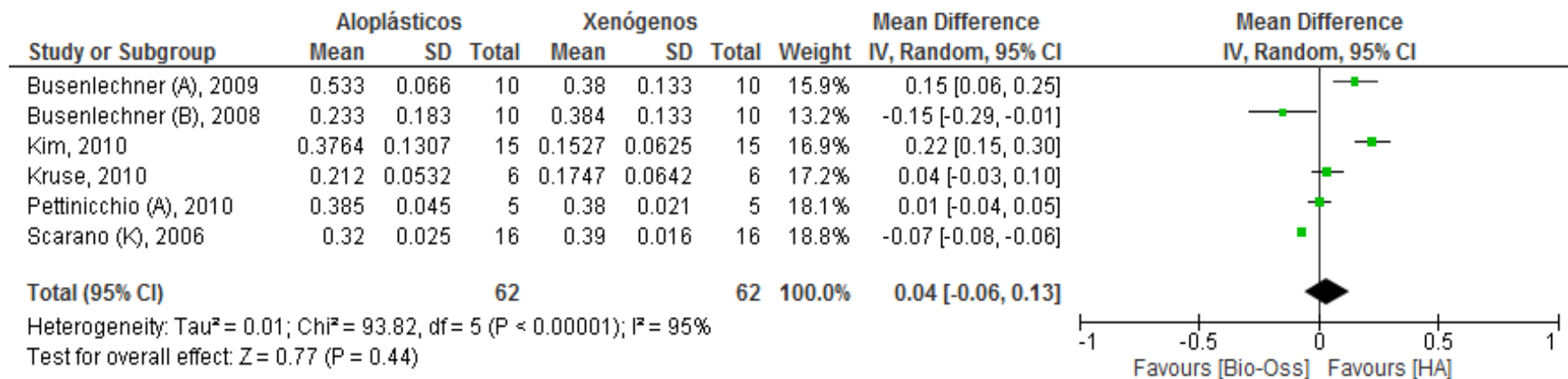


Gráfico 14: Forest plot do subgrupo: xenógeno (Bio-Oss®) *versus* aloplástico (HA).

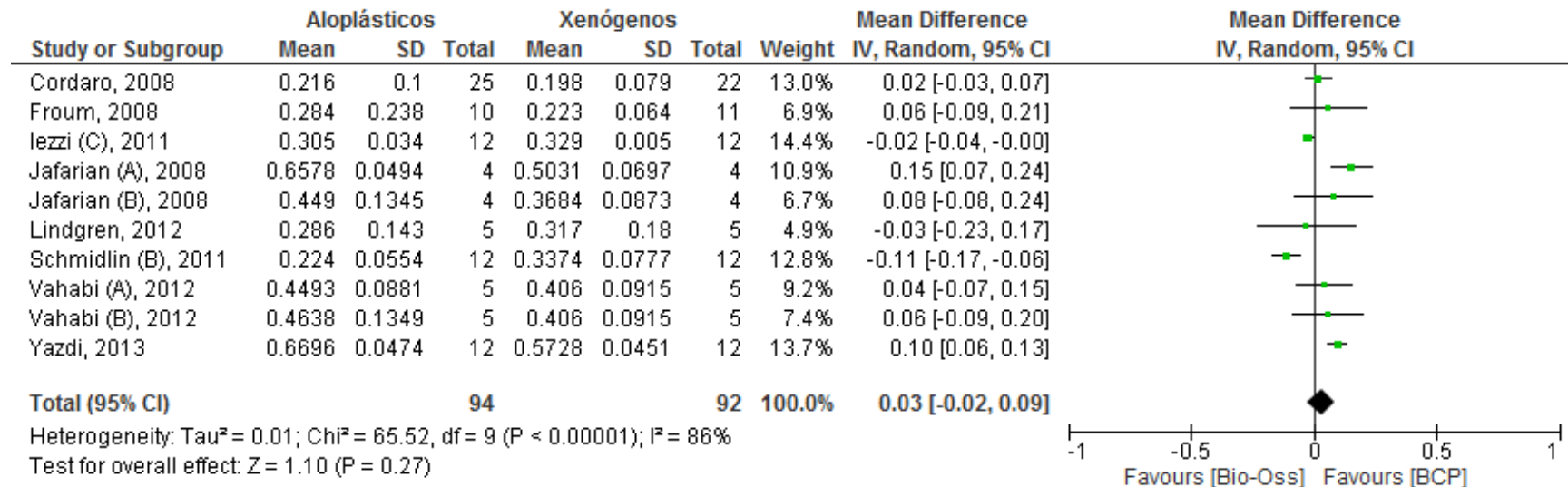


Gráfico 15: Forest plot do subgrupo: xenógeno (Bio-Oss®) *versus* aloplástico (BCP).

Substitutos Ósseos na Medicina Dentária: aloplásticos *versus* xenógenos.

Revisão sistemática e meta-análise sobre o volume ósseo formado.

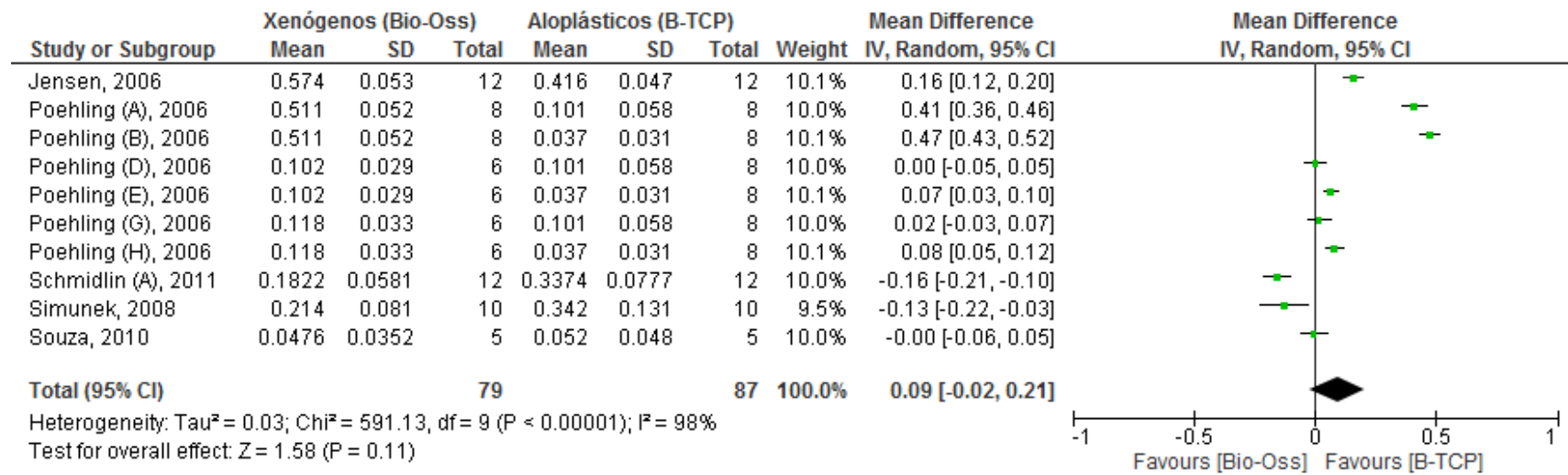


Gráfico 16: Forest plot do subgrupo: xenógeno (Bio-Oss®) vs aloplástico (B-TCP).

3. DISCUSSÃO

Existem muitos materiais para reparação óssea disponíveis no mercado e a escolha do médico dentista deve ser baseada em múltiplos fatores, que incluem: viabilidade do tecido, bem como o tamanho, forma e volume do defeito ((Kasahara et al., 2010, Oryan et al., 2014).

Muitos estudos foram publicados sobre os mais variados tipos de materiais, mas ainda não é consenso entre os médicos dentistas sobre qual a melhor opção. O que é consenso nessa área é a utilização do osso autólogo sempre que possível, visto a comprovada e superior osteoinductividade e osteogênese desse material. Muitos estudos comprovam sua melhor eficácia na regeneração dos tecidos ósseos quando comparado com outros materiais (Szabo et al., 2005, Scarano et al., 2006, Laino et al., 2014).

Na medicina dentária, a utilização de osso autólogo fica restrita a casos muito específicos, devido ao seu complicado procedimento, técnica invasiva, necessidade de ambiente hospitalar e equipa multidisciplinar, para além do custo (Oryan et al., 2014). Entre os materiais mais utilizados na medicina dentária, estão os materiais de origem xenógena e os materiais aloplásticos. Muitos são os artigos publicados sobre as vantagens de cada grupo, bem como suas comprovadas biocompatibilidade e osteocondutividade (Scarano et al., 2006, Iezzi et al., 2012).

O uso da meta-análise permitiu incluir e analisar as diferentes publicações e explorar os efeitos variáveis sobre os diferentes subgrupos. Para uma comparação mais fiável, todos os estudos deveriam ser realizados de maneira similiar, para que os resultados pudessem ser combinados com maior rigor. As publicações, em sua maioria, demonstram grande variabilidade na forma de desenvolver seus estudos e isso tem influência direta no resultado obtido. O modelo animal escolhido, sexo, tipo de defeito, condições cirúrgicas, tempo de cicatrização, material escolhido, a forma como o material é manipulado ou aplicado são algumas das variáveis que dificultam a análise comparativa (Song et al., 2001, Glasziou and Sanders, 2002).

Apesar de experimentos *in vivo* seguirem critérios e protocolos, não há uma unicidade de metodologia, pelo que os estudos são propensos a viéses, seja pela

diferença na seleção da amostragem, na alocação das amostras, na aferição das variáveis analisadas ou na leitura dos resultados (gráfico 17). O risco de viés pode ser avaliado, com a ajuda da Colaboração Cochrane (anexo 1), que é uma ferramenta desenvolvida por um grupo específico de especialistas para identificar as variáveis em cada estudo incluído na meta-análise. Pela análise desenvolvida pelo autor dessa meta-análise (anexo 2), com base nos critérios Cochrane, verifica-se que a maior parte das publicações incluídas ocultam informações relevantes, contribuindo para um risco de viés (gráfico 17: *unclear* e *high risk*).

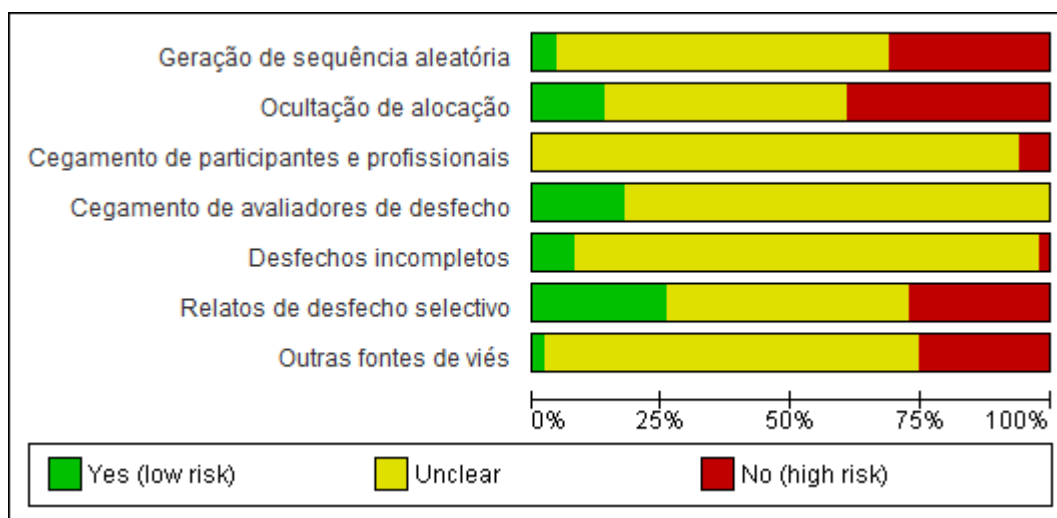


Gráfico 17: Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés (Bias) dos artigos selecionados para essa meta-análise.

A análise do risco de viés associado a meta-análises é importante, na medida que a utilização de um gráfico funnel plot pode mostrar as assimetrias existentes (de Carvalho et al., 2013). O funnel plot é baseado no facto de a precisão em estimar o efeito de um tratamento cresce conforme o tamanho da amostra também cresce (apresenta-se o tamanho do efeito no eixo das abcissas (X) e o tamanho da amostra no eixo das ordenadas (Y)). Os resultados de pequenos grupos de estudo são mostrados mais próximos à larga base do funil, com o seu afunilamento em direção aos estudos com maior amostragem (Egger et al., 1997).

O gráfico 18 mostra que os estudos incluídos não apresentam, em geral, assimetrias, e que de entre os estudos selecionados há estudos com efeitos positivos (à direita) e negativos (à esquerda) que apresentam dimensão (n) equivalente e

relativamente pequena, e um pequeno enfiamento. Apenas três estudos apresentam grande enfiamento e é possível visualizar o efeito positivo notório (assinalados com um círculo). Esses três estudos referem-se ao artigo em que foram utilizados ratos como modelo animal e que testou um cimento carregado com fatores de crescimento, que obteve um percentual de volume ósseo formado bem acima dos demais resultados, tanto na mesma experiência, como comparado com os resultados dos outros artigos incluídos nessa meta-análise.

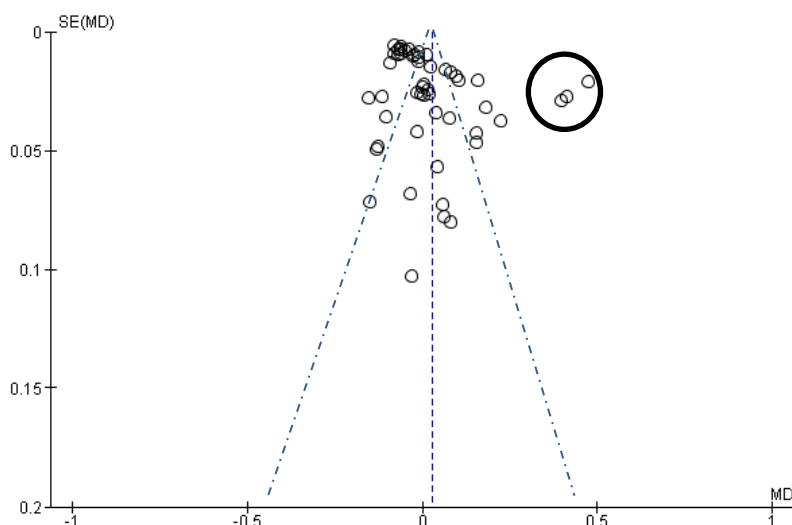


Gráfico 18: Funnel plot de todos os 23 estudos incluídos na meta-análise

Numa tentativa de avaliar se os estudos incluídos na análise são consistentes, calcula-se um teste estatístico de heterogeneidade, com o qual se pretende determinar se há diferenças genuínas entre os resultados dos vários estudos usados (heterogeneidade), ou se a variação de resultados encontrados se deve unicamente a efeitos aleatórios/chance (homogeneidade). Utilizou-se a medida I^2 , índice de inconsistência, para avaliar a consistência entre estudos da meta-análise (Higgins et al., 2003) e verificou-se sempre elevada inconsistência, uma vez que os valores variavam de 97% para a meta-análise global, 99% no subgrupo dos ratos, 85% no subgrupo dos minipigs/guineapigs, 93% para coelhos, 90% para cães e 91% para humanos, para além de pelo menos 89% nas várias comparações entre materiais usados. Assim, uma meta-análise deve considerar as implicações clínicas do grau de inconsistência entre estudos, sendo que a interpretação de um determinado grau de inconsistência entre estudos deve

diferir de acordo com o facto de as estimativas de cada estudo mostrar um efeito na mesma direção ou em opostas.

Para levar em consideração a heterogeneidade dos estudos, foi utilizado um modelo de efeito aleatório/randômico na meta-análise. O objetivo desse modelo de efeito aleatório consiste em considerar um peso diferente para cada média de uma distribuição, visto que cada publicação possui suas diferenças incomparáveis. Com isso, é possível incluir todos os estudos, mesmo os considerados de baixa importância. Dessa forma, o objetivo é encontrar a média do efeito de um determinado grupo de estudos, sem que o resultado médio final seja influenciado pelas variáveis (Borenstein et al., 2009).

O foco dessa meta-análise foi a percentagem de formação óssea resultante dos estudos realizados entre dois grupos de materiais para regeneração óssea com características distintas. Na área clínica da medicina dentária, tanto os materiais de origem xenógena quanto os aloplásticos são bastante utilizados, sendo o xenógeno a primeira escolha entre grande parte dos médicos dentistas. Essa escolha baseia-se nas diversas publicações ao longo de mais de 30 anos de comercialização desse tipo de material e com base nas próprias experiências ao longo dos anos, através dos resultados obtidos com os próprios pacientes.

Essa meta-análise comparou o grupo total de publicações analisadas, conforme gráfico 2 , e analisou a tendência dos resultados obtidos com a percentagem de volume ósseo formado entre os dois tipos de materiais: sintéticos e xenógenos.

3.1. Análise por subgrupo

A utilização de modelos animais é considerada um passo importante nos testes, antes da utilização em humanos. Na seleção do modelo animal alguns fatores devem ser levados em consideração, tais como: a possibilidade de observar várias amostras em um menor espaço de tempo, a disponibilidade da amostra, os custos para adquirir e cuidar dos animais, a aceitabilidade da sociedade, o tempo de vida necessário para a duração de um estudo, a facilidade para manter o animal sobre vigilância e controlo, o custo baixo de manutenção, a facilidade de manusear o animal, a resistência à infecção e

doenças, a uniformidade inter-animal e características análogas ao ser humano (Pearce et al., 2007).

Para o estudo de materiais para regeneração óssea é necessário um entendimento sobre cada espécime animal e características específicas do osso como: microestrutura e composição do osso, as propriedades de formação e remodelação óssea e outras características que devem ser similares ao osso humano, tanto quanto possível (Pearce et al., 2007). As características mais importantes, segundo Pearce (2007), deveriam ser – quando comparadas ao osso humano: macroestrutura, microestrutura, composição do osso e remodelação óssea.

É possível verificar a similaridade entre o osso humano e a maioria dos animais utilizados como modelo experimental na tabela 4:

Tabela 4: Comparação entre o osso humano e animal: quatro atributos.
Extraído de: (Pearce et al., 2007)

	Cão	Cabra/Ovelha	Porco	Coelho	Rato
Macroestrutura	++	+++	++	+	+
Microestrutura	++	+	++	+	+
Composição óssea	+++	++	+++	++	+
Remodelação óssea	++	++	+++	+	+

Legendas: + pouco similar; ++ moderadamente similar; +++ muito similar

É importante ressaltar que nenhuma espécie preenche todos os requisitos necessários para um modelo ideal, porque cada animal tem suas vantagens e desvantagens na sua aproximação com as propriedades mecânicas e fisiológicas do ser humano. Parâmetros internacionais estabelecem que as espécies mais indicadas para utilização em testes com materiais para regeneração óssea são os cães, ovelhas, cabras, porcos e coelhos (Pearce et al., 2007).

Nos estudos *in-vivo*, os ratos são os mais utilizados pela sua biocompatibilidade. O uso de ratos é muito comum entre os grupos de pesquisa devido ao baixo custo, facilidade de manusear, grande disponibilidade e um bom sistema imunológico (Turner, 2001).

Embora os ratos sejam modelos animais muito utilizados, são significativamente diferentes do osso humano em muitos níveis. Como resultado, a regeneração resultante da implantação de biomateriais pode dificilmente ser usada como pressuposto de comportamento semelhante em seres humanos (Pearce et al., 2007). Apenas um estudo (gráficos 3 e 4) englobado nessa revisão sistemática utilizou ratos como modelo animal (Poehling et al., 2006).

Os coelhos também são animais muito utilizados na pesquisa médica. Assim como os ratos, sua grande desvantagem é em relação ao seu tamanho, que não permite a implantação de muitos materiais no mesmo modelo (Pearce et al., 2007). A estrutura óssea do coelho também difere do osso humano, porém, como vantagem é possível citar a maturação óssea em até seis meses após o seu nascimento, uma mudança esquelética rápida, bem como rápido *turnover* ósseo. Essas condições permitem resultados em menor espaço de tempo, nos testes *in-vivo*. (Pearce et al., 2007). Nessa revisão sistemática foram cinco os estudos que utilizaram coelhos (gráficos 7 e 8) como modelo animal (De Souza Nunes et al., 2010, Kruse et al., 2011, Lee et al., 2012, Lambert et al., 2013, Schmidlin et al., 2013). Em termos de composição óssea, os modelos animais que mais se assemelham ao humano, anatômica e fisiologicamente, são os cães e os porcos. Os porcos possuem grande semelhança ao osso humano, mas como o porco aumenta seu tamanho com o tempo, isso dificulta o controle e manuseamento do animal (Pearce et al., 2007). Nenhum estudo nessa meta-análise utilizou porcos nos seus experimentos.

Os cães são os animais que mais possuem semelhanças com o osso humano em termos de: composição, fração de água e fração orgânica, fração inorgânica volátil e fração de cinzas. Também possuem resistência mecânica similar, principalmente na região maxilofacial, apesar do osso canino ter essa capacidade aumentada (Pearce et al., 2007). Nesse estudo foram englobados quatro publicações (gráficos 9 e 10) que utilizaram modelo animal canino. (Carvalho et al., 2007, Jafarian et al., 2008, Kim do et al., 2010, Vahabi et al., 2012)

Os estudos clínicos em humanos estão no topo da pirâmide da pesquisa médica, pois são os mais complexos e caros, porém fornecem uma resposta mais fiável. Para se chegar aos testes em humanos, o material deve ter sido testado ao longo de vários anos

em outros modelos animais, o que faz com que tecnologias recentemente descobertas ainda não possam ser testadas nesse grupo. Esta meta-análise englobou nove publicações (gráficos 11 e 12) com estudos feitos em humanos, sendo os estudos mais recentes incluídos de 2012 (Scarano et al., 2006, Cordaro et al., 2008, Froum et al., 2008, Simunek et al., 2008, Crespi et al., 2011, Iezzi et al., 2012, Kurkcu et al., 2012, Lindgren et al., 2012, Pettinicchio et al., 2012)

3.1.1. Subgrupo: Ratos

No caso do subgrupo que envolveu experimentos em ratos (gráfico 3) foi possível detectar uma maior regeneração óssea quando utilizado material sintético, com incorporação de fatores de crescimento, na reparação do defeito ósseo. Essa subcategoria englobou um estudo, com 60 espécimes estudados no grupo dos materiais sintéticos e 72 espécimes no grupo dos materiais xenógenos. (Poehling et al., 2006)

Tabela 5: Artigos incluídos no subgrupo ratos

Autor	Ano	Modelo	Defeito	Aloplástico n=	Xenógeno n=	Tempo (semanas)
Poehling (A)	2006	ratos	calvária	8	8	6
Poehling (B)	2006	ratos	calvária	8	8	6
Poehling (C)	2006	ratos	calvária	8	8	6
Poehling (D)	2006	ratos	calvária	6	8	6
Poehling (E)	2006	ratos	calvária	6	8	6
Poehling (F)	2006	ratos	calvária	6	8	6
Poehling (G)	2006	ratos	calvária	6	8	6
Poehling (H)	2006	ratos	calvária	6	8	6
Poehling (I)	2006	ratos	calvária	6	8	6
TOTAL:				60	72	

Apenas um material de cada grupo foi analisado: β -TCP de duas marcas comerciais (Cerasorb® e Calciresorb®) - com a incorporação de fatores de crescimento em um dos materiais, a fim de testar melhorias na formação de osso. No grupo dos sintéticos ABBM de duas marcas comerciais distintas (Bio-Oss® e PepGen®) foram utilizados. Foi possível verificar nesse subgrupo que os materiais sintéticos conseguem produzir um melhor resultado, em ratos, do que os materiais xenógenos utilizados.

O estudo de Poehling (A,B,C), analisou o material experimental (MD05), com incorporação de fator de crescimento humano recombinante (rhGDF-5, que demonstrou

uma remodelação óssea muito superior, quando comparado com o Bio-Oss® ou PepGen®. Conforme o estudo, o MD05 foi completamente osteointegrado, com sinais de avançada degradação do material após o período de 6 semanas. Os materiais xenógenos apresentaram um limitado crescimento ósseo comparado com os dois materiais sintéticos analisados nesse estudo – com e sem rhGDF-5 - com crescimento restrito às margens do defeito ósseo.

3.1.2. Subgrupo: Minipigs/Guineapigs

O subgrupo que realizou os estudos em minipigs e/ou guineapigs (gráficos 5 e 6) englobou quatro publicações e 44 espécimes em cada grupo de materiais.

Tabela 6: Artigos incluídos no subgrupo minipigs/guineapigs

Autor	Ano	Modelo	Defeito	Aloplástico n=	Xenógeno n=	Tempo (semanas)
Jensen	2006	minipigs	mandíbula	12	12	8
Busenlechner (2008)	2008	minipigs	calvária	10	10	12
Busenlechner (2009)	2009	minipigs	calvária	10	10	12
Yazdi (A)	2013	guineapig	calvária	12	12	8
TOTAL:				44	44	

Foram analisados três diferentes materiais no grupo dos sintéticos (HA (Ostim®), β -TCP (Ceros®) e MBCP (Biomantle®). O grupo xenógeno teve apenas um material utilizado, o Bio-Oss®. (Jensen et al., 2006, Busenlechner et al., 2008, Busenlechner et al., 2009, Yazdi et al., 2013)

O estudo de Jensen (2006) utilizou β -TCP (Ceros®) e Bio-Oss® e foi observado menos material residual de β -TCP, após oito semanas, comparado ao Bio-Oss®. Na área com β -TCP foi identificada uma camada de tecido conectivo, com presença de células macrófagas. Na junção entre o β -TCP e o novo osso formado, foram observados sinais de dissolução do β -TCP ao invés de reabsorção directa. Também foi observado maior formação de osso com β -TCP (gráfico 5) do que com o material xenógeno, após as 8 semanas de investigação. Bio-Oss® foi quase completamente incorporado ao osso, o que aumenta a densidade óssea, com melhor suporte biológico. Não foi observada redução ou reabsorção do material xenógeno, mas sim a sua incorporação ao novo osso,

o que sugere que as células osteoclásticas encontradas no local fizeram mais o papel de limpeza da superfície das partículas para futura osteointegração do material xenógeno. Ao contrário do Bio-Oss®, Ceros® demonstrou reabsorção em todas as etapas analisadas e maior formação óssea. Células osteoclásticas não foram encontradas ao longo do material, mas em áreas próximas, com a função de fagocitar as partículas dissolvidas. Com isso, a degradação do β -TCP parece ter duas componentes, de dissolução e reabsorção.

O estudo de Busenlechner (2008) identificou maior formação óssea com o material xenógeno (gráfico 5, Busenlechner B). Esse estudo foi conduzido utilizando hemiesferas de titânio para mimetizar um defeito de apenas uma parede, com menor vascularização e potencial osteogênico. Foi encontrada uma grande discrepância nos resultados, conforme o desvio padrão descrito. Bio-Oss® particulado teve uma maior estabilidade quando fixado através das hemiesferas, o que pode ter influenciado a maior osteocondutividade.

Já em outro estudo do mesmo autor, em 2009, foram analisadas três áreas diferentes do defeito. Foram analisados um material a base de HA (Ostim®) e Bio-Oss® (gráfico 5, Busenlechner A). A maior concentração de osso formado foi encontrada próxima da parede óssea do defeito (defeito de três paredes), com ambos os materiais. Ostim® demonstrou grande formação óssea próxima à parede do defeito, com menos material visualizado quando comparado ao Bio-Oss®, na mesma região. Essa área de intensa formação óssea, próxima da parede óssea do defeito, com vascularização intensa também demonstra a osteocondutividade do material sintético, visto o grau de formação óssea distinta entre ambos os materiais. Quanto mais longe da parede óssea, mais foi possível verificar a osteocondutividade dos materiais. Ostim® promoveu maior formação óssea próxima ao defeito e numa área até 3 mm do defeito. Bio-Oss® promoveu menos formação próxima à parede do defeito e em até 3 mm da área do defeito, mas foi possível observar formação óssea para além de 5mm do defeito, o que confirma sua osteocondução. O estudo de Busenlechner (2009) testou um método quantitativo diferente para analisar a formação do volume ósseo, baseado em uma análise bi-dimensional, enquanto outros estudos analisam a formação de osso em 3 dimensões, através de Micro-Tomografia Computadorizada (μ CT).

No estudo mais recente em guineapigs, de Yazdi (2013), foi utilizado um material a base de HA e β -TCP (MBCP), com uma fase transportadora polimérica, que o torna um gel de melhor manipulação e mantém o material estável no local do defeito. Foi observado nesse estudo que com MBCP (gráfico 5), a formação óssea estava distribuída por todo o defeito e não apenas nas margens. O osso formou-se em todo o defeito, no trajeto do material. Foi observado, também, sinais de reabsorção do material, com presença de osteóides. Não foi observado significativa reação inflamatória, tanto para o MBCP como para o Bio-Oss®. Nesse estudo foi observada ótima angiogênese e osteogênese no MBCP, tanto na superfície do defeito quanto em profundidade. Esse material demonstrou melhor osteocondutividade comparado com o Bio-Oss®. Isso pode ter sido causado, conforme cita o estudo, pela estabilidade do MBCP em Gel, comparado com as partículas soltas do Bio-Oss®. Mesmo com o Bio-Oss® estabilizado, a remoção de partículas do local foi inevitável. Como observado no estudo, essa instabilidade do material no local do defeito pode inibir a formação de osso e levar a formação de tecido fibroso durante a cicatrização. Esse estudo não utilizou membrana para recobrir o Bio-Oss®.

3.1.3. Subgrupo: Coelhos

Quando analisado o subgrupo coelhos (gráficos 7 e 8), cinco estudos foram identificados. Os melhores resultados foram obtidos com material sintético, quando utilizado para elevação do seio maxilar desses animais.

Tabela 7: Artigos incluídos no subgrupo coelhos

Autor	Ano	Modelo	Defeito	Aloplástico n=	Xenógeno n=	Tempo (semanas)
Souza	2010	coelhos	seio maxilar	5	5	8
Kruse	2010	coelhos	calvária	6	6	4
Schmidlin (A)	2011	coelhos	Craniotomia	12	12	16
Schmidlin (B)	2011	coelhos	Craniotomia	12	12	16
Lee	2012	coelhos	calvária	8	8	8
Lambert (A)	2013	coelhos	seio maxilar	3	3	24
Lambert (B)	2013	coelhos	seio maxilar	3	3	24
TOTAL:				49	49	

Esse subgrupo englobou 49 espécimes em cada grupo de materiais (aloplásticos e xenógenos) (De Souza Nunes et al., 2010, Kruse et al., 2011, Lee et al., 2012, Lambert et al., 2013, Schmidlin et al., 2013). Foram quatro materiais sintéticos diferentes analisados (β -TCP, BCP, HA e HA/silica oxide base) e dois materiais xenógenos (ABBM e e-HA, material à base de casca de ovo) e os resultados foram similares nesse grupo para ambos os materiais sintético e xenógeno.

Com o estudo de Souza (2010), a comparação entre β -TCP (Cerasorb®) e ABBM (Bio-Oss®) mostrou similar formação de osso entre esses materiais após 60 dias de experimento, bem como material residual em ambos os casos. A percentagem de tecido mole encontrada foi significativamente maior no grupo β -TCP após 60 dias (gráfico 7). Embora a expressão angiogênica tenha sido similar para ambos os materiais, o ABBM permitiu maior diferenciação osteoblástica que o material sintético.

O estudo de Kruse (2010) utilizou HA sintético com óxido de sílica (Nanobone®) e demonstrou similar reparação óssea quando comparado com um material xenógeno (Bio-Oss®), em calvária de coelhos. As diferenças estatísticas não foram significativas nesse estudo. Isso indica a similar capacidade de regeneração óssea desses materiais.

O estudo de Schmidlin (2011) utilizou β -TCP e BCP no grupo dos materiais sintéticos e os comparou com o ABBM (Bio-Oss®). Esse estudo constatou a superioridade do material xenógeno na formação óssea, em coelhos (gráfico 7). Apesar da boa formação óssea conseguida pelo BCP, as diferenças não foram significativas na comparação. Após 16 semanas, a totalidade do material β -TCP foi reabsorvido e a maior degradação do material foi encontrada na periferia do defeito, nas partículas envolvidas em osso novo. O BCP não demonstrou degradabilidade após as 16 semanas. O ABBM mostrou a maior degradação de material no tecido regenerado. Esse estudo foi realizado sem a colocação do periósseo ou membrana, para cobrir os materiais.

No estudo conduzido por Lee (2012) foi utilizado um material à base de casca de ovo, que demonstrou superioridade quando comparado a HA (gráfico 7). Foi encontrada uma organizada ilha lamelar onde o e-HA foi utilizado, além de menor percentagem de material residual, com diferença estatística significativa em relação a HA ($P=0.005$). Esse

estudo mostrou uma média menor na percentagem de osso formado com a utilização da HA. Mas o desvio padrão aumentado mostrou que o estudo obteve resultados similares ao material xenógeno e, em alguns casos, inclusive ultrapassando a formação óssea.

O estudo mais recente em coelhos, de Lambert (2013), demonstrou que, após 6 meses de observação, os materiais sintéticos obtiveram maior percentual de formação óssea comparado com o ABBM (gráfico 7). Não foram encontradas células multinucleadas no tecido gerado pelo ABBM e apenas o osso lamelar ficou em íntimo contacto com as partículas do material, com união de osso e partículas. Não foi encontrada actividade osteoblástica ou células osteóides. Apenas o osso trabecular estava coberto com uma fina camada unicelular. Já o β -TCP não era mais visível após os seis meses de estudo, o que é sugerido como quase completa reabsorção. Comparado com os estudos anteriores, é possível perceber que a reabsorção desse material é dependente do tempo de observação (De Souza Nunes et al., 2010, Schmidlin et al., 2013). O osso trabecular, com o β -TCP, continuava espesso e interconectado e o espaço medular estava preenchido por células do tecido conectivo, vasos e alguns adipócitos. A actividade osteoblástica era baixa e também não foi encontrado células osteoblásticas ou osteóides. Enquanto a reabsorção do β -TCP ocorreu quase na sua totalidade, o BCP ainda permanecia com partículas visíveis. No caso do BCP, o osso trabecular foi encontrado longe das partículas do material, entre tecido mole fibroso. Actividade osteoblástica e tecido osteóide foi encontrado ao longo do osso trabecular, o que sugere remodelação activa (osteogênica). Células multinucleadas também foram encontradas junto ao BCP, bem como capilares, que não foram localizados nem no ABBM ou β -TCP. A percentagem de tecido mole encontrado nos espécimes com ABBM foi significativamente menor que as percentagens encontradas nos outros materiais. Na conclusão desse estudo foi possível identificar grande osteocondutividade no ABBM, que sugere uma conexão osso-biomaterial, enquanto no β -TCP foi encontrado grande reabsorção do material e completa substituição do material por osso trabecular denso, que pode representar remodelação óssea em andamento.

3.1.4. Subgrupo: Cães

O subgrupo que englobou os estudos em cães (gráficos 9 e 10) apresentou quatro publicações e 41 espécimes em cada grupo de materiais.

Foram analisados sete diferentes materiais no grupo dos sintéticos (β -TCP, β -TCP+células mesenquimais (MSC), HA (Apaceram), BCP/MSC, BCP e HA com partículas de diferentes tamanhos). O grupo xenógeno analisou quatro diferentes materiais (Bio-Oss®, Bio-Oss®+MSC, ABBM sem marca comercial, com partículas de diferentes tamanhos) (Carvalho et al., 2007, Jafarian et al., 2008, Kim do et al., 2010, Vahabi et al., 2012).

Tabela 8: Artigos incluídos no subgrupo cães

Autor	Ano	Modelo	Defeito	Aloplástico n=	Xenógeno n=	Tempo (semanas)
Carvalho (A)	2007	cães	úmero	4	4	12
Carvalho (B)	2007	cães	úmero	4	4	12
Jafarian (A)	2008	cães	mandíbula	4	4	6
Jafarian (B)	2008	cães	mandíbula	4	4	6
Kim	2010	cães	seio maxilar	15	15	16
Vahabi (A)	2012	cães	crista alveolar	5	5	6
Vahabi (B)	2012	cães	crista alveolar	5	5	6
TOTAL:				41	41	

No estudo de Carvalho (2007), materiais com grânulos de diferentes tamanhos foram comparados. O melhor resultado na formação de novo osso foi observado com o ABBM de partículas pequenas (150-200 μ m) (gráfico 9). Da mesma forma, o ABBM de partículas grandes (300- 329 μ m) também obteve melhor resultado comparado com o material sintético com partículas grandes (300) μ m. Nesse estudo, os materiais ABBM possuíam uma superfície mais áspera que a HA, o que pode ter afetado positivamente a adesão de osteoblastos e sua proliferação. Visto que os materiais nesse estudo eram experimentais, os autores sugerem que outros fatores como a maior fase cristalina dos materiais e pouca fase amorfa pode ter afectado os resultados.

Jafarian (2008) demonstrou a maior percentagem de formação de novo osso com células mesenquimais incorporadas ao BCP (Kasios®) (gráfico 9). Após seis semanas, foi observada pouca actividade osteoclástica e reabsorção tanto do Bio-Oss®+MSC

quanto do Kasios®+MSC. Embora sem diferença significativa, a percentagem de osso novo formado pelo Kasios+MSC foi superior ao registado com o Bio-Oss®+MSC (gráfico 9). Resultado similar foi observado quando comparado os materiais Kasios® e Bio-Oss® sem a presença de MSC, onde prevaleceu uma maior percentagem de novo osso no material sintético.

No estudo de Kim (2010), um material a base de HA sintética foi comparado com ABBM (Bio-Oss®). A percentagem de formação óssea com HA foi significativamente superior a de Bio-Oss® (Gráfico 10) e a percentagem de tecido mole encontrada no grupo HA foi menor do que no Bio-Oss®, com 16 semanas de observação. Também foi verificado nesse estudo que ambos os materiais foram pouco reabsorvidos pelo organismo, nesse período. Porém, o HA manteve uma estrutura geométrica mais apropriada para a formação de vasos e crescimento ósseo que o Bio-Oss®. O material xenógeno particulado parece perder a maior parte da sua porosidade e interconectividade no processo de transformação do bloco ósseo em partículas, enquanto no material sintético essa porosidade e estrutura do material podem ser planeadas e moduladas, o que pode ser benéfico para a remodelação óssea.

O estudo mais recente em cães, de Vahabi (2012) investigou a incorporação de células mesenquimais no BCP e comparou esse material com Bio-Oss® e com o material sintético sozinho. Nesse estudo também foi demonstrado o papel das células mesenquimais na formação de osso trabecular, com mais tecido mole envolvido. Embora sem diferença estatística significativa entre os materiais, o Bio-Oss® e o BCP demonstraram formar menos osso trabecular e cortical que o BCP incorporado com material celular. Mesmo resultado foi encontrado em estudo de Jafarian (2008), com grande formação óssea no material sintético com incorporação de células mesenquimais (Gráfico 9). A maior percentagem de material residual foi encontrada no Bio-Oss® e também a maior reação a corpos estranhos foi encontrada com esse material, mas sem diferenças significativas para os outros materiais.

3.1.5. Subgrupo: Humanos

O subgrupo de estudos realizados em humanos (gráficos 11 e 12) englobou nove publicações e 316 espécimes no grupo dos materiais sintéticos e 322 espécimes no grupo dos materiais xenógenos.

Foram analisados sete diferentes materiais no grupo dos sintéticos: β -TCP (Cerasorb®) e β -TCP sem marca comercial mencionada, BCP (Straumann®, e sem marca comercial mencionada), MHA (SintLife®), HA (Engipore®), BG, Polímero (Fisiograft®), SC, HA puro), como mostra o gráfico 11. O grupo xenógeno analisou 9 diferentes materiais: osso bovino (Boneplus-xs, Bio-Oss® e PepGen®), PHA (Algipore®), osso porcino (Apatos® e Tecnos®), CC (Biocoral® e sem marca comercial mencionada), P-15 (porcino+peptídeo sintético), também descritos no Gráfico 11.

Tabela 9: Artigos incluídos no subgrupo humanos

Autor	Ano	Modelo	Defeito	Aloplástico n=	Xenógeno n=	Tempo (semanas)
Scarano, A (A)	2006	humanos	seio maxilar	16	16	24
Scarano, A (B)	2006	humanos	seio maxilar	16	16	24
Scarano, A (C)	2006	humanos	seio maxilar	16	16	24
Scarano, A (D)	2006	humanos	seio maxilar	16	16	24
Scarano, A (E)	2006	humanos	seio maxilar	16	16	24
Scarano, A (F)	2006	humanos	seio maxilar	16	16	24
Scarano, A (G)	2006	humanos	seio maxilar	16	16	24
Scarano, A (H)	2006	humanos	seio maxilar	16	16	24
Scarano, A (I)	2006	humanos	seio maxilar	16	16	24
Scarano, A (J)	2006	humanos	seio maxilar	16	16	24
Scarano, A (K)	2006	humanos	seio maxilar	16	16	24
Scarano, A (L)	2006	humanos	seio maxilar	16	16	24
Cordaro	2008	humanos	seio maxilar	14	18	44
Simunek	2008	humanos	seio maxilar	10	10	36
Froum	2008	humanos	seio maxilar	10	11	28
Pettinicchio (A)	2010	humanos	seio maxilar	5	5	24
Pettinicchio (B)	2010	humanos	seio maxilar	5	5	24
Crespi	2011	humanos	alvéolo dentário	15	15	16
lezzi (A)	2011	humanos	seio maxilar	12	12	24
lezzi (B)	2011	humanos	seio maxilar	12	12	24
lezzi (C)	2011	humanos	seio maxilar	12	12	24
lezzi (D)	2011	humanos	seio maxilar	12	12	24
Lindgren	2012	humanos	seio maxilar	5	5	144
Kurkcu	2012	humanos	seio maxilar	10	13	26
TOTAL:				316	322	

Scarano (2006) estudou 96 pacientes que se submeteram a elevação do seio maxilar. Após um período de observação de 6 meses, o estudo concluiu que todos os materiais analisados são biocompatíveis e não apresentaram sinais inflamatórios. Os materiais (Gráfico 11) que obtiveram maior quantidade de formação óssea foram os derivados xenógenos (Bio-Oss® e PepGen®) em comparação com vidro bioactivo e um material a base de polímero (esponja Fisiograft®). Fisiograft® é um polímero e, como tal, possui uma degradação mais rápida que os materiais particulados. Uma variação considerável em qualidade e quantidade de osso formado tem sido reportada na literatura em relação ao tipo de material utilizado e tempo da biópsia. (Poehling et al., 2006, Jensen et al., 2007, Cordaro et al., 2008, Pettinicchio et al., 2012)

Cordaro (2007) também analisou elevação do seio maxilar, após um período de observação de 180-240 dias e concluiu que o BCP demonstrou maior formação de osso novo quando comparado com o ABBM (Gráfico 11). A diferença entre os materiais se deve ao facto do ABBM ter a quantidade de osso formado cobrindo suas partículas, com maior quantidade de material residual em comparação com o BCP. Com relação a formação óssea ambos possuem semelhante quantidade de osso novo, com similar aparência histológica, o que indica que ambos são bons materiais para elevação do seio maxilar e para colocação de implantes. Esse estudo foi realizado em um multicentro, com diferentes clínicos, mas com um protocolo padrão, que incluía: dois grupos com características semelhantes, tratados com protocolo cirúrgico idêntico. Essa é uma consideração importante, pois há diversos fatores que podem interferir nos resultados do estudo. O estudo concluiu que não há diferenças estatísticas significativas na quantidade de osso novo formado entre os materiais analisados quando utilizados para elevação do seio maxilar, mas há diferenças estatísticas significativas no material residual deixado pelo ABBM, que é envolvido por osso novo e em relação ao tecido mole formado, que foi estatisticamente maior no caso do BCP..

Simunek (2008) analisou elevação de seio maxilar bilateral, após nove meses de observação (Gráfico 11). O tamanho das partículas de ambos os materiais variou entre 1000-2000 μm . O estudo concluiu que o ABBM obteve a maior percentagem de formação óssea em comparação ao β -TCP, mas não foi possível concluir a quantidade de material residual.

Froum (2008), também comparou regeneração óssea na elevação do seio maxilar bilateral, utilizando apenas dois materiais (Gráfico 11) e observou maior formação de osso novo com o BCP. Do ponto de vista histológico os dois materiais demonstraram ser oteoconductivos após o período de observação que variou entre seis e oito meses. O material BCP demonstrou um leve aumento na quantidade de osso formado. Os melhores resultados em relação à formação óssea foram obtidos após oito meses de observação. O novo osso foi observado adjacente e ao redor das partículas do material, enquanto no ABBM as partículas estavam envolvidas por maior ou menor quantidade de osso novo e osteóide.

Crespi (2011) também comparou materiais (Gráfico 11), mas utilizou alvéolos dentários no seu estudo. Em 15 pacientes, 45 extrações foram realizadas e 30 alvéolos foram preenchidos com MHA ou osso porcino (PB). Após o período de observação de quatro meses, a análise histomorfométrica das biópsias revelou ausências de células inflamatórias em ambos os materiais. Uma pequena diferença na percentagem de volume ósseo foi encontrada com PB em relação ao MHA, mas sem diferenças significativas. Os autores concluíram que o desempenho clínico de ambos os materiais eram similares.

Iezzi (2011) também analisou materiais em relação à elevação do seio maxilar bilateral. A autora comparou quatro diferentes materiais (Gráfico 11) aplicados de forma aleatória, em 15 pacientes (30 seios maxilares). Todos os materiais xenógenos analisados, com exceção do CC, obtiveram maior percentagem de formação de osso novo comparados com o BCP. A microporosidade dos materiais analisados permitiu o crescimento de osso novo e vasos sanguíneos dentro dos poros das partículas parcialmente reabsorvidas, principalmente no Algipore®. O estudo concluiu que todos os materiais analisados têm características semelhantes e podem ser utilizados para o procedimento de elevação do seio maxilar.

Pettinicchio (2012) também comparou diversos materiais (Gráfico 11) em relação à elevação do seio maxilar e concluiu que Engipore® e Bio-Oss® produziram similar percentagem de osso novo e que nenhum dos materiais testados foi completamente absorvidos, após seis meses de observação. Bio-Oss® mostrou que suas partículas

aparecem osteointegradas no osso trabecular formado. Essa informação está de acordo com outros estudos ((Jensen et al., 2006, Cordaro et al., 2008, Froum et al., 2008, Lambert et al., 2013). Já o aloplástico Engipore® mostrou uma tendência de concentrar a aposição óssea dentro das microporosidades. O tecido mineralizado pareceu ser formado principalmente por fibras de colagênio, orientadas de forma aleatória com algumas áreas de tecido osteóide. O menor percentual de material residual também foi encontrado no Engipore®, o que está de acordo com outros autores ((Jensen et al., 2006, Cordaro et al., 2008, Lambert et al., 2013, Schmidlin et al., 2013) e também com Yamada (2007) que indica que o *scaffold* ideal para substituição óssea deveria ser caracterizado pelo equilíbrio entre estabilidade mecânica e biodegradação. O estudo de Petinicchio também concluiu que a quantidade de osso formado depende do tipo de biomaterial e a quantidade de partículas residuais era inversamente proporcional à quantidade de osso formado. O material derivado de osso porcino (PepGen®) foi o que demonstrou menor percentual de osso formado e maior quantidade de material residual.

No estudo de Lindgren (2012), os pacientes foram submetidos à elevação de seio maxilar bilateral, o que foi possível comparar ambos os materiais utilizados dentro das mesmas condições biológicas, ao contrário do estudo de Kurkco (2012). Os materiais BCP e ABBM foram utilizados e analisados após três anos de *follow-up*, mas apesar do número inicial de participantes (11 pacientes), ao final desse tempo de observação foram possíveis utilizar apenas cinco biópsias de cada material, visto a dificuldade em conseguir tecido com as características necessárias ao redor dos implantes que foram colocados. O estudo histomorfométrico demonstrou maior formação de osso novo nas biópsias que continham ABBM, mas sem diferenças significativas entre os materiais. Maior reação inflamatória foi vista nas biópsias de BCP, o que pode afetar o processo de remodelação óssea, causar lesões osteolíticas ou osteoescleróticas. Porém, as células inflamatórias também possuem a capacidade de aumentar a diferenciação e atividade dos osteoblastos e osteoclastos, mas em grande parte das vezes esse resultado tem mais impacto na perda óssea do que na sua remodelação (Walsh and Gravallesse, 2010).

O estudo concluiu que, apesar da maior formação óssea do ABBM, a escolha do biomaterial não influencia a sobrevivência dos implantes.

Outro estudo recente, de Kurkco (2012), analisou ABBM (Boneplus-xs®) β -TCP (Kasios®). Ambos os materiais, com tamanho de partículas entre 1000-2000 μ m, foram utilizados para elevação do seio maxilar. Um ponto negativo desse estudo advém do facto de não ter sido possível comparar ambos os materiais no mesmo paciente. Pacientes foram submetidos à elevação do seio maxilar unilateral e, por isso, condições biológicas de cada paciente são tidas em consideração no resultado do estudo. O período médio de observação desse estudo foi de 6,5 meses, quando foi realizada a biópsia. Ambos os materiais foram misturados com o sangue do próprio paciente e nenhum material recebeu membrana. A formação de osso foi significativamente diferente estatisticamente, com maior formação óssea encontrada nos pacientes que receberam o ABBM. Maior quantidade de material residual foi encontrada com o β -TCP, mas sem diferenças significativas em relação ao ABBM. O artigo de Kurkco confirma outros estudos, que sugerem que a configuração das partículas do ABBM resulta em melhor osteocondutividade, já que a composição química, tamanho dos cristais e partículas, porosidade do material e textura da superfície das partículas tem sido reportados como influenciadores do desempenho (Carvalho et al., 2007, Simunek et al., 2008).

Apenas Froum (2008), Crespi (2011) e Lindgren (2012), estudaram os dois materiais de diferentes origens, num mesmo paciente. Embora as condições dos espaços preenchidos pelo material, num mesmo paciente, possam ter diferenças em tamanho, estudos que utilizam métodos idênticos permitem uma avaliação e uma comparação mais fiável da resposta de cicatrização dos materiais analisados. Dentre os três estudos, apenas o estudo de Froum resultou em maior percentual de volume ósseo formado quando utilizado um material sintético, o BCP. Esse mesmo estudo confirmou outros resultados semelhantes (Cordaro et al., 2008, Simunek et al., 2008, Lindgren et al., 2012) quando apontou uma relação directa entre o tempo de maturação do material sintético e a formação de osso, sendo mais visível a remodelação óssea após 8 meses de estudo, enquanto o ABBM não demonstrou essa tendência, sem alterações na formação de osso aos seis e aos oito meses de observação.

3.1.6. Subgrupo: Bio-Oss® x Aloplásticos

Sendo o Bio-Oss® um dos materiais xenógenos mais conhecidos pelos médicos dentistas, um subgrupo (Gráfico 13) foi criado para analisar se havia diferenças significativas entre esse material e os materiais sintéticos.

Com base nos diferentes tipos de materiais – HA (Gráfico 14), BCP (Gráfico 15) e β -TCP (Gráfico 16) - não foram encontradas diferenças estatísticas significativas com relação a percentagem de volume ósseo formado entre esses três materiais e o Bio-Oss®.

3.2 Avaliação da aplicabilidade prática da evidência

Decisões clínicas são influenciadas por muitos fatores, que incluem: opiniões de especialistas, experiência, expectativas, questões de caráter financeiro e pressões políticas, para além da evidência científica (Darlenski et al., 2010). Assim, a última questão que deve ser abordada no processo de avaliação crítica da evidência é a questão da aplicabilidade prática da evidência científica encontrada. O objectivo do profissional de saúde deve ser, na maior parte dos casos, a eventual aplicação da evidência científica aos seus problemas clínicos e aos seus doentes, logo, a avaliação da aplicabilidade prática é uma questão fundamental nesse contexto (Sackett, 1997, Dans et al., 1998)

Os critérios fundamentais para a avaliação da aplicabilidade de evidência científica, no âmbito dos estudos de síntese que dão respostas às questões sobre eficácia de intervenções terapêuticas ou preventivas, são as seguintes:

- Serão os resultados da revisão sistemática generalizáveis para a população à qual o meu paciente pertence?
- No contexto onde me insiro, estarão as intervenções terapêuticas avaliadas disponíveis e serão estas aplicáveis na prática clínica?
- Quais são os potenciais benefícios e malefícios das intervenções terapêuticas no meu paciente em particular?

- Quais são as opiniões, valores e expectativas do meu paciente relativamente aos resultados clínicos esperados e à intervenção terapêutica proposta?

Um médico dentista que aplique a medicina baseada na evidência combinada com o conhecimento adquirido ao longo de sua carreira tem melhores capacidades para tomar decisões acertadas, quando consegue responder a essas questões fundamentais com uma gama de evidências que suporte sua opinião profissional (Darlenki et al., 2010).

IV. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

A crescente procura de materiais para reconstrução óssea tem estimulado a pesquisa na área de biomateriais, a fim de suprir a escassa fonte de osso autógeno e alógeno disponível, bem como para extinguir a questão relativa à transmissão de doenças que é gerada na utilização de osso de origem xenógena.

Os aloplásticos têm ganhado espaço entre os profissionais de medicina e medicina dentária, por conta da sua facilidade de manipulação, injectabilidade, auto-endurecimento e por ser um material reprodutível. O seu fabrico em larga escala, de forma planeada e modulada é outra das vantagens desses materiais, visto que é concordante entre os estudos que a formação óssea está diretamente ligada a composição do material, tamanho, forma e porosidade das partículas, que é difícil de ser controlada na produção dos materiais xenógenos.

Os novos substitutos ósseos sintéticos têm demonstrado melhor comportamento biológico na formação de osso em comparação ao osso de origem xenógena, o que é demonstrado quando analisado o modelo animal utilizado. As fases iniciais de todo estudo inclui animais de tamanho reduzido, como ratos e minipigs, e esses estudos mostraram um desempenho biológico com diferenças estatísticas significativas em favor dos materiais sintéticos testados quando comparados com os materiais xenógenos já comercializados. À medida que as pesquisas avançam, animais de maior tamanho podem ser incluídos, sendo a fase final da investigação, os estudos em humanos.

Nos estudos em coelhos e cães não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre ambos os materiais, o que nos permite verificar que os materiais sintéticos têm evoluído e que novos materiais, num futuro cada vez mais próximo, possam vir a ser utilizado em humanos, com maior eficácia.

Como é possível entender, os experimentos em pacientes são a fase final de estudo de um produto e materiais com tecnologia recente não são ainda utilizados, comercializados ou estão em fase de análise. Assim, é compreensível que esse grupo seja o único que teve resultado estatisticamente significativo em favor dos materiais de

origem xenógena, que estão no mercado há mais de 30 anos e são muito bem documentados, com sua eficácia comprovada.

Nessa meta-análise, os CPCs foram os substitutos ósseos sintéticos que promoveram os melhores resultados em relação ao volume ósseo formado, sendo os materiais com subproduto final brushita os que demonstraram reabsorção compatível com o tempo necessário para formação do novo osso, pelo organismo. Esses materiais parecem ter uma correlação mais benéfica que os xenógenos entre o tempo de maturação e a formação óssea, sendo que um período maior do que 6 meses de estudos, em humanos, é importante para uma análise mais fiável.

A nanotecnologia tem criado oportunidades para o desenvolvimento de substitutos ósseos mais bioactivos, que actuam na libertação de substâncias que melhoram o desempenho biológico celular, activam cascatas reparativas ou inibem processos osteolíticos. Os melhores resultados na formação de osso novo, dentro dos estudos analisados, foram encontrados quando incorporadas células mesenquimais e fatores de crescimento.

No futuro, estudos comparativos em humanos podem revelar se essa evolução dos substitutos ósseos sintéticos vêm a ser benéfica para uma melhor regeneração e remodelação com quantidade e qualidade óssea maior que os materiais de origem xenógena, principalmente em defeitos críticos, maiores de 5 mm de diâmetro, e defeitos ósseos que necessitam de um material com maior resistência mecânica.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alghamdi, H. S., Bosco, R., Both, S. K., Iafisco, M., Leeuwenburgh, S. C., Jansen, J. A. & Van Den Beucken, J. J. (2014). Synergistic effects of bisphosphonate and calcium phosphate nanoparticles on peri-implant bone responses in osteoporotic rats. *Biomaterials*, 35, pp. 5482-90.
- Almasri, M. & Altalibi, M. (2011). Efficacy of reconstruction of alveolar bone using an alloplastic hydroxyapatite tricalcium phosphate graft under biodegradable chambers. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 49, pp. 469-73.
- Ambard, A. J. & Mueninghoff, L. (2006). Calcium phosphate cement: Review of mechanical and biological properties. *J Prosthodont*, 15, pp. 321-8.
- Antunes, A. A., Oliveira Neto, P., De Santis, E., Caneva, M., Botticelli, D. & Salata, L. A. (2013). Comparisons between bio-oss(r) and straumann(r) bone ceramic in immediate and staged implant placement in dogs mandible bone defects. *Clin Oral Implants Res*, 24, pp. 135-42.
- Athanasiou, V. T., Papachristou, D. J., Panagopoulos, A., Saridis, A., Scopa, C. D. & Megas, P. (2010). Histological comparison of autograft, allograft-dbm, xenograft, and synthetic grafts in a trabecular bone defect: An experimental study in rabbits. *Med Sci Monit*, 16, pp. BR24-31.
- Bagoff, R., Mamidwar, S., Chesnoiu-Matei, I., Ricci, J. L., Alexander, H. & Tovar, N. M. (2013). Socket preservation and sinus augmentation using a medical grade calcium sulfate hemihydrate and mineralized irradiated cancellous bone allograft composite. *J Oral Implantol*, 39, pp. 363-71.
- Bannister, S. R. & Powell, C. A. (2008). Foreign body reaction to anorganic bovine bone and autogenous bone with platelet-rich plasma in guided bone regeneration. *J Periodontol*, 79, pp. 1116-20.
- Barradas, A. M., Yuan, H., Van Der Stok, J., Le Quang, B., Fernandes, H., Chaterjea, A., Hogenes, M. C., Shultz, K., Donahue, L. R., Van Blitterswijk, C. & De Boer, J. (2012a). The influence of genetic factors on the osteoinductive potential of calcium phosphate ceramics in mice. *Biomaterials*, 33, pp. 5696-705.
- Barradas, A. M. C., Fernandes, H. a. M., Groen, N., Chai, Y. C., Schrooten, J., Van De Peppel, J., Van Leeuwen, J. P. T. M., Van Blitterswijk, C. A. & De Boer, J. (2012d). A calcium-induced signaling cascade leading to osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Biomaterials*, 33, pp. 3205-3215.
- Bodde, E. W., Wolke, J. G., Kowalski, R. S. & Jansen, J. A. (2007). Bone regeneration of porous beta-tricalcium phosphate (conduit tcp) and of biphasic calcium phosphate ceramic (biosel) in trabecular defects in sheep. *J Biomed Mater Res A*, 82, pp. 711-22.
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T. & Rothstein, H. R. 2009. Fixed-effect versus random-effects models. *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons, Ltd.
- Busenlechner, D., Huber, C. D., Vasak, C., Dobsak, A., Gruber, R. & Watzek, G. (2009). Sinus augmentation analysis revised: The gradient of graft consolidation. *Clin Oral Implants Res*, 20, pp. 1078-83.
- Busenlechner, D., Tangl, S., Mair, B., Fugger, G., Gruber, R., Redl, H. & Watzek, G. (2008). Simultaneous in vivo comparison of bone substitutes in a guided bone regeneration model. *Biomaterials*, 29, pp. 3195-200.
- Canuto, R. A., Pol, R., Martinasso, G., Muzio, G., Gallesio, G. & Mozzati, M. (2013). Hydroxyapatite paste ostim, without elevation of full-thickness flaps, improves alveolar healing

stimulating bmp- and vegf-mediated signal pathways: An experimental study in humans. *Clin Oral Implants Res*, 24 Suppl A100, pp. 42-8.

Carrodeguas, R. G. & De Aza, S. (2011). A-tricalcium phosphate: Synthesis, properties and biomedical applications. *Acta Biomaterialia*, 7, pp. 3536-3546.

Carvalho, A. L., Faria, P. E., Grisi, M. F., Souza, S. L., Taba, M. J., Palioto, D. B., Novaes, A. B., Fraga, A. F., Ozyegin, L. S., Oktar, F. N. & Salata, L. A. (2007). Effects of granule size on the osteoconductivity of bovine and synthetic hydroxyapatite: A histologic and histometric study in dogs. *J Oral Implantol*, 33, pp. 267-76.

Cattalini, J. P., Boccaccini, A. R., Lucangioli, S. & Mourino, V. (2012). Bisphosphonate-based strategies for bone tissue engineering and orthopedic implants. *Tissue Eng Part B Rev*, 18, pp. 323-40.

Cordaro, L., Bosshardt, D. D., Palattella, P., Rao, W., Serino, G. & Chiapasco, M. (2008). Maxillary sinus grafting with bio-oss or straumann bone ceramic: Histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial. *Clin Oral Implants Res*, 19, pp. 796-803.

Crespi, R., Cappare, P. & Gherlone, E. (2011). Comparison of magnesium-enriched hydroxyapatite and porcine bone in human extraction socket healing: A histologic and histomorphometric evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 26, pp. 1057-62.

Crespi, R., Mariani, E., Benasciutti, E., Cappare, P., Cenci, S. & Gherlone, E. (2009). Magnesium-enriched hydroxyapatite versus autologous bone in maxillary sinus grafting: Combining histomorphometry with osteoblast gene expression profiles ex vivo. *J Periodontol*, 80, pp. 586-93.

Dans, A. L., Dans, L. F., Guyatt, G. H. & Richardson, S. (1998). Users' guides to the medical literature: Xiv. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. Evidence-based medicine working group. *JAMA*, 279, pp. 545-9.

Darlenski, R. B., Neykov, N. V., Vlahov, V. D. & Tsankov, N. K. (2010). Evidence-based medicine: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 28, pp. 553-557.

De Carvalho, A. P. V., Silvaii, V. & Grandeeiii, A. J. 2013. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração cochrane. Recuperado de <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2013/v18n1/a3444.pdf>.

De Lange, G. L., Overman, J. R., Farre-Guasch, E., Korstjens, C. M., Hartman, B., Langenbach, G. E., Van Duin, M. A. & Klein-Nulend, J. (2014). A histomorphometric and micro-computed tomography study of bone regeneration in the maxillary sinus comparing biphasic calcium phosphate and deproteinized cancellous bovine bone in a human split-mouth model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 117, pp. 8-22.

De Souza Nunes, L. S., De Oliveira, R. V., Holgado, L. A., Nary Filho, H., Ribeiro, D. A. & Matsumoto, M. A. (2010). Immunoexpression of cbfa-1/runx2 and vegf in sinus lift procedures using bone substitutes in rabbits. *Clin Oral Implants Res*, 21, pp. 584-90.

Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M. & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315, pp. 629-34.

Eziranli, S., Polat, S., Baris, E., Tatar, I. & Celik, H. H. (2013). Comparative investigation of the effects of different materials used with a titanium barrier on new bone formation. *Clin Oral Implants Res*, 24, pp. 312-9.

Felix Lanao, R. P., Leeuwenburgh, S. C., Wolke, J. G. & Jansen, J. A. (2011). In vitro degradation rate of apatitic calcium phosphate cement with incorporated plga microspheres. *Acta Biomater*, 7, pp. 3459-68.

- Fröhlich, M., Grayson, W. L., Wan, L. Q., Marolt, D., Drobnic, M. & Vunjak-Novakovic, G. (2008). Tissue engineered bone grafts: Biological requirements, tissue culture and clinical relevance. *Curr Stem Cell Res Ther*, 3, pp. 254-264.
- Froum, S. J., Wallace, S. S., Cho, S. C., Elian, N. & Tarnow, D. P. (2008). Histomorphometric comparison of a biphasic bone ceramic to anorganic bovine bone for sinus augmentation: 6- to 8-month postsurgical assessment of vital bone formation. A pilot study. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 28, pp. 273-81.
- Froum, S. J., Wallace, S. S., Elian, N., Cho, S. C. & Tarnow, D. P. (2006). Comparison of mineralized cancellous bone allograft (puros) and anorganic bovine bone matrix (bio-oss) for sinus augmentation: Histomorphometry at 26 to 32 weeks after grafting. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 26, pp. 543-551.
- Galindo-Moreno, P., Avila, G., Fernandez-Barbero, J. E., Mesa, F., O'valle-Ravassa, F. & Wang, H. L. (2008). Clinical and histologic comparison of two different composite grafts for sinus augmentation: A pilot clinical trial. *Clin Oral Implants Res*, 19, pp. 755-9.
- Ghanaati, S., Lorenz, J., Obreja, K., Choukroun, J., Landes, C. & Sader, R. A. (2014). Nanocrystalline hydroxyapatite-based material already contributes to implant stability after 3 months: A clinical and radiologic 3-year follow-up investigation. *J Oral Implantol*, 40, pp. 103-9.
- Ginebra, M. P., Traykova, T. & Planell, J. A. (2006). Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: A review. *Journal of Controlled Release*, 113, pp. 102-110.
- Glasziou, P. P. & Sanders, S. L. (2002). Investigating causes of heterogeneity in systematic reviews. *Stat Med*, 21, pp. 1503-11.
- Goff, T., Kanakaris, N. K. & Giannoudis, P. V. (2013). Use of bone graft substitutes in the management of tibial plateau fractures. *Injury*, 44, Supplement 1, pp. S86-S94.
- Granito, R. N., Renno, A. C., Ravagnani, C., Bossini, P. S., Mochiuti, D., Jorgetti, V., Driusso, P., Peitl, O., Zanotto, E. D., Parizotto, N. A. & Oishi, J. (2011). In vivo biological performance of a novel highly bioactive glass-ceramic (biosilicate(r)): A biomechanical and histomorphometric study in rat tibial defects. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 97, pp. 139-47.
- Gunn, J. M., Rekola, J., Hirvonen, J. & Aho, A. J. (2013). Comparison of the osteoconductive properties of three particulate bone fillers in a rabbit model: Allograft, calcium carbonate (biocoral(r)) and s53p4 bioactive glass. *Acta Odontol Scand*, 71, pp. 1238-42.
- Habibovic, P. & Barralet, J. E. (2011). Bioinorganics and biomaterials: Bone repair. *Acta Biomater*, 7, pp. 3013-26.
- Habraken, W. J., Wolke, J. G. & Jansen, J. A. (2007). Ceramic composites as matrices and scaffolds for drug delivery in tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev*, 59, pp. 234-48.
- Hench, L. L. (1991). Bioceramics: From concept to clinic. *Journal of the American Ceramic Society*, 74, pp. 1487-1510.
- Hench, L. L. (2015). The future of bioactive ceramics. *J Mater Sci Mater Med*, 26, pp. 86.
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J. & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, pp. 557-60.
- Hile, D. D., Kandziora, F., Lewandrowski, K. U., Doherty, S. A., Kowaleski, M. P. & Trantolo, D. J. (2006). A poly(propylene glycol-co-fumaric acid) based bone graft extender for lumbar spinal fusion: In vivo assessment in a rabbit model. *European Spine Journal*, 15, pp. 936-943.

- Hoekstra, J. W., Klijn, R. J., Meijer, G. J., Van Den Beucken, J. J. & Jansen, J. A. (2013). Maxillary sinus floor augmentation with injectable calcium phosphate cements: A pre-clinical study in sheep. *Clin Oral Implants Res*, 24, pp. 210-6.
- Hofmann, M. P., Mohammed, A. R., Perrie, Y., Gbureck, U. & Barralet, J. E. (2009). High-strength resorbable brushite bone cement with controlled drug-releasing capabilities. *Acta Biomater*, 5, pp. 43-9.
- Hollinger, J. O. 2011. *An introduction to biomaterials, second edition*, Taylor & Francis.
- Honig, J. F., Merten, H. A. & Heinemann, D. E. (1999). Risk of transmission of agents associated with creutzfeldt-jakob disease and bovine spongiform encephalopathy. *Plast Reconstr Surg*, 103, pp. 1324-5.
- Iezzi, G., Degidi, M., Piattelli, A., Mangano, C., Scarano, A., Shibli, J. A. & Perrotti, V. (2012). Comparative histological results of different biomaterials used in sinus augmentation procedures: A human study at 6 months. *Clin Oral Implants Res*, 23, pp. 1369-76.
- Jafarian, M., Eslaminejad, M. B., Khojasteh, A., Mashhadi Abbas, F., Dehghan, M. M., Hassanizadeh, R. & Houshmand, B. (2008). Marrow-derived mesenchymal stem cells-directed bone regeneration in the dog mandible: A comparison between biphasic calcium phosphate and natural bone mineral. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 105, pp. e14-24.
- Jensen, S. S., Brogini, N., Hjorting-Hansen, E., Schenk, R. & Buser, D. (2006). Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res*, 17, pp. 237-43.
- Jensen, S. S., Yeo, A., Dard, M., Hunziker, E., Schenk, R. & Buser, D. (2007). Evaluation of a novel biphasic calcium phosphate in standardized bone defects: A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res*, 18, pp. 752-60.
- Kasahara, T., Imai, S., Kojima, H., Katagi, M., Kimura, H., Chan, L. & Matsusue, Y. (2010). Malfunction of bone marrow-derived osteoclasts and the delay of bone fracture healing in diabetic mice. *Bone*, 47, pp. 617-25.
- Kim, B. J., Kwon, T. K., Baek, H. S., Hwang, D. S., Kim, C. H., Chung, I. K., Jeong, J. S. & Shin, S. H. (2012). A comparative study of the effectiveness of sinus bone grafting with recombinant human bone morphogenetic protein 2-coated tricalcium phosphate and platelet-rich fibrin-mixed tricalcium phosphate in rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 113, pp. 583-92.
- Kim Do, K., Lee, S. J., Cho, T. H., Hui, P., Kwon, M. S. & Hwang, S. J. (2010). Comparison of a synthetic bone substitute composed of carbonated apatite with an anorganic bovine xenograft in particulate forms in a canine maxillary augmentation model. *Clin Oral Implants Res*, 21, pp. 1334-44.
- Kim, Y., Nowzari, H. & Rich, S. K. (2013). Risk of prion disease transmission through bovine-derived bone substitutes: A systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res*, 15, pp. 645-53.
- Kruse, A., Jung, R. E., Nicholls, F., Zwahlen, R. A., Hammerle, C. H. & Weber, F. E. (2011). Bone regeneration in the presence of a synthetic hydroxyapatite/silica oxide-based and a xenogenic hydroxyapatite-based bone substitute material. *Clin Oral Implants Res*, 22, pp. 506-11.
- Kucukkolbasi, H., Mutlu, N., Isik, K., Celik, I. & Oznurlu, Y. (2009). Histological evaluation of the effects of bioglass, hydroxyapatite, or demineralized freeze-dried bone, grafted alone or as composites, on the healing of tibial defects in rabbits. *Saudi Med J*, 30, pp. 329-33.

- Kurkcu, M., Benlidayi, M. E., Cam, B. & Sertdemir, Y. (2012). Anorganic bovine-derived hydroxyapatite vs beta-tricalcium phosphate in sinus augmentation: A comparative histomorphometric study. *J Oral Implantol*, 38 Spec No, pp. 519-26.
- Laino, L., Iezzi, G., Piattelli, A., Lo Muzio, L. & Cicciu, M. (2014). Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with sandwich technique: Bone block from the chin area versus corticocancellous bone block allograft - clinical and histological prospective randomized controlled study. *BioMed Research International*, 2014.
- Lambert, F., Leonard, A., Lecloux, G., Sourice, S., Pilet, P. & Rompen, E. (2013). A comparison of three calcium phosphate-based space fillers in sinus elevation: A study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 28, pp. 393-402.
- Lee, D. W., Pi, S. H., Lee, S. K. & Kim, E. C. (2009). Comparative histomorphometric analysis of extraction sockets healing implanted with bovine xenografts, irradiated cancellous allografts, and solvent-dehydrated allografts in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 24, pp. 609-15.
- Lee, S. W., Kim, S. G., Balazsi, C., Chae, W. S. & Lee, H. O. (2012). Comparative study of hydroxyapatite from eggshells and synthetic hydroxyapatite for bone regeneration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 113, pp. 348-55.
- Lindgren, C., Mordenfeld, A., Johansson, C. B. & Hallman, M. (2012). A 3-year clinical follow-up of implants placed in two different biomaterials used for sinus augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 27, pp. 1151-62.
- Luneva, S. N., Talashova, I. A., Osipova, E. V., Nakoskin, A. N. & Emanov, A. A. (2013). Effects of composition of biocomposite materials implanted into hole defects of the metaphysis on the reparative regeneration and mineralization of bone tissue. *Bull Exp Biol Med*, 156, pp. 285-9.
- Mahesh, L., Kotsakis, G., Venkataraman, N., Shukla, S. & Prasad, H. (2013). Ridge preservation with the socket-plug technique utilizing an alloplastic putty bone substitute or a particulate xenograft: A histological pilot study. *J Oral Implantol*.
- Manzano-Moreno, F. J., Ramos-Torrecillas, J., De Luna-Bertos, E., Reyes-Botella, C., Ruiz, C. & Garcia-Martinez, O. (2014). Nitrogen-containing bisphosphonates modulate the antigenic profile and inhibit the maturation and biomineralization potential of osteoblast-like cells. *Clin Oral Investig*.
- Matos, M. A., Tannuri, U. & Guarniero, R. (2010). The effect of zoledronate during bone healing. *J Orthop Traumatol*, 11, pp. 7-12.
- Matsumoto, M. A., Caviquioli, G., Biguetti, C. C., Holgado Lde, A., Saraiva, P. P., Renno, A. C. & Kawakami, R. Y. (2012). A novel bioactive vitroc ceramic presents similar biological responses as autogenous bone grafts. *J Mater Sci Mater Med*, 23, pp. 1447-56.
- Murugan, R. & Ramakrishna, S. (2005). Development of nanocomposites for bone grafting. *Composites Science and Technology*, 65, pp. 2385-2406.
- Nevins, M., Nevins, M. L., Schupbach, P., Kim, S. W., Lin, Z. & Kim, D. M. (2013). A prospective, randomized controlled preclinical trial to evaluate different formulations of biphasic calcium phosphate in combination with a hydroxyapatite collagen membrane to reconstruct deficient alveolar ridges. *J Oral Implantol*, 39, pp. 133-9.
- Oortgiesen, D. A., Meijer, G. J., Bronckers, A. L., Walboomers, X. F. & Jansen, J. A. (2013). Regeneration of the periodontium using enamel matrix derivative in combination with an injectable bone cement. *Clin Oral Investig*, 17, pp. 411-21.
- Oryan, A., Alidadi, S., Moshiri, A. & Maffulli, N. (2014). Bone regenerative medicine: Classic options, novel strategies, and future directions. *J Orthop Surg Res*, 9, pp. 18.

- Park, J. W., Jang, J. H., Bae, S. R., An, C. H. & Suh, J. Y. (2009). Bone formation with various bone graft substitutes in critical-sized rat calvarial defect. *Clin Oral Implants Res*, 20, pp. 372-8.
- Pearce, A. I., Richards, R. G., Milz, S., Schneider, E. & Pearce, S. G. (2007). Animal models for implant biomaterial research in bone: A review. *Eur Cell Mater*, 13, pp. 1-10.
- Pettinicchio, M., Traini, T., Murmura, G., Caputi, S., Degidi, M., Mangano, C. & Piattelli, A. (2012). Histologic and histomorphometric results of three bone graft substitutes after sinus augmentation in humans. *Clin Oral Investig*, 16, pp. 45-53.
- Poehling, S., Pippig, S. D., Hellerbrand, K., Siedler, M., Schutz, A. & Dony, C. (2006). Superior effect of md05, beta-tricalcium phosphate coated with recombinant human growth/differentiation factor-5, compared to conventional bone substitutes in the rat calvarial defect model. *J Periodontol*, 77, pp. 1582-90.
- Ribeiro, V., Garcia, M., Oliveira, R., Gomes, P. S., Colaço, B. & Fernandes, M. H. (2014). Bisphosphonates induce the osteogenic gene expression in co-cultured human endothelial and mesenchymal stem cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 18, pp. 27-37.
- Roy, M., Devoe, K., Bandyopadhyay, A. & Bose, S. (2012). Mechanical and in vitro biocompatibility of brushite cement modified by polyethylene glycol. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 32, pp. 2145-2152.
- Russell, R. G. (2006). Bisphosphonates: From bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci*, 1068, pp. 367-401.
- Russell, R. G. (2007). Bisphosphonates: Mode of action and pharmacology. *Pediatrics*, 119 Suppl 2, pp. S150-62.
- Sackett, D. L. (1997). Evidence-based medicine. *Seminars in Perinatology*, 21, pp. 3-5.
- Sadat-Shojai, M., Khorasani, M.-T., Dinpanah-Khoshdargi, E. & Jamshidi, A. (2013). Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomaterialia*, 9, pp. 7591-7621.
- Saito, M. & Marumo, K. (2010). Collagen cross-links as a determinant of bone quality: A possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int*, 21, pp. 195-214.
- Scarano, A., Degidi, M., Iezzi, G., Pecora, G., Piattelli, M., Orsini, G., Caputi, S., Perrotti, V., Mangano, C. & Piattelli, A. (2006). Maxillary sinus augmentation with different biomaterials: A comparative histologic and histomorphometric study in man. *Implant Dent*, 15, pp. 197-207.
- Schmidlin, P. R., Nicholls, F., Kruse, A., Zwahlen, R. A. & Weber, F. E. (2013). Evaluation of moldable, in situ hardening calcium phosphate bone graft substitutes. *Clin Oral Implants Res*, 24, pp. 149-57.
- Schwartz, Z., Doukarsky-Marx, T., Nasatzky, E., Goultschin, J., Ranly, D. M., Greenspan, D. C., Sela, J. & Boyan, B. D. (2008). Differential effects of bone graft substitutes on regeneration of bone marrow. *Clin Oral Implants Res*, 19, pp. 1233-45.
- Schwarz, F., Sager, M., Ferrari, D., Mihatovic, I. & Becker, J. (2009). Influence of recombinant human platelet-derived growth factor on lateral ridge augmentation using biphasic calcium phosphate and guided bone regeneration: A histomorphometric study in dogs. *J Periodontol*, 80, pp. 1315-23.
- Simunek, A., Kopecka, D., Somanathan, R. V., Pilathadka, S. & Brazda, T. (2008). Deproteinized bovine bone versus beta-tricalcium phosphate in sinus augmentation surgery: A comparative histologic and histomorphometric study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 23, pp. 935-42.

- Sindhura Reddy, N., Sowmya, S., Bumgardner, J. D., Chennazhi, K. P., Biswas, R. & Jayakumar, R. (2014). Tetracycline nanoparticles loaded calcium sulfate composite beads for periodontal management. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1840, pp. 2080-2090.
- Song, F., Sheldon, T. A., Sutton, A. J., Abrams, K. R. & Jones, D. R. (2001). Methods for exploring heterogeneity in meta-analysis. *Eval Health Prof*, 24, pp. 126-51.
- Sony, S., Suresh Babu, S., Nishad, K. V., Varma, H. & Komath, M. (2015). Development of an injectable bioactive bone filler cement with hydrogen orthophosphate incorporated calcium sulfate. *J Mater Sci Mater Med*, 26, pp. 5355.
- Strietzel, F. P., Reichart, P. A. & Graf, H. L. (2007). Lateral alveolar ridge augmentation using a synthetic nano-crystalline hydroxyapatite bone substitution material (ostim): Preliminary clinical and histological results. *Clin Oral Implants Res*, 18, pp. 743-51.
- Szabo, G., Huys, L., Coulthard, P., Maiorana, C., Garagiola, U., Barabas, J., Nemeth, Z., Hrabak, K. & Suba, Z. (2005). A prospective multicenter randomized clinical trial of autogenous bone versus beta-tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevation: Histologic and histomorphometric evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 20, pp. 371-81.
- Takechi, M., Miyamoto, Y., Ishikawa, K., Toh, T., Yuasa, T., Nagayama, M. & Suzuki, K. (1998). Initial histological evaluation of anti-washout type fast-setting calcium phosphate cement following subcutaneous implantation. *Biomaterials*, 19, pp. 2057-63.
- Tamimi, F. M., Torres, J., Tresguerres, I., Clemente, C., Lopez-Cabarcos, E. & Blanco, L. J. (2006). Bone augmentation in rabbit calvariae: Comparative study between bio-oss and a novel beta-tcp/dcpd granulate. *J Clin Periodontol*, 33, pp. 922-8.
- Tanuma, Y., Matsui, K., Kawai, T., Matsui, A., Suzuki, O., Kamakura, S. & Echigo, S. (2013). Comparison of bone regeneration between octacalcium phosphate/collagen composite and beta-tricalcium phosphate in canine calvarial defect. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 115, pp. 9-17.
- Thimm, B. W., Wechsler, O., Bohner, M., Muller, R. & Hofmann, S. (2013). In vitro ceramic scaffold mineralization: Comparison between histological and micro-computed tomographical analysis. *Annals of Biomedical Engineering*, 41, pp. 2666-2675.
- Thompson, D. M., Rohrer, M. D. & Prasad, H. S. (2006). Comparison of bone grafting materials in human extraction sockets: Clinical, histologic, and histomorphometric evaluations. *Implant Dent*, 15, pp. 89-96.
- Thomsonreuters Journal citation reports. <http://thomsonreuters.com/en/products-services/scholarly-scientific-research/research-management-and-evaluation/journal-citation-reports.html>.
- Tosta, M., Cortes, A. R., Correa, L., Pinto Ddos, S., Jr., Tumenas, I. & Katchburian, E. (2013). Histologic and histomorphometric evaluation of a synthetic bone substitute for maxillary sinus grafting in humans. *Clin Oral Implants Res*, 24, pp. 866-70.
- Turner, A. S. (2001). Animal models of osteoporosis--necessity and limitations. *Eur Cell Mater*, 1, pp. 66-81.
- Vahabi, S., Amirzadeh, N., Shokrgozar, M. A., Mofeed, R., Mashhadi, A., Aghaloo, M., Sharifi, D. & Jabbareh, L. (2012). A comparison between the efficacy of bio-oss, hydroxyapatite tricalcium phosphate and combination of mesenchymal stem cells in inducing bone regeneration. *Chang Gung Med J*, 35, pp. 28-37.
- Valimaki, V. V. & Aro, H. T. (2006). Molecular basis for action of bioactive glasses as bone graft substitute. *Scand J Surg*, 95, pp. 95-102.

- Wallace, S. S., Froum, S. J., Cho, S. C., Elian, N., Monteiro, D., Byung, S. K. & Tarnow, D. P. (2005). Sinus augmentation utilizing anorganic bovine bone (bio-oss) with absorbable and nonabsorbable membranes placed over the lateral window: Histomorphometric and clinical analyses. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 25, pp. 551-559.
- Walsh, N. C. & Gravallesse, E. M. (2010). Bone remodeling in rheumatic disease: A question of balance. *Immunol Rev*, 233, pp. 301-12.
- Wang, H. L. & Al-Shammari, K. (2002). Hvc ridge deficiency classification: A therapeutically oriented classification. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 22, pp. 335-43.
- Wang, J., Qiao, P., Dong, L., Li, F., Xu, T. & Xie, Q. (2014). Microencapsulated rbmmscs/calcium phosphate cement for bone formation in vivo. *Biomed Mater Eng*, 24, pp. 835-43.
- Yamauchi, K., Takahashi, T., Funaki, K., Hamada, Y. & Yamashita, Y. (2010). Histological and histomorphometrical comparative study of beta-tricalcium phosphate block grafts and periosteal expansion osteogenesis for alveolar bone augmentation. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39, pp. 1000-6.
- Yazdi, F. K., Mostaghni, E., Moghadam, S. A., Faghihi, S., Monabati, A. & Amid, R. (2013). A comparison of the healing capabilities of various grafting materials in critical-size defects in guinea pig calvaria. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 28, pp. 1370-6.
- Yuan, H., Van Blitterswijk, C. A., De Groot, K. & De Bruijn, J. D. (2006). A comparison of bone formation in biphasic calcium phosphate (bcp) and hydroxyapatite (ha) implanted in muscle and bone of dogs at different time periods. *J Biomed Mater Res A*, 78, pp. 139-47.
- Zaffe, D., Leghissa, G. C., Pradelli, J. & Botticelli, A. R. (2005). Histological study on sinus lift grafting by fisiograft and bio-oss. *J Mater Sci Mater Med*, 16, pp. 789-93.
- Zecha, P. J., Schortinghuis, J., Van Der Wal, J. E., Nagursky, H., Van Den Broek, K. C., Sauerbier, S., Vissink, A. & Raghoobar, G. M. (2011). Applicability of equine hydroxyapatite collagen (ehac) bone blocks for lateral augmentation of the alveolar crest. A histological and histomorphometric analysis in rats. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 40, pp. 533-42.

VI. ANEXOS

1. Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados.

Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento
<p>Viés de Seleção</p> <p>1. Geração da sequência aleatória</p>	<p>Descrever em detalhes o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tabela de número randômicos; - Geração de números randômicos por computador; - Arremeso de moeda; - Embaralhamento de cartões ou envelopes; - Jogando dados; - Sorteio; - Minimização. <p>Alto risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento; - Sequência gerada por alguma regra com base na data ou dia) de admissão; - Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica; - Alocação pelo julgamento do profissional; - Alocação pela preferência do participante; - Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios; - Alocação pela disponibilidade da intervenção. <p>Risco de viés incerto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.
<p>Viés de seleção</p> <p>2. Ocultação de alocação</p>	<p>Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinar se a alocação das intervenções pode ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocultação de alocação por uma central; - Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparênci idêntica; - Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados. <p>Alto risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilizando um processo aberto de randomização (lista randômica de números); - Envelopes sem critérios de segurança (não selados ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente); - Alternância ou rotação; - Data de nascimento; - Número de prontuário; - Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação. <p>Risco de viés incerto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.

<p>Viés de performance</p> <p>3. Cegamento de participante s e profissionai s</p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.</p>	<p>Baixo riscoc de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento; - Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. <p>Alto risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; - Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento. <p>Risco de viés incerto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; - O estudo não relata essa informação.
<p>Viés de detecção</p> <p>4. Cegamento de avaliadores de desfecho</p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; - Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado e é improvável que o cegamento tenha ido quebrado. <p>Alto risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não houve avaliação cega dos desfechos e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; - Os avaliadores dos desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado e o desfecho mensurado pode ser sido influenciado pela falta de cegamento. <p>Risco de viés incerto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; - O estudo não relata esta informação.
<p>Viés de atrito</p> <p>5. Desfechos incompleto s</p>	<p>Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descreve se houve reinclusão de algum participante.</p>	<p>Baixo risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não houve perda de dados dos desfechos; - Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse; - Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos; - Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos semelhantes para perda dos dados entre os grupos; - Para dados contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado; - Dados permitidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados. <p>Alto risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Razões para a perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre grupos de intervenção;

		<ul style="list-style-type: none"> - Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; - Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padrinizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado; - “As-treated” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada; - Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada. <p>Risco de viés incerto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ralto insuficiente de perdas e exclusões para permitir julgamento (número randomizado não relatado, as razões para as perdas não foram descritas).
Viés de relato	Indicar a possibilidade de os ensaios clícos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.	<p>Baixo risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto; - O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. <p>Alto risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados; - Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados; - Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado); - Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos e não podem entrar na metanálise; - O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo. <p>Risco de viés incerto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.
Outros viéses	Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio de ferramenta. Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.	<p>Baixo risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - O estudo parece livre de outras fontes de viés; <p>Alto risco de viés:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou - Foi alegado como fraudulento; - Teve algum outro problema. <p>Risco de viés incerto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou - Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.

Fonte: (de Carvalho et al., 2013)

2. Risco de viés (Bias) associado a cada artigo incluído na meta-análise

Julgamento do autor dessa meta-análise, com base no documento descrito no anexo 1.

	Geração de sequência aleatória	Ocultação de alocação	Cegamento de participantes e profissionais	Cegamento de avaliadores de desfecho	Desfechos incompletos	Relatos de desfecho selectivo	Outras fontes de viés
Busenlechner (A), 2009	?	+	?	?	?	+	+
Busenlechner (B), 2008	?	?	?	?	?	?	?
Carvalho (A), 2007	?	?	?	?	?	?	?
Carvalho (B), 2007	?	?	?	?	?	?	?
Cordaro, 2008	?	+	?	?	+	?	?
Crespi, 2011	?	-	-	?	?	?	?
Froum, 2008	+	?	?	?	+	?	-
Iezzi (A), 2011	-	-	?	?	?	?	-
Iezzi (B), 2011	-	-	?	?	?	?	-
Iezzi (C), 2011	-	-	?	?	?	?	-
Iezzi (D), 2011	-	-	?	?	?	?	-
Jafarian (A), 2008	?	?	?	?	?	?	?
Jafarian (B), 2008	?	?	?	?	?	?	?
Jensen, 2006	?	+	?	?	-	-	-
Kim, 2010	?	-	?	?	+	?	?
Kruse, 2010	?	?	?	?	?	?	?
Kurkcü, 2012	?	+	?	?	+	?	?
Lambert (A), 2013	?	?	?	?	?	+	-
Lambert (B), 2013	?	?	?	?	?	+	-
Lee, 2012	?	+	?	?	?	-	?
Lindgren, 2012	?	+	?	?	?	?	?
Pettinicchio (A), 2010	?	-	-	?	?	?	-
Pettinicchio (B), 2010	?	-	-	?	?	?	-
Poehling (A), 2006	?	?	?	+	?	+	?
Poehling (B), 2006	?	?	?	+	?	+	?
Poehling (C), 2006	?	?	?	+	?	+	?
Poehling (D), 2006	?	?	?	+	?	+	?
Poehling (E), 2006	?	?	?	+	?	+	?
Poehling (F), 2006	?	?	?	+	?	+	?
Poehling (G), 2006	?	?	?	+	?	+	?
Poehling (H), 2006	?	?	?	+	?	+	?
Poehling (I), 2006	?	?	?	+	?	+	?
Scarano (A), 2006	-	-	?	?	?	-	?
Scarano (B), 2006	-	-	?	?	?	-	?
Scarano (C), 2006	-	-	?	?	?	-	?
Scarano (D), 2006	-	-	?	?	?	-	?
Scarano (E), 2006	-	-	?	?	?	-	?
Scarano (F), 2006	-	-	?	?	?	-	?
Scarano (G), 2006	-	-	?	?	?	-	?
Scarano (H), 2006	-	-	?	?	?	-	?
Scarano (I), 2006	-	-	?	?	?	-	?
Scarano (J), 2006	-	-	?	?	?	-	?
Scarano (K), 2006	-	-	?	?	?	-	?
Scarano (L), 2006	-	-	?	?	?	-	?
Schmidlin (A), 2011	?	?	?	?	?	?	-
Schmidlin (B), 2011	?	?	?	?	?	?	-
Simunek, 2008	?	?	?	?	?	?	-
Souza, 2010	?	?	?	?	?	?	?
Vahabi (A), 2012	?	?	?	?	?	?	?
Vahabi (B), 2012	?	?	?	?	?	?	?
Yazdi, 2013	+	+	?	?	?	+	?