

# UTILIZAÇÃO DO RHBMP-2 COMO SUBSTITUTO DO ENXERTO ÓSSEO AUTOGENO DE CRISTA ILÍACA NA REABILITAÇÃO DAS FISSURAS LABIO PALATAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Francisco de Sousa Neves Filho, José Thiers Carneiro Junior, Anna Paula Costa Ponte Sousa Carvalho Almeida, Rafael Rodrigues Lima.

## RESUMO

*Introdução:* A fissura lábio palatal (FLP) é a má formação congênita caracterizada pela falta de união no período embrionário de elementos formadores das porções anatômicas da face e da cavidade oral, levando a formação de uma fissura caracterizada pela descontinuidade do lábio e rebordo alveolar com envolvimento ou não do palato duro.

*Objetivo:* O estudo teve como objetivo avaliar através de uma revisão sistemática (RS) o reparo ósseo alveolar, morbidade cirúrgica e tempo de internação hospitalar em pacientes com fissura lábio palatal ( FLP ) promovido pela Proteína Morfogénica óssea tipo 2 (rhBMP-2).

*Metodologia:* Para isso foi realizado um levantamento nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, LILACS, Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, OpenGrey and Google Scholar de estudos clínicos randomizados (ECR) que utilizaram o rhBMP-2 no reparo ósseo alveolar com grupo controle o enxerto ósseo de crista ilíaca. Os estudos foram selecionados de forma independente por dois avaliadores, tomando-se por base o acróstico PICO.

*Resultados:* Através das buscas nas bases de dados foram encontrados 150 artigos, desses, foram elegíveis 3 artigos de estudos clínicos randomizados para a RS, os estudos incluídos na RS foram analisados segundo o enunciado CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para sua qualidade metodológica e avaliação de risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta Cochrane para avaliação da qualidade das evidências e força das recomendações. A revisão sistemática a respeito da utilização do rhBMP-2 nos pacientes com FLP mostrou um reparo ósseo equiparado ao enxerto ósseo de crista ilíaca e com resultados superiores na redução da morbidade e tempo de internação dos pacientes.

**Palavras chaves:** proteína morfogenética tipo 2, rhBMP-2, fissura lábio palatal, enxerto ósseo de crista ilíaca.

## 1. INTRODUÇÃO

A fissura lábio palatal (FLP) é a má formação congênita mais prevalente<sup>1,2</sup> com 1 afetado a cada 1000 nascimentos no Brasil <sup>1</sup>.

O processo reabilitador das FLP é extenso e multidisciplinar com várias especialidades envolvidas: cirurgia plástica, odontopediatria, nutrição, fonoaudiologia, psicologia, ortodontia, ortopedia, e cirurgia buco maxilo facial. Para uma reabilitação adequada é necessário um serviço muito bem estabelecido que permita a interação entre as especialidades envolvidas no tratamento. A etapa da cirurgia reparadora óssea constitui uma parte fundamental na tentativa de restabelecer a anatomia alterada do arco maxilar. O reparo através do enxerto ósseo autógeno de crista ilíaca tem sido o procedimento de escolha, esta conduta é bastante conhecida, bem estabelecida e considerada bem sucedida<sup>1,3,4</sup>.

A reconstrução com enxerto ósseo autógeno de crista ilíaca trás consigo algumas possíveis complicações associadas aos leitos doadores<sup>5</sup> além da morbidade maior devido a um segundo sítio cirúrgico. Com o avanço da biotecnologia em um esforço de diminuir a morbidade cirúrgica e complicações associadas ao leito doador, há como alternativa hoje a proteína morfogenética óssea tipo 2 (rhBMP-2), que destaca-se pelo alto potencial de indução óssea devido aos seus níveis suprafisiológicos <sup>6</sup>

O rhBMP-2 foi descoberto nos estudos pioneiros de URIST, que relatou que a capacidade regenerativa notável do osso residia dentro do próprio osso <sup>7</sup>. Hoje, sabe-se que o rhBMP-2 é um fator de crescimento ósseo polipeptídico, que faz parte da superfamília dos fatores de crescimento denominada TGF- (transforming growth factor), que regulam as atividades celulares, incluindo migração celular, proliferação, diferenciação e síntese de matriz óssea <sup>8</sup>. Na área buco maxilo facial o rhBMP-2 foi aprovado para utilização nos defeitos alveolares resultantes de doença periodontal, trauma, perda dentárias, fracassos no tratamento endodôntico, aumento ósseo horizontal e vertical para futuras reabilitações orais com próteses convencionais ou implantes<sup>9</sup>

O objetivo primário desta revisão sistemática foi avaliar o reparo ósseo alveolar, e o objetivo secundário morbidade cirúrgica e tempo de internação hospitalar em pacientes com FLP promovido pelo rhBMP-2

## **2. MÉTODOS.**

### **2.1 Cadastro no prospero.**

Esta revisão sistemática foi registrada no banco de dados PROSPERO ( the international prospective register of systematic reviews ) sob o número CRD42016032665.

### **2.2 Desenho do estudo.**

Foi realizada uma revisão sistemática de ECR de pacientes com FLP submetidos a reparo ósseo com rhBMP-2 e grupo controle de enxerto ósseo autógeno de crista ilíaca . A pergunta do problema foi : O rhBMP-2 é uma alternativa ao enxerto ósseo autógeno de crista ilíaca no reparo ósseo, diminuição da morbidade cirúrgica e menor tempo de internação hospitalar nos pacientes com fissuras lábio palatal ?

### **2.3 Estratégia de busca e seleção dos artigos.**

Foi realizado um levantamento da literatura nas bases eletrônicas de dados: PubMed, LILACS, Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, OpenGrey, Clinical Trials and Google Scholar. Não foram impostas restrições quanto data de publicação e à língua. Os estudos clínicos relevantes foram identificados, em todos os bancos citados, usando-se os termos específicos. Os termos MeSH, palavras-chave e a estratégias de busca detalhadas foram adaptadas para cada banco de dados conforme a tabela 1.

Os estudos foram selecionados, tomando-se por base o acróstico PICO, pacientes com fissuras lábio palatais (P), enxerto com rhBMP-2 (I), enxerto ósseo autógeno de crista ilíaca (C), reparo óssea (O).

## **2.4 Critérios de inclusão.**

A elegibilidade dos estudos para revisão sistemática deve incluir os seguintes critérios:

1. Tipo de estudo: Estudos clínicos randomizados de pacientes com FLP.
2. Intervenção: estudos comparativos entre pacientes com FLP que receberam somente enxerto autógeno de crista ilíaca com os que receberam somente rhBMP-2 com esponja colágena.
3. Pacientes já submetidos a cirurgia primária, sem procedimentos de enxertos já realizados.
4. Avaliação tomográfica pré e pós operatória da fissura.
5. Avaliação da morbidade cirúrgica.

## **2.5 Extração dos dados.**

Participaram do estudo um par de revisores, que trabalharam de forma independente na coleta das informações da pesquisa para a inclusão na revisão, extração de dados e avaliação do quality. Todas as citações foram guardadas em um gerenciador de referência (EndNote®, versão X7, Thomson Reuters).

Os títulos e/ou resumos dos estudos coletados foram revisados e elegidos dentro dos critérios de inclusão de forma independente pelos dois revisores. A discordância entre eles, sobre a elegibilidade dos estudos foi resolvida por consenso.

## **2.6 Qualidade metodológica e das evidências.**

Os ECR, quando devidamente desenhados, conduzidos e relatados, representam o padrão-ouro na avaliação das intervenções na saúde<sup>10,11</sup>. Para avaliar a qualidade de um ensaio com precisão, os leitores de um relatório publicado precisam de informações completas, claras e transparentes sobre sua metodologia e achados. No entanto estudos clínicos randomizados podem produzir resultados tendenciosos se não obedecerem o rigor metodológico<sup>10,11, 12</sup>. Por essa razão esta RS envolveu ECR avaliando a sua qualidade interna pelo enunciado CONSORT composto por 22 itens que estabelecem critérios para a descrição dos achados nos

ECR facilitando a interpretação crítica dos resultados, uma vez que permite ao leitor detalhes do estudo, modo de condução e o tipo de análise estatística utilizada<sup>13</sup> e a ferramenta Cochrane para avaliação da qualidade das evidências e força das recomendações. Para o risco de viés resumido de todos os ensaios foi usado o critério de baixo risco de viés (se a maior parte da informação for de estudos classificados como baixo risco de viés), risco de viés incerto (se a maior parte da informação for de estudos de baixo risco e incerto risco), alto risco de viés (se a proporção de informação de alto risco é suficiente para afetar a interpretação dos resultados<sup>11</sup>).

### 3. RESULTADOS.

As buscas nas bases de dados forneceram 234 artigos, após a remoção das duplicatas foi obtido o número de 150 artigos diferentes, destes, 9<sup>1,6,7,14,15,16,17,18,19</sup> a leitura do título e resumo preenchiam os critérios inclusão. Dos 9<sup>1,6,7,14,15,16,17,18,19</sup> artigos selecionados para uma leitura do texto completo afim de verificar a elegibilidade dos mesmos, 6<sup>6,7,16,17,18,19</sup> estudos foram excluídos: 3<sup>16,17,18</sup> por não serem estudos clínicos randomizados e sim estudos retrospectivos, 2<sup>6,7</sup> por não se encaixar ao PICO devido não possuir grupo controle e 1<sup>19</sup> por ser resumo em anais de congresso. Foram selecionados 3 estudos para a RS<sup>1,14,15</sup>. A figura 1 demonstra o fluxograma PRISMA 2009 Flow Diagram e a tabela 2 as principais características dos 3 estudos. Para melhor avaliação e interpretação crítica dos ensaios clínicos incluídos na RS ou seja, as informações que os autores descrevem identificando-se as respectivas limitações e vieses, é demonstrado a checagem (*checklist*) dos 22 itens do enunciado CONSORT (tabela 3) e o fluxograma dos participantes de cada estudo selecionado (figura 2).

Nos três estudos selecionados<sup>1,14,15</sup> houve randomização dos pacientes para preenchimento dos grupos controle e teste, no estudo realizado por Alonso et al<sup>15</sup> não foi citado se houve diferença de idade entre os grupos, nos demais<sup>1,14</sup> a média de idades dos grupos controle e teste não apresentou diferença estatística significativa. Em todos os artigos<sup>1,14,15</sup> a manipulação do rhBMP-2 obedeceu as especificações do fabricante. Os estudos de Canan Jr et al<sup>1</sup> e Alonso et al<sup>15</sup>, trabalharam com grupos na faixa de idade do enxerto ósseo secundário enquanto que

o estudo feito por Dickinson et al<sup>14</sup>, utilizou pacientes mais velhos com maturidade esquelética finalizada. Os três estudos<sup>1,14,15</sup> apresentaram o acompanhamento dos grupos através da tomografia computadorizada e sem diferença significativa entre o volume das fissuras no pré operatório, sendo que os estudos de Dickinson et al<sup>14</sup> realizou também a avaliação através de rx panorâmico e periapical gerados por programa de computador. Somente os estudos de Alonso et al<sup>15</sup> e Dickinson et al<sup>14</sup> avaliaram a morbidade entre os grupos. A média do defeito ósseo entre os grupos no pós operatório de 1ano no estudos de Nivaldo Alonso et al<sup>15</sup> mostrou ser similar entre os grupos em relação ao preenchimento da fissura, por outro lado houve diferença significativa no follow up de 6 meses com um maior preenchimento da fissura no grupo controle, mas no follow-up de 1 ano essa diferença desapareceu, o que não aconteceu nos estudos Canan Jr et al<sup>1</sup> que não apresentou diferença entre os grupos no preenchimento das fissuras nos follow-up de 3, 6 e 12 meses, no estudo de Dickinson et al<sup>14</sup> a média do preenchimento ósseo na área da fissura no grupo teste foi maior e com diferença significativa entre os grupos.

A morbidade entre os grupos foi somente avaliada nos estudos de Dickinson et al<sup>14</sup> e Alonso et al<sup>15</sup>, no primeiro foi avaliado a morbidade através de uma escala analógica de dor para os pacientes que receberam enxerto de crista ilíaca, a média na escala que compreendia de 0 a 10 mostrou uma média de dor 14 no grupo no primeiro dia de pós operatório no segundo Alonso et al<sup>15</sup> avaliou a morbidade na cavidade oral para ambos os grupos através do sangramento pós cirúrgico, infecção, fístula oro nasal, exposição do enxerto ósseo e formação de osso ectópico e para o grupo de enxerto de ilíaco foi avaliado dor significativa no leito doador, infecção, dormência, parestesia e cicatriz hipertrófica, no grupo teste 37%, dos indivíduos desenvolveram um edema significativo mas não atribuído ao rhBMP-2 e no grupo controle 87,5% dos indivíduos se queixaram de dor significativa no leito doador por 2 semanas. Quanto ao tempo de internação nos estudos de Alonso et al<sup>15</sup> relatou uma média de estadia mais longa para o grupo controle, com 3 dias quando comparada com o ao grupo teste, no estudo Dickinson et al<sup>14</sup> também apresentou uma média maior de estadia para o grupo controle com diferença significativa entre os grupos.

Na avaliação do risco de viés pela Cochrane (tabela 4) os três estudos foram classificados com baixo risco de viés ou seja, a tendência se presente, é improvável que altere seriamente os resultados.

#### 4. DISCUSSÃO

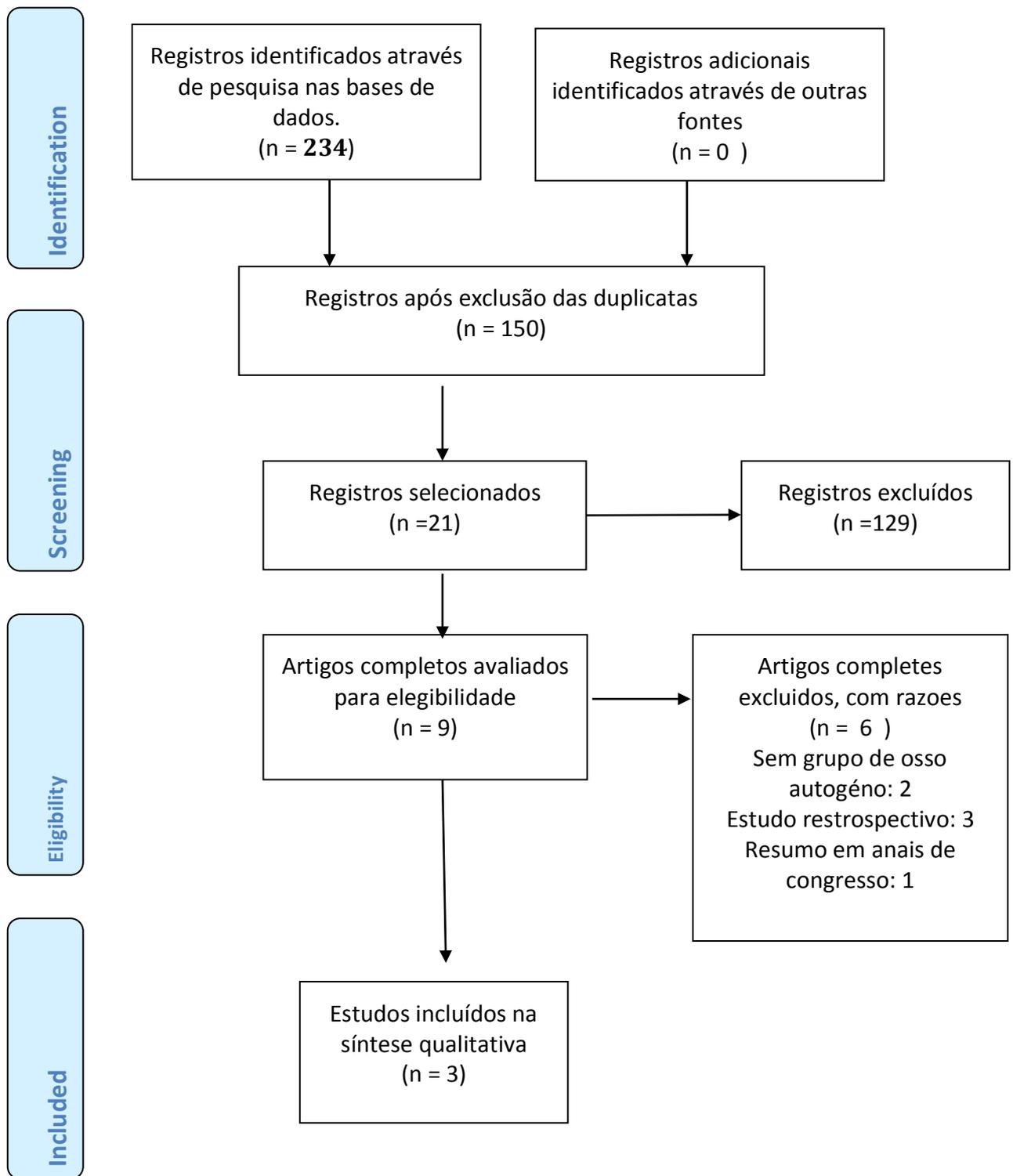
Os problemas enfrentados pelos pacientes com FLP na etapa do enxerto ósseo secundário vão além da falta de um serviço bem estabelecido, a morbidade cirúrgica pela coleta do enxerto autógeno de crista ilíaca em um paciente pediátrico não é tão bem tolerada como em um paciente adulto e neste existe uma diminuição no reparo ósseo quando comparado com um paciente jovem<sup>14</sup>. Sabendo das dificuldades inerentes do paciente com FLP procuramos na revisão sistemática deste tema fornecer evidências de uma alternativa viável e satisfatória para o tratamento. Para isso os estudos clínicos randomizados, quando devidamente desenhados, conduzidos e relatados, representam o padrão-ouro na avaliação das intervenções na saúde<sup>12</sup>. Para avaliar um ensaio com precisão, os leitores de um relatório publicado precisam de informações completas, claras e transparentes sobre sua metodologia e achados, por essa razão esta RS envolveu estudos clínicos randomizados avaliando a sua qualidade pelo enunciado CONSORT. Na avaliação CONSORT existiram falhas na descrição dos ECR principalmente em relação ao relato de como foi realizada a randomização para seleção e distribuição dos participantes. Segundo a avaliação do risco de viés pela Cochrane está falta de relato caracteriza os estudos com alto risco de viés, no entanto, a qualidade do processo de alocação foi considerada adequada em todos os estudos devido o delineamento dos critérios de inclusão e exclusão dos participantes, a escolha relacionada ao enxerto ósseo secundário<sup>1,15</sup>, respeitando a cronologia de irrupção do dente canino, e do grupo com maturidade esquelética finalizada, no estudo de Dickinson et al<sup>14</sup>, os e estudos<sup>1,14,15</sup> também forneceram dados estatísticos de não haver diferença significativa entre os grupos. Em nossa avaliação crítica os resultados não foram prejudicados pela falta de relato de como foi realizada a randomização. Um outro fator que poderia ser relatado como uma possível fonte de viés é a falta de cegamento do participante e cirurgião mas por motivos óbvios tal fonte de viés não pode ser considerada para esse tipo de tratamento cirúrgico, por se tratar de um tratamento com sítio cirúrgico doador e outro não, até mesmo para um cegamento de avaliador em relação a TC seria algo difícil pelo fato do enxerto ósseo autógeno ser bem característico em relação a imagem do rhBMP-2. Portanto o objetivo primário que visa avaliar se o rhBMP-2 é uma alternativa ao enxerto ósseo autógeno de crista ilíaca no reparo ósseo apresentou um baixo risco

de viés para os resultados. A morbidade cirúrgica que foi somente avaliada em dois estudos<sup>14,15</sup> deveria apresentar as fichas de avaliação com os escores para uma melhor interpretação dos resultados, mas é evidente nos estudos assim como na literatura a diferença entre a morbidade das duas formas de tratamento. O tempo de internação que foi relatado em 2 estudos<sup>14,15</sup> veio acrescentar algo importante em relação a simplicidade de tratamento do grupo experimental, já que o enxerto de crista ilíaca necessita de um maior tempo de internação, logo custos maiores para o tratamento do paciente, estudos futuros podem trazer maiores sustentação a essa conclusão.

## **5. CONCLUSÃO**

O nosso objetivo primário na revisão sistemática de avaliar o reparo ósseo mostrou artigos com metodologias confiáveis na avaliação do volume ósseo formado na área da fissura alveolar através da tomografia computadorizada. O objetivo secundário de avaliar da morbidade e tempo de internação hospitalar veio acrescentar que o rhBMP-2 é uma alternativa viável para o tratamento dos pacientes com fissuras lábio palatais sem que haja perda dos benefícios oferecidos pelo enxerto ósseo autógeno de crista ilíaca.

Figura 1- Diagrama de fluxo de identificação do estudo



base de dados	formato da busca			RESULTADOS
pubmed	<p>#1</p> <p>(((((("cleft lip"[mesh terms]) or "alveolar bone grafting"[mesh terms]) or "cleft palate"[mesh terms]) or "cleft palate"[title/abstract]) or "alveolar bone grafting"[title/abstract]) or "cleft lip"[title/abstract]) or "alveolar cleft repair"[title/abstract]) or "alveolar bone grafting"[title/abstract]) or "alveolar cleft grafting"[title/abstract]) or "cleft palates"[title/abstract]) or "cleft palate, isolated"[title/abstract]) or "maxillary repair"[title/abstract]) or "alveolar cleft"[title/abstract]) or "cleft palate repair"[title/abstract]) or "cleft palate"[title/abstract]) or "cleft lip"[title/abstract]</p>	<p>#2</p> <p>(((((("bone morphogenetic protein 2 "[mesh terms]) or "bmp-2 protein, human"[mesh terms]) or "recombinant human bone morphogenetic protein"[title/abstract]) or "bone morphogenetic protein 2"[title/abstract]) or "bmp-2 protein, human"[title/abstract]) or "bone morphogenetic protein 2, human"[title/abstract]) or "rhbmp-2"[title/abstract]) or "bmp-2 protein, human"[title/abstract]) or "bone morphogenetic protein 2"[title/abstract]</p>	<p>#3</p> <p>(((((("bone transplantation"[mesh terms]) or "bone transplantation"[title/abstract]) or "bone transplantations"[title/abstract]) or "iliac crest"[title/abstract]) or "iliac bone"[title/abstract]) or "autogenous bone"[title/abstract]) or "bone grafting"[title/abstract]) or "iliac crest bone graft"[title/abstract]) or "autogenous bone graft"[title/abstract]</p>	39
#1 and #2 and #3				
scopus	<p>#1</p> <p>title-abs-key ( alveolar bone grafting ) or title-abs-key ( cleft palate* ) or title-abs-key ( cleft lip ) or title-abs-key ( alveolar cleft grafting ) or title-abs-key ( cleft palate, isolated ) or title-abs-key ( maxillary repair ) or title-abs-key ( alveolar cleft ) or title-abs-key ( cleft palate repair ) or title-abs-key ( alveolar cleft repair )</p>	<p>#2</p> <p>title-abs-key ( bone morphogenetic protein 2 ) or title-abs-key ( bmp-2 protein, human ) or title-abs-key ( bone morphogenetic protein 2, human ) or title-abs-key ( rhbmp-2 ) or title-abs-key ( recombinant human bone morphogenetic protein )</p>	<p>#3</p> <p>title-abs-key ( bone transplantation* ) or title-abs-key ( iliac crest ) or title-abs-key ( iliac bone ) or title-abs-key ( autogenous bone ) or title-abs-key ( bone grafting ) or title-abs-key ( iliac crest bone graft ) or title-abs-key ( autogenous bone graft ) or title-abs-key ( autogenous bone graft )</p>	105
#1 and #2				

cochrane	'alveolar bone grafting or cleft palate or cleft lip or alveolar cleft grafting or cleft palate, isolated or maxillary repair or alveolar cleft or cleft palate repair or alveolar cleft repair in title, abstract, keywords	bone morphogenetic protein 2 or bmp-2 protein, human or bone morphogenetic protein 2, human or rhbmp-2 or recombinant human bone morphogenetic protein in title, abstract, keywords	bone transplantation or iliac crest or iliac bone or autogenous bone or bone grafting or iliac crest bone graft or autogenous bone graft in title, abstract, keywords in economic evaluations'	21
#1 and #2				
web of science	#1 tópico: ("alveolar bone grafting") or tópico: ("cleft lip") or tópico: ("cleft palate") or tópico: ("cleft lip") or tópico: ("alveolar cleft grafting") or tópico: ("cleft palate, isolated") or tópico: ("maxillary repair") or tópico: ("alveolar cleft") or tópico: ("alveolar cleft repair")	#2 ("bone morphogenetic protein 2") or tópico: ("bmp-2 protein, human") or tópico: ("bone morphogenetic protein 2, human") or tópico: ("rhbmp-2") or tópico: ("recombinant human bone morphogenetic protein")	#3 "bone transplantation**") or tópico: ("autogenous bone graft") or tópico: ("iliac crest") or tópico: ("iliac bone") or tópico: ("autogenous bone") or tópico: ("bone grafting") or tópico: ("iliac crest bone graft")	30
#1 and #2				
opengrey	#1 cleft lip	#2 bone morphogenetic protein 2	#3 bone transplantation	0
#1 and #2				
lilacs	#1 (tw:("alveolar bone grafting")) or (tw:("cleft palate\$")) or (tw:("cleft lip")) or (tw:("alveolar cleft grafting")) or (tw:("alveolar cleft repair")) or (tw:("cleft palate, isolated")) or (tw:("maxillary repair")) or (tw:("alveolar cleft")) or (tw:("cleft palate repair"))	#2 (tw:("bone morphogenetic protein 2 ")) or (tw:("bmp-2 protein, human")) or (tw:(rhbmp-2)) or (tw:("recombinant human bone morphogenetic protein"))	#3 (tw:("bone transplantation\$")) or (tw:( "autogenous bone graft")) or (tw:("iliac crest")) or (tw:("iliac bone")) or (tw:("autogenous bone")) or (tw:("bone grafting")) or (tw:("iliac crest bone graft"))	0

google scholar	cleft lip and rhbmp-2 and iliac crest and humans and not animals and not "in vitro" and not systematic review and not book			39
clinical trials	#1 cleft lip	#2 bone morphogenetic protein 2	#3 bone transplantation	0

Tabela 1- buscas nas bases de dados

Tabela 2: Estudo e características para análise qualitativa.

Autor e ano	Participantes		Idade	Método de tratamento	Métodos de avaliação	Análise estatística	Resultados	
	Fonte da amostra	O tamanho da amostra					Grupo BMP-2	Grupo Crista ilíaca
Dickison et al, 2006	Los Angeles, Califórnia	Grupo controle enxerto de crista ilíaca (n=12) Grupo experimental enxerto de rhBMP-2 (n=9)	Grupo experimental (16.4 ± 1.5) Grupo controle (15.9 ± 1.9)	Enxerto ósseo de crista ilíaca Enxerto de rhBMP-2	Exame intraoral por inspeção e palpação da cicatrização alveolar e suporte da base alar Panorâmica Periapical Tomografia computadorizada (TC) Morbidade	Teste t pareado entre os grupos	Exame intraoral alveolar (2.8 ± 0.2†) e alar (2.2 ± 0.2) exame panorâmico (2.9 ± 0.3†) TC (2.9 ± 0.3†) Periapical (3.4 ± 0.3†) Morbidade (0.4 ± 0.4 dias)	Exame intraoral alveolar (1.9 ± 0.4) e alar (2.0 ± 0.3†) exame panorâmico (2.0 ± 0.8) TC (2.0 ± 0.8) Periapical (2.8 ± 0.4) Morbidade (1.8 ± 0.8 dias)
Canan Jr et al, 2012	Brasil	Grupo controle enxerto de crista ilíaca (n=6) Grupo experimental enxerto de rhBMP-2 (n=6) Grupo experimental enxerto periosteoplastia (n=6)	Grupo controle enxerto de crista ilíaca (10.8 ± 2.3) Grupo experimental enxerto de rhBMP-2 (8.7 ± 0.5) Grupo experimental enxerto periosteoplastia (9.5 ± 1.4)	Enxerto ósseo de crista ilíaca Enxerto de rhBMP-2 Periosteoplastia	Tomografia computadorizada avaliando a formação óssea, densidade e altura	Kruskal-Wallis Mann-Whitney	O volume ósseo formado foi semelhante comparando o grupo de enxerto de crista ilíaca e BMP após 1 ano de análise pós-operatória (P = 0,58). Ambos tinham o volume ósseo formado significativamente maior que o grupo de periosteoplastia aos 3 e 6 meses pós-operatório. A taxa de formação óssea, de reparo da altura e a média da densidade do osso formado foram semelhantes nos grupos de enxerto ósseo de crista ilíaca e BMP em um ano de acompanhamento com P de 0,93, 0,90 e 0,81, respectivamente	
Nivaldo et al, 2009	Brasil	Grupo controle enxerto de crista ilíaca (n=8) Grupo experimental enxerto de rhBMP-2 (n=8)	8 a 12 anos	Enxerto ósseo de crista ilíaca Enxerto de rhBMP-2	Morbidade Tomografia computadorizada (cicatrização óssea)	Shapiro-Wilk e Teste Levene's	Morbidade – edema (37,5%) Cicatrização óssea crista ilíaca, 75,4% em 6 meses e 80,2%	Morbidade – dor no leite doador (87,5%) Cicatrização óssea rhBMP-2 de 59,6% em 6 meses e 74,4% em 1 ano. Houve diferença entre os grupos em 6 meses com p = 0,002 e em 1 ano sem diferença entre os grupos com p = 0,176



Secção	Item	Estudo Clínico Randomizado de Canan Jr. et al., 2012	Estudo Clínico Randomizado de Nivaldo et al, 2009	Estudo Clínico Randomizado de Dickison et al., 2006
<b>Título e Resumo</b>	1	<p><b>Título:</b> Human Bone Morphogenetic Protein-2 Use for Maxillary Reconstruction in Cleft Lip and Palate Patients</p> <p><b>Resumo:</b> Contem os itens propostos, exceto o fato de não relatar que os pacientes foram randomizados.</p>	<p><b>Título:</b> Evaluation of maxillary alveolar reconstruction using a resorbable collagen sponge with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in cleft lip and palate patients.</p> <p><b>Resumo:</b> Contem os itens propostos.</p>	<p><b>Título:</b> Reduced Morbidity and Improved Healing with Bone Morphogenetic Protein-2 in Older Patients with Alveolar Cleft Defects.</p> <p><b>Resumo:</b> Contem os itens propostos</p>
<b>Introdução</b> ( Embasamento científico )	2	<p>A fissura lábio palatal é a má formação congênita mais frequente no Brasil. Tipicamente o reparo alveolar é realizado na dentição mista antes da irrupção do canino permanente, e o objetivo é estabilizar o arco superior, permitir suporte para irrupção do dente adjacente na área da fissura, fechamento da fístula oro-nasal e permitir a mínima interferência no crescimento maxilar. A periostoplastia é uma técnica que visa recobrir a fissura e fechamento da fístula oro-nasal através de um retalho mucoperiosteal mas não permite uma adequada formação óssea. O enxerto de crista ilíaca é o padrão ouro no reparo das fissuras lábio palatais com resultados satisfatórios acima de 90%, entretanto a morbidade com significativa dor no leito doador, danos aos nervo femural lateral cutâneo, sangramentos e infecção podem chegar a níveis significantes 8%. Com o objetivo de diminuir as complicações do enxerto de crista ilíaca, hoje existe uma variedade de materiais alternativos para enxertos ósseos, o rhBP-2 ( recombinant human Bone Morphogenetic Protein – 2 ) uma proteína osteoindutora utilizada nas cirurgias de coluna vertebral, no tratamento de fraturas de ossos longos e na área crânio facial e nos levantamentos de seio maxilar para implantes.</p> <p><b>Objetivo:</b> Avaliar a quantidade de formação óssea e densidade de osso formado como um parâmetro da qualidade óssea comparando a</p>	<p>O enxerto ósseo em pacientes fissurados tem o objetivo de estabilização do arco superior, permitir suporte à irrupção do dente adjacente a fissura e o fechamento das fístulas oro-nasais residuais. Geralmente é realizado na fase de dentição mista antes da irrupção do canino permanente, o enxerto de crista ilíaca é o padrão ouro no reparo das fissuras alveolares pelo seu potencial osteocondutor, osteoindutor, abundância de material e propriedades não imunogênicas. Embora bons resultados acima de 90% a morbidade do sítio cirúrgico tais como infecção, dor, hemorragias e distúrbios neurossensoriais em 8% dos pacientes, são considerados significantes. As proteínas morfogenéticas ósseas ( rhBMP ) provavelmente é considerado o mais importante grupo das citocinas na formação óssea e hoje com o avanço das pesquisas genéticas é obtida as formas de rhBMP-2 ao rhBMP-7. Atualmente a eficiência e segurança tem sido relatada nas cirurgias ortopédicas de fusão da espinha e em fraturas de ossos longos. Na área maxilofacial o rhBMP-2 tem sido usado nos levantamentos de seio maxilar para reabilitação de implantes dentários, nas reconstruções de fissuras faciais e em pacientes mais velhos com fissuras alveolares.</p> <p><b>Objetivo:</b> Realizar uma avaliação comparativa entre o rhBMP-2 e o enxerto de crista ilíaca na regeneração óssea através de sua capacidade de suporte para irrupção dentária e a ocorrência de complicações em pacientes em fase de crescimento com fissura lábio palatal.</p>	<p>O enxerto ósseo na fissura alveolar fornece continuidade óssea, estabilidade alveolar, fechamento de fístula oro-nasal, suporte para lábio e nariz e para irrupção do dente na área da fissura ou seu tracionamento ortodôntico. Embora pacientes com a maturidade óssea finalizada tenham similares benefícios do enxerto ósseo o procedimento é repleto de problemas na cicatrização da ferida, exposição do enxerto, fístula recorrente e falha na irrupção. O enxerto de crista ilíaca é o leito doador mais comum devido a sua facilidade de acesso e disponibilidade suficiente de osso medular. Entretanto ele não esta livre de morbidade significativa e sérias complicações incluindo dor e distúrbios sensoriais. O rhBMP-2 tem mostrado um estimula da atividade osteoblástica e aumento da formação óssea em animais. Na prática clínica da cirurgia ortopédica o rhBMP-2 tem sido usada na cirurgia de coluna reduzindo a morbidade cirúrgica, além disso tem mostrado resultados promissores em tecidos em áreas de cicatrização pobre como em áreas irradiadas. O estudo foi realizado em pacientes com fissura lábio palatal com maturidade esquelética finalizada, sabendo de seus resultados inferiores em relação a pacientes mais jovens ainda em fase de maturação esquelética, o estudo</p>

		periostoplastia, enxerto de crista ilíaca e rhBMP-2		comparou o enxerto ósseo de crista ilíaca e rhBMP-2. <b>Objetivo:</b> Realizar um estudo com pacientes com a maturidade esquelética finalizada com fissura lábio palatal. Comparar a cicatrização óssea através de tomografia computadorizada ( 3D , panorâmica, rx periapical ) e morbidade da dor cirúrgica. A hipótese de que os pacientes em fase de maturação esquelética finalizada possuem melhores resultados com o rhBMP-2 que os pacientes que recebem enxerto de crista ilíaca.
<b>Métodos</b>				
<b>Desenho do estudo</b>	3	Estudos clínicos randomizados	Estudos clínicos randomizados	Estudos clínicos randomizados
<b>Participantes</b>	4	<b>Pacientes:</b> 18 pacientes randomicamente selecionados do centro de assistência as fissuras lábio palatais. Faixa de idade entre 8 e 15 anos com fissura lábio palatal unilateral. Todos os pacientes receberam cirurgias primárias no centro assim como tratamento de expansão ortopédica. Foram divididos randomicamente em três grupos de acordo com o tipo de intervenção. <b>Terapeutas:</b> não foi mencionado <b>Recrutamento:</b> Não há como foi realizado o recrutamento.	<b>Pacientes:</b> Pacientes com fissura alveolar entre 8 e 12 anos já recebido tratamento ortodôntico para expansão dos arcos maxilares, sem cirurgia de enxerto ósseo alveolar prévio e sem irrupção do canino incluso. Foram selecionados na Escola de Medicina da Universidade de São Paulo na Unidade de cirurgia Crânio Facial e no Centro de Atendimento integral ao fissurado Lábio Palatal ( CAIF ) em Curitiba- Paraná <b>Terapeutas:</b> Não faz menção a quem fez os procedimentos mas afirma ter sido realizado pelo mesmo grupo de cirurgiões mesmo sendo dois centros de tratamento em estados diferentes. <b>Recrutamento:</b> Não há como foi realizado o recrutamento.	<b>Pacientes:</b> Pacientes com fissura lábio palatal unilateral com maturidade esquelética finalizada e já submetidos a expansão ortodôntica transversal de maxila. Pacientes com história de cirurgia de enxerto ósseo alveolar prévio, em fase de crescimento e alguma contraindicação ao uso do rhBMP-2 foram excluídos. Local de coleta e recrutamento: University of California, Los Angeles Medical Center e Oliveview Medical Center. <b>Terapeutas:</b> não foi mencionado <b>Recrutamento:</b> Não há como foi realizado o recrutamento.
<b>Intervenções</b>	5	<b>Periosteoplastia:</b> Foi realizado um retalho mucoperiosteal que permitiu forrar o soalho da fossa nasal e o fechamento da fissura <b>Enxerto de crista ilíaca:</b> Foi realizado um retalho mucoperiosteal que permitiu forrar o soalho da fossa nasal e o fechamento da fissura preenchida com o enxerto medular de crista ilíaca sem tensão. <b>rhBMP-2:</b> Foi realizado um retalho mucoperiosteal que permitiu forrar o soalho da fossa nasal e o	<b>Enxerto de crista ilíaca:</b> Foi realizado um retalho com mobilidade suficiente que permitiu forrar o soalho da fossa nasal, região palatina e recobrimento da fissura preenchida com 20 a 40 ml de osso medular de crista ilíaca removido por uma pequena incisão com o levantamento da cortical óssea permitindo remoção de osso medular mantendo a cortical óssea externa e interna intactas. <b>rhBMP-2:</b> Foi realizado um retalho que permitiu forrar o soalho da fossa nasal, região palatina e recobrimento da fissura preenchida com vários pedaços de esponja colágena	<b>Enxerto de rhBMP-2:</b> A técnica cirúrgica na área da fissura foi a mesma para ambos os grupos, foi utilizado Marcaína 0,25% com epinefrina 1:200.000 para anestesia e lâmina 15 de bisturi e sutura com fio 4.0 cromado. O grupo experimental recebeu rhBMP-2 com matrix colágena sendo preparado primeiro ou simultaneamente a dissecação na área receptora por duas equipes separadas. O rhBMP-2 foi

		<p>fechamento da fissura preenchida esponja colágena com rhBMP-2 preparada conforme as especificações do fabricante.</p>	<p>com rhBMP-2 que foi reconstituída com água estéril ( 1.5 mg/ml ) e impregnando uma matriz colágena por 20 minutos .</p>	<p>reconstituído com 1,5mg/ml de água estéril , a esponja colágena foi embebida com rhBMP-2 por 20 minutos depois foi dividida em duas partes desiguais. A parte maior foi posicionada para preencher a na área da fissura e a menor localizada no assoalho da base alar sob a maxila. Um Gelfoam também foi utilizado para manter o espaço necessário.</p> <p><b>Enxerto de crista ilíaca:</b> No grupo de enxerto de crista ilíaca a cirurgia foi realizada por duas equipes distintas que trabalharam de maneira simultânea ou primeiro realizada a remoção do enxerto. Para a área doadora foi utilizado Marcaína 0,25% com epinefrina 1:200.000 com uma incisão de 3 cm localizada abaixo da espinha antero superior da crista ilíaca, a dissecação subperiosteal foi realizada com cuidado para evitar danos ao nervo femoral lateral cutâneo. Foi realizado uma osteotomia em três lados da na região antero-superior da crista ilíaca para um formato de livro aberto, permitindo chegar no osso medular, um osteotomo foi usado para remover uma fatia de osso medular para dar suporte a base alar, curetas foram usadas para remover de 20 a 30 cc de osso medular. Foi utilizado Gelfoam embebido com bupivacaína e Epinefrina no defeito, a sutura interna foi fechada com 2-0 Vicryl.</p>
<b>Desfechos</b>	6			
<b>Tamanho da amostra</b>	7	<p>18 pacientes divididos em 3 grupos de 6, os 6 participantes do grupo que recebeu a periosteoplastia não apresentou uma formação satisfatória óssea e foi abandonado, os participantes depois foram submetidos ao enxerto ósseo de crista ilíaca.</p>	<p>16 pacientes divididos em 2 grupos, grupo experimental com 8 participantes e 8 participantes no grupo controle de enxerto de crista ilíaca. No estudo não houve relato de como foi realizado o cálculo amostral.</p>	<p>21 pacientes divididos em 2 grupos. Grupo 1 (rhBMP-2) com 9 participantes e no grupo 2 (enxerto de crista ilíaca) com 12 participantes. No estudo não houve relato de como foi realizado o cálculo amostral</p>

		No estudo não houve relato de como foi realizado o cálculo amostral.		
<b>Geração da sequência de alocação</b>	8	Não foi mencionado	Não foi mencionado	Não foi mencionado
<b>Mascaramento da Alocação</b>	9	Não foi mencionado	Não foi mencionado	Não foi mencionado
<b>Implementação da alocação</b>	10	Não foi mencionado	Não foi mencionado	Não foi mencionado
<b>Cegamento</b>	11	Impossível de ser empregado para o cirurgião e paciente.	Impossível de ser empregado para o cirurgião e paciente.	Impossível de ser empregado para o cirurgião e paciente.
<b>Métodos estatísticos</b>	12	Foi utilizado Kruskal-Wallis teste não paramétrico para avaliação entre os três grupos e Mann-Whitney teste não paramétrico para avaliação entre dois grupos. $P < 0,05$	As premissas de distribuição normal em cada grupo e homogeneidade das variáveis foram avaliadas respectivamente por Shapiro-Wilk e Teste de Levene's. Em todas as análises inferenciais foram consideradas o erro tipo 1 $P < 0,05$ . Os dados foram analisados usando a análise de variância e método de Bonferroni.	Foi utilizado teste <i>t</i> pareado para determinar se houve diferença estatística significativa entre os grupos experimental e controle para os escores de cicatrização óssea, morbidade e estado da dor.
<b>Resultados</b>				
<b>Fluxograma dos participantes</b>	13	Os dados são extensos e por isso não foram representados nesta tabela. Por favor, veja maiores informações no artigo.	Os dados são extensos e por isso não foram representados nesta tabela. Por favor, veja maiores informações no artigo.	Os dados são extensos e por isso não foram representados nesta tabela. Por favor, veja maiores informações no artigo.
<b>Recrutamento</b>	14	Foram recrutados 18 indivíduos, não relatado o tempo nem como foi realizado esse recrutamento.	Foram recrutados 16 indivíduos, não relatado o tempo nem como foi realizado esse recrutamento.	Foram recrutados 21 pacientes, não foi relatado o tempo nem como foi realizado o recrutamento.
<b>Características basais</b>	15	12 homens e 6 mulheres ( 14 pacientes tinham fissura unilateral de lábio e palato e 4 tinham fissura de lábio com fissura em alvéolo.	Pacientes com idade entre 8 e 12 anos, 9 homens e 7 mulheres, 11 tinham fissura completa unilateral e 5 tinham fissura de lábio e alvéolo.	12 mulheres e 9 homens.
<b>Números analisados</b>	16	18 pacientes divididos em 3 grupos de 6 cada, no final de um ano foi analisado somente o grupo controle de enxerto de crista ilíaca e o grupo experimental rhBMP-2, o grupo de 6 participantes da periosteoplastia foi abandonado após 6 meses.	16 pacientes divididos em 2 grupos, grupo experimental com 8 participantes e 8 participantes no grupo controle de enxerto de crista ilíaca. Todos finalizaram o estudo	21 pacientes divididos em 2 grupos. Grupo 1 (rhBMP-2) com 9 participantes e no grupo 2 (enxerto de crista ilíaca) com 12 participantes. Todos finalizaram o estudo.
<b>Resultados e estimativas</b>	17	Dados na tabela 2	Dados na tabela 2	Dados na tabela 2
<b>Análises adicionais</b>	18	Não mencionado	Não mencionado	Não mencionado
<b>Efeitos adversos</b>	19	No grupo da periosteoplastia, composto por 6 participantes, o volume de osso formado foi pequeno e o estudo foi cancelado após 6 meses devido aos dados clínicos e fatores éticos.	No grupo experimental 3 pacientes ( 35% ) desenvolveram cedo um edema pós operatório importante mas foi resolvido sem maiores intercorrências e não foi associado a dose de rhBMP-2. No grupo controle 7 pacientes ( 87,5% ) reclamaram do significativa no leito doador por 2 semanas.	Dos participantes do grupo controle 5 dos 12 tiveram perda parcial do enxerto ósseo e 1 dos 12 perda total devido a problemas a cicatrização da ferida, 3 tiveram a persistência da fistula oro nasal por 6 semanas de pós operatório. No grupo

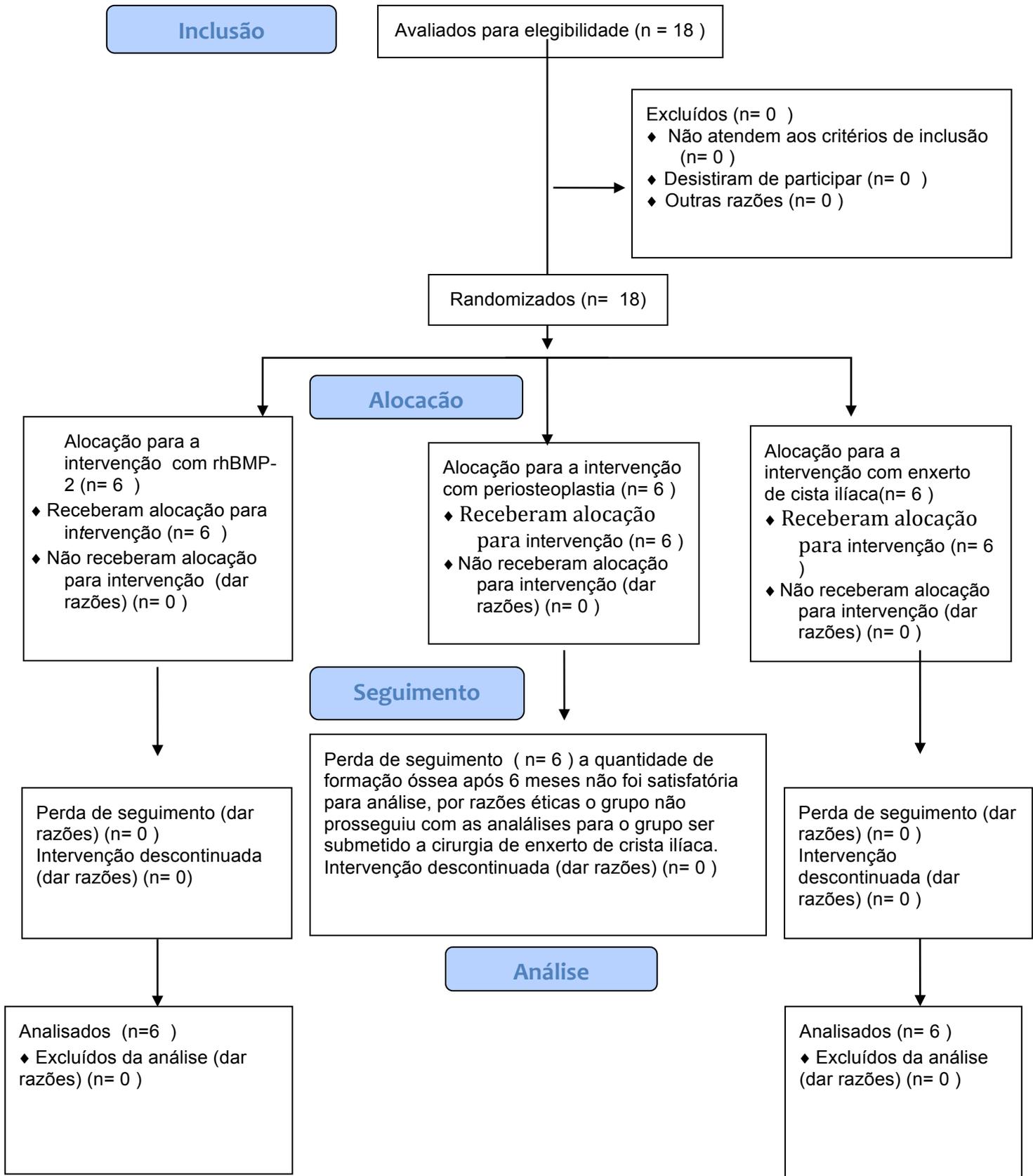
				experimental apenas 1 teve uma cicatrização prolongada com formação de tecido de granulação
<b>Discussão</b>				
<b>Limitação</b>	20	Amostra pequena	Amostra pequena	Amostra pequena
<b>Generalização dos resultados</b>	21	A metodologia do estudo na avaliação das fissuras pré operatórias mostrando que não houve diferença significativa entre os grupos randomizados e também sem diferença significativa nos resultados de acompanhamento de 3, 6 meses e 1 ano da a segurança que o rhBMP-2 é uma alternativa eficaz no reparo das fissuras alveolares sem os problemas associados a coleta de enxerto de crista ilíaca.	Os resultados desse estudo mostram que o rhBMP-2 é uma alternativa no reparo dos pacientes com fissuras lábio palatais permitindo uma redução dos custos, da morbidade e um reparo ósseo satisfatório para irrupção do dente adjacente a fissura.	Os resultados do estudo quando a reparação óssea avaliada através do rx panorâmico, reconstrução 3D, e rx periapical que mostrou melhores resultados para o grupo experimental e com diferença significativa entre os grupos não podem ser totalmente generalizados devido a possibilidade de potencial risco de viés pela avaliação de escala visual dos avaliadores. Quanto a avaliação volumétrica os seus resultados podem ser generalizados, devido ao baixo risco de viés. Realizada por avaliadores cegos os resultados mostraram o grupo experimental com melhores resultados e com diferença significativa entre os grupos. Na avaliação da morbidade é de se esperar uma maior morbidade no grupo controle devido a possuir um segundo sítio cirúrgico pela área doadora mas as avaliações da dor poderiam ser melhores exploradas com a apresentação do questionário de avaliação. O artigo não trouxe anexo a ficha de avaliação da dor e nem foi relatado se a ficha foi criada pela equipe ou foi utilizada em outros estudos para ser usada como referência, foi apenas relatado que foi utilizado um questionário detalhado que relatava sobre a dor pós operatória, tempo de duração, distúrbios sensoriais, limitações funcionais, alterações na aparência e satisfação. Posteriormente o autor relata que avaliação da dor foi feita por um

				<p>escore que compreendia uma escala visual de 0 a 10 que avaliou a intensidade e frequência da dor, que somados poderiam chegar ao escore de 20. A descrição da avaliação da morbidade deveria ser mais detalhada e com o anexo da ficha de avaliação.</p>
<b>Interpretação</b>	22	<p>Este estudo conclui, portanto, que o uso de rhBMP-2 é mais eficaz que a periosteoplastia e tão eficaz quanto o enxerto ósseo de crista ilíaca, no entanto, sem a necessidade de intervenção para coleta de enxerto. Seu uso parece promissor na reconstrução craniofacial.</p>	<p>Os autores indicam que a terapia com rhBMP-2 produz resultados satisfatórios na regeneração óssea com a irrupção dentária e redução da morbidade comparada ao enxerto de crista ilíaca. Estas observações indicam um potencial aplicação do rhBMP-2 em reconstruções de outras deformidades congênicas e traumáticas na cirurgia crânio facial.</p>	<p>Os resultados do estudos não foram confrontados com outros estudos clínico randomizados de pacientes com fissura lábio palatal.</p>

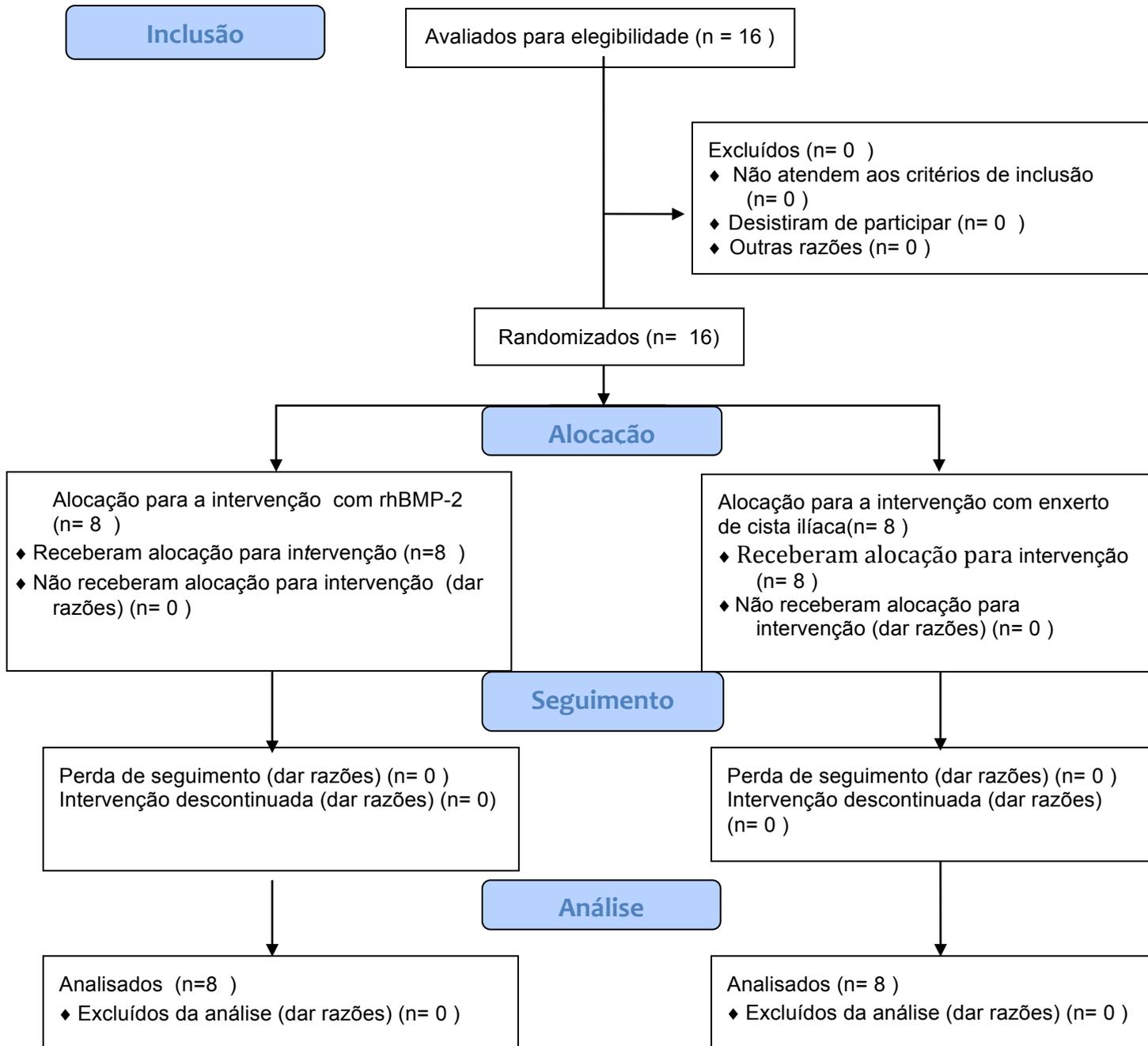
Tabela 3- itens de recomendação do enunciado CONSORT para os ensaios clínicos da RS.

Figura-2 fluxograma dos participantes em cada estudo

### Fluxograma Canan Jr et al, 2012



## Fluxograma Nivaldo et al. 2009



## Fluxograma Dickinson et al. 2006

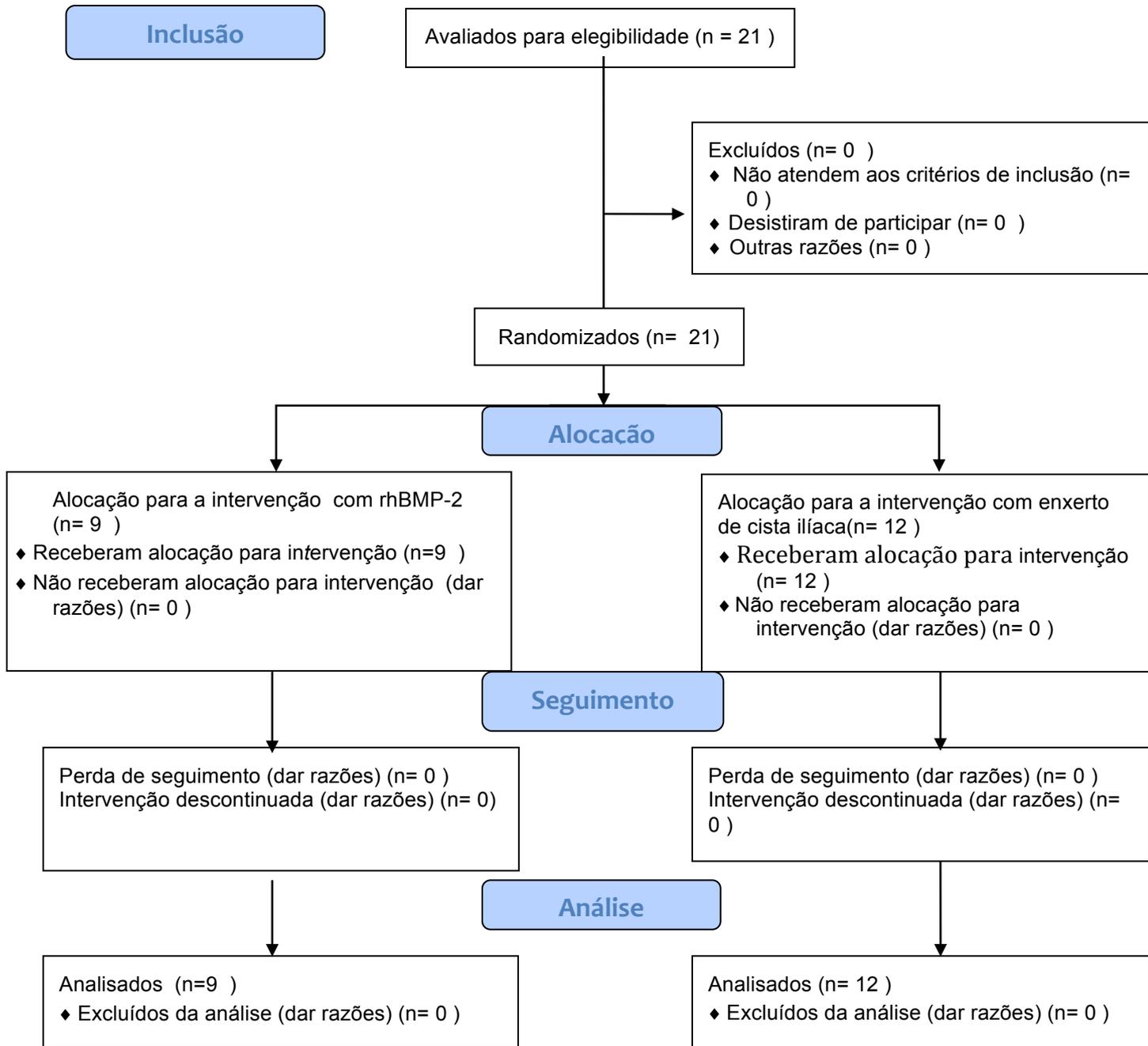


Tabela 4 : Avaliação do risco de viés e qualidade ( escala Chocrane )

Viés	Estudo Clínico Randomizado de Canan Jr. et al., 2012	J u l g a m e n t o	Estudo Clínico Randomizado de Nivaldo et al, 2009	J u l g a m e n t o	Estudo Clínico Randomizado de Dickison et al., 2006	J u l g a m e n t o
Geração da sequência aleatória	No estudo não foi mencionado como foi feita a distribuição aleatória mas relatou não haver diferença significativa entre os grupos controle e experimental.	+	No estudo não foi mencionado como foi feita a distribuição aleatória mas relatou não haver diferença significativa entre os grupos controle e experimental.	+	No estudo não foi mencionado como foi feita a distribuição aleatória mas relatou não haver diferença significativa entre os grupos controle e experimental.	+
Ocultação de alocação	No estudo não foi mencionado como foi feita a distribuição aleatória mas relatou não haver diferença significativa entre os grupos controle e experimental.	+	No estudo não foi mencionado como foi feita a distribuição aleatória mas relatou não haver diferença significativa entre os grupos controle e experimental.	+	No estudo não foi mencionado como foi feita a distribuição aleatória mas relatou não haver diferença significativa entre os grupos controle e experimental.	+
Cegamento de participantes e profissionais	Impossível de ser empregado para ambos devido o tratamento envolver área doadora de enxerto para um grupo e para outro não.	+	Impossível de ser empregado para ambos devido o tratamento envolver área doadora de enxerto para um grupo e para outro não.	+	Impossível de ser empregado para ambos devido o tratamento envolver área doadora de enxerto para um grupo e para outro não.	+
Cegamento de avaliadores de desfecho	Impossível de ser empregado devido a grande diferença entre tecido ósseo e o rhBMP-2 na avaliação das imagens da TC.	+	Impossível de ser empregado devido a grande diferença entre tecido ósseo e o rhBMP-2 na avaliação das imagens da TC.	+	Impossível de ser empregado devido a grande diferença entre tecido ósseo e o rhBMP-2 na avaliação das imagens da TC.	+
Desfechos incompletos	Todos os pacientes finalizaram o estudo	+	Todos os pacientes finalizaram o estudo	+	Todos os pacientes finalizaram o estudo	+
Relato de desfecho seletivo	No 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	+	No 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	+	No 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	+
Outras fontes de viés	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.	+	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.	+	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.	+

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. lady wilson canan jr, renato da silva freitas, nivaldo alonso, daniela yukie sakai tanikaw, diógenes laércio rocha, and julio cezar uili Coelho. Human bone morphogenetic protein-2 use for maxillary reconstruction in cleft lip and palate patients. the journal of craniofacial surgery & volume 23, number 6, november 2012
2. jennifer l. moreau, john f. caccamese, dominick p. coletti, john j. sauk, and john p. fisher. Tissue engineering solutions for cleft palates , j oral maxillofac surg 65:2503-2511, 2007.
3. boyne pj, sands nr: Secondary bone grafting of residual alveolar and palatal clefts. j oral surg. 1972;30(2):87-92.
4. abyholm f, bergland o, semb g. Secondary bone grafting of alveolar clefts: a surgical/orthodontic treatment enabling a non-prosthodontic rehabilitation in cleft lip an palate patients. scand j plast reconstr surg. 1981;15(2):127-40.
5. rawashdeh ma, telfah h. Secondary alveolar bone grafting: the dilemma of donor site selection and morbidity. br j oral maxillofac surg. scotland; 2008 dec;46(8):665–70.
6. martin chin, theodore ng, william k. tom, michael carstens. Repair of alveolar clefts with recombinant human bone morphogenetic protein (rhbmp-2) in patients with clefts. the journal of craniofacial surgery / volume 16, number 5 september 2005.
7. alan s. herford, philip j. boyne, rick rawson, and roland p. Williams. Bone morphogenetic protein-induced repair of the premaxillary cleft, j oral maxillofac surg 65:2136-2141, 2007
8. wikesj ume, huang yh, polimeni g, qahash m. Bone morphogenetic proteins: a realistic alternative to bone grafting for alveolar reconstruction. oral maxillofac surg clin north am. 2007;19(4):535–51.

9. precheur h v. Bone graft materials. dent clin north am. 2007;51(3):729–46.
10. julian p t higgins, douglas g altman, peter c gotzsche , peter jüni , david moher , andrew d oxman, jelena savovic, kenneth f schulz, laura weeks, jonathan a c. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. bmj 2011;343:d5928 doi: 10.1136/bmj.d5928.
11. alan pedrosa viegas de carvalho, valter silva, antonio josé grande. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração cochrane, diagn tratamento. 2013;18(1):38-44.
12. kenneth f schulz, douglas g altman, david moher. Consort 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. bmj | 27 march 2010 | volume 340.
13. jaqueline martins, letícia m. souza, anamaria s. oliveira. The consort statement instructions for reporting randomized clinical trials, medicina (ribeirão preto) 2009;42(1): 9-21.
14. dickinson bp, ashley rk, wasson kl, o'hara c, gabbay j, heller jb, et al. Reduced morbidity and improved healing with bone morphogenetic protein-2 in older patients with alveolar cleft defects. plast reconstr surg. united states; 2008 jan; volume 121, number 1, pag:209–17.
15. alonso n, tanikama dy, freitas r. s., canan l. jr, ozawa t. o , rocha d. l, Evaluation of maxillary alveolar reconstruction using a resorbable collagen sponge with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in cleft lip and palate patients tissue eng parte métodos c. 2010 oct; 16 (5): 1183-9
16. balaji sm. Use of recombinant human bone morphogenetic protein (rhbmp-2) in reconstruction of maxillary alveolar clefts, j maxillofac oral surg 8(3):211–217
17. s. m. balaji. Alveolar cleft defect closure with iliac bone graft, rhbmp-2 and rhbmp-2 with zygoma shavings: comparative study. annals of maxillofacial surgery | january - june 2011 | volume 1 | issue 1.

18. raposo a , denadai r, alonso n. Three-dimensional changes of maxilla after secondary alveolar cleft repair: differences between rhbmp-2 and autologous iliac crest bone grafting. [www.prsglobalopen.com](http://www.prsglobalopen.com), prs global open • 2015, pediatric/craniofacial.
  
19. alonso n, tanikawa dys, rocha dl, da silva freitas r, canan lw, jr, ozawa to. Preliminary results of maxillary alveolar cleft repair using recombinant human bone morphogenetic protein-2. international proceedings of 11<sup>th</sup> international congress on cleft lip and palate and related craniofacial anomalies. bologna: medimond; 2009. p.1-4.

