



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

PEDRO HENRIQUE DA HORA SALES

**EFETIVIDADE DO ENXERTO ÓSSEO AUTÓGENO DO MENTO EM CIRURGIA
RECONSTRUTIVA DE PACIENTES COM FISSURA LABIOPALATINA. UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

**Recife
2023**

PEDRO HENRIQUE DA HORA SALES

**EFETIVIDADE DO ENXERTO ÓSSEO AUTÓGENO DO MENTO EM CIRURGIA
RECONSTRUTIVA DE PACIENTES COM FISSURA LABIOPALATINA. UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Tese apresentada ao colegiado do programa de Pós-graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Odontologia.

Área de concentração: Clínica Integrada

Orientador: Prof. Dr. Jair Carneiro Leão

Co-orientador: Prof. Dr. Fábio Wildson Gurgel Costa

Recife

2023

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

S163e Sales, Pedro Henrique da Hora.
Efetividade do enxerto ósseo autógeno do mento em cirurgia
reconstrutiva de pacientes com fissura labiopalatina : uma revisão
sistemática com meta-análise / Pedro Henrique da Hora Sales. – 2023.
45 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientador : Jair Carneiro Leão.
Coorientador : Fábio Wildson Gurgel Costa.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco.
Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em
Odontologia. Recife, 2023.

Inclui referências e apêndice.

1. Fissura Palatina. 2. Transplante Ósseo. 3. Mandíbula. 4. Ilíaco. I.
Leão, Jair Carneiro (Orientador). II. Costa, Fábio Wildson Gurgel
(Coorientador). III. Título.

617.6 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2023-098)

PEDRO HENRIQUE DA HORA SALES

**EFETIVIDADE DO ENXERTO ÓSSEO AUTÓGENO DO MENTO EM CIRURGIA
RECONSTRUTIVA DE PACIENTES COM FISSURA LABIOPALATINA. UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Tese apresentada ao colegiado do programa de Pós-graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Odontologia.

Área de concentração: Clínica Integrada

Aprovada em: __06__/_03__/_2023__

Banca Examinadora

Prof. Dra. Alessandra Albuquerque Tavares Carvalho (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Fernando José Camello de Lima (Examinador Externo)
Universidade Federal de Alagoas

Prof. Dr. Fábio Wildson Gurgel Costa (Examinador Externo)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Tayguara Cerqueira Cavalcanti (Examinador Externo)
Centro Universitário CESMAC

Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Júnior (Examinador Externo)
Universidade de São Paulo

Este trabalho é dedicado especialmente a minha família. Minha esposa Priscila e meus filhos Bento e Heitor. A base da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que através de sua infinita misericórdia, meu concedeu as condições necessárias para concluir esse trabalho e consequentemente o Doutorado mesmo por todas as adversidades impostas nesses tempos de pandemia.

Minha família, Priscila minha esposa, e meus filhos Bento e Heitor. Agradeço a compreensão pelos momentos e ausência em que precisei parar e me dedicar, para que fosse possível concluir esse trabalho dessa maneira. Agradeço ao apoio e suporte e as forças para aguentar minhas queixas e também por partilhar comigo a alegria que vivi em diversos momentos nessa caminhada.

Aos meus pais, irmãs, sobrinhos, sogros e cunhados pelo apoio e suporte incondicional.

Agradeço também ao meu Orientador, Prof. Jair Carneiro Leão PhD, pela compressão, pelos ensinamentos e especialmente por acreditar em mim e na ideia desse trabalho. O Professor Jair sempre me ofereceu a liberdade de pensar e desenvolver projetos que permitiram meu crescimento pessoal e profissional como pesquisador e professor, algo que sempre lembrarei com muito carinho em minha vida profissional.

Ao meu Coorientador Prof. Fábio Wildson Gurgel Costa. Durante o meu mestrado tivemos a oportunidade de desenvolver um trabalho juntos com meu amigo Edson Luiz Cetira Filho (Orientando de doutorado do Prof. Fábio na UFC), que culminou em uma publicação em uma famosa revista internacional e em uma parceria internacional da qual me orgulho muito. O Pro. Fábio contribuiu de maneira decisiva nessa tese, com seu senso critico, conhecimento impar sobre revisões sistemáticas e sua amizade.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que forneceu a bolsa de estudos em meu Doutorado que viabilizou a realização desse estudo e a publicação de diversos outros artigos.

Aos meus professores da pós graduação, que permitiram com seus ensinamentos, desenvolver o senso critico de pesquisador, a didática como docente e o bom senso como futuro orientador.

Aos meus colegas de doutorado que estiveram comigo nesses últimos 2 anos, alguns dos quais também presentes desde a época do mestrado. Sem a ajuda e suporte de vocês certamente essa caminhada teria sido muito mais difícil.

Por fim, gostaria de agradecer a todos que contribuíram para essa caminhada, difícil citar todos os nomes, porque muitas pessoas contribuíram de modo direto e indireto para que eu pudesse concretizar esse sonho. Meus valiosos amigos, meu muito obrigado pelo suporte de sempre.

Muito obrigado a todos!

RESUMO

A cirurgia reconstrutiva com enxerto ósseo é fundamental no tratamento de pacientes com fissura labiopalatina, e diversos materiais de enxertia vem sendo utilizados para essa finalidade, entretanto o osso autógeno ainda é o único que apresenta as características de osteogênese, osseoindução e osseocondução, essenciais no processo de formação óssea. O objetivo desse trabalho é sumarizar a evidência científica sobre a efetividade do enxerto ósseo autógeno do mento na cirurgia reconstrutiva da fenda alveolar em pacientes fissurados. O estudo foi registrado no PROSPERO (CRD42021267954) e as buscas, realizadas em 6 bases de dados (PubMed, Cochrane, LILACS, Scopus, Embase e Google Acadêmico), por dois pesquisadores individualmente. Os dados agregados foram submetidos a análise estatística pelo programa Revman e a avaliação do risco de viés e avaliação da certeza de evidência pelas ferramentas ROBINS-I e GRADE respectivamente. 4833 artigos foram encontrados na busca inicial e 10 deles foram incluídos nessa revisão sistemática. 692 pacientes fizeram parte da amostra, onde observou-se que o enxerto ósseo do mento quando comparado ao enxerto endocondral reduziu em 0.42 [IC95% = 0.18, 0.95] vezes a prevalência de reabsorção óssea ($p=0.040$ e $I^2 = 70\%$) analisado em imagens radiográficas. Apenas dois artigos incluídos apresentaram baixo risco de viés e o nível de evidência científica foi baixo. Baseado em uma certeza de evidência baixa, o enxerto ósseo autógeno do mento mostrou-se superior ao enxerto endocondral na reconstrução da fenda alveolar fissurada, entretanto, novos estudos primários controlados com baixo risco de viés devem ser realizados a fim de se determinar com segurança a efetividade desse tipo de enxerto ósseo na reconstrução maxilar do paciente com fissura labiopalatina.

Palavras Chave: fenda palatina; transplante ósseo; mandíbula; ilíaco.

ABSTRACT

Reconstructive surgery with bone graft is fundamental in the treatment of patients with cleft lip and palate, and several grafting materials have been used for this purpose, however autogenous bone is still the only one that presents the characteristics of osteogenesis, osteoinduction and osteoconduction, essential in the process of bone formation . The objective of this work is to summarize the scientific evidence on the effectiveness of autogenous bone graft from the chin in reconstructive surgery of the alveolar cleft in cleft patients. The study was registered in PROSPERO (CRD42021267954) and searches were performed in 6 databases (PubMed, Cochrane, LILACS, Scopus, Embase and Google Scholar) by two researchers individually. The aggregated data were submitted to statistical analysis by the Revman program and the risk of bias assessment and assessment of the certainty of evidence by the ROBINS-I and GRADE tools respectively. 4833 articles were found in the initial search and 10 of them were included in this systematic review. 692 patients were part of the sample, where it was observed that the chin bone graft, when compared to the endochondral graft, reduced by 0.42 [CI95% = 0.18, 0.95] times the prevalence of bone resorption ($p=0.040$ and $I^2 = 70\%$) analyzed on radiographic images. Only two included articles had a low risk of bias and the level of scientific evidence was low. Based on a low certainty of evidence, the autogenous bone graft from the chin was shown to be superior to the endochondral graft in the reconstruction of the cleft alveolar cleft, however, new controlled primary studies with low risk of bias must be performed in order to safely determine the effectiveness of this type of bone graft in the maxillary reconstruction of patients with cleft lip and palate.

Key-Words: cleft palate; bone transplantation; mandible; iliac.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Fluxograma do processo de seleção dos artigos	22
Figura 2A - Avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROBINS-I (análise da altura óssea mensurada em radiografias)	23
Figura 2B - Avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROBINS-I (análise do volume ósseo mensurado em tomografias computadorizadas)	24
Figura 3- Gráfico em floresta comparando a altura óssea formada na área da fenda entre os estudos incluídos	30
Figura 4 - Gráfico em funil avaliando a homogeneidade estudos incluídos	31
Figura 5 - Algoritmo de tratamento para escolha do enxerto ósseo a ser utilizado em cada tipo de fissura labiopalatina	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Termos de pesquisa específicos para cada base de dados _____	18
Tabela 2- GRADE (Perfil de evidência) _____	24
Tabela 3- Tabela sistematizada com os dados dos estudos incluídos _____	27
Tabela 4- Complicações relacionadas com a reconstrução alveolar em pacientes fissurados com diferentes tipos de enxertos ósseos _____	29

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ECRs	Ensaio Clínicos Randomizados
ELCF	Edson Luiz Cetira Filho
FWGC	Fábio Wildson Gurgel Costa
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
JCL	Jair Carneiro Leão
MeSH	Medical Subject Heading
PGBS	Paulo Góberlânio de Barros Silva
PHHS	Pedro Henrique da Hora Sales
PICOS	Pacientes, Intervenção, Comparação, <i>Outcomes</i> (Variáveis), <i>Study Design</i> (Desenho do Estudo).
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis.
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews.
Revman	Review Manager
ROBINS I	Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions-I
BMP	<i>Bone Morphogenetic Protein</i> (Proteína óssea morfogenética)
rhBMP-2	<i>Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2</i> (Proteína óssea morfogenética recombinante humana 2).

SUMÁRIO

1 Introdução	13
2 Materiais e Métodos	16
2.1 Registro e Protocolo	16
2.2 Critérios de elegibilidade	16
2.3 Estratégia de busca	16
2.4 Seleção dos estudos	18
2.5 Extração dos dados e variáveis	18
2.6 Avaliação do risco de viés	19
2.7 Avaliação da certeza de evidência	20
2.8 Análise estatística	20
3 Resultados	22
3.1 Avaliação do risco de viés e certeza de evidência	23
3.2 Pacientes e intervenções	25
3.3 Tipo de enxerto e métodos de avaliação	25
3.4 Complicações	26
3.5 Meta-Análise	30
3.6 Árvore de decisão	31
4 Discussão	33
5 Considerações finais	37
Referências	38
Apêndice A - Artigos Publicados/ Submetidos durante a Pós Graduação em Odontologia UFPE (Mestrado e Doutorado 2019-2023)	44

1 INTRODUÇÃO

As fissuras labiopalatinas são má formações congênitas que afetam o desenvolvimento do lábio e ou palato e estruturas anexas como nariz e o osso maxilar, tendo uma incidência aproximada entre 1 a 1.000 nascidos vivos, sendo o distúrbio craniofacial mais comum. Devido a sua localização na região central da face e cavidade bucal, os pacientes com fissuras podem apresentar desordens estéticas, fonéticas, mastigatórias e psicológicas¹⁻³.

As causas dessa malformação ainda são muito discutidas, podendo ser causadas por fatores genéticos e/ou ambientais. Dentre os fatores ambientais mais comuns, destacam-se o uso de cigarro, álcool e drogas; deficiência nutricional; e radiações ionizantes⁴. O diagnóstico é feito no pré-natal por meio de ultrassonografia geralmente com 18 semanas de gravidez, entretanto o diagnóstico final só pode ser determinado após o nascimento do bebê⁵.

Como resultado do envolvimento do osso maxilar pela má formação, ocorre a formação de uma fenda alveolar. Esta fenda pode ser parcial, ou total, envolvendo o segmento maxilar acometido até a região do forame incisivo. A fenda alveolar afeta a erupção correta dos dentes daquela região, e o paciente em muitos casos apresenta agenesias dentárias ou presença de dentes supranumerários, problemas periodontais, oclusais e estéticos^{6,7}.

As fissuras podem ser apresentar com expressão variável e, portanto, com diversos padrões clínicos. A classificação que foi mais utilizada no Brasil para determinar o tipo de fissura foi a proposta Spina et al,1972⁸, e modificada por Silva Filho et al,1992⁹. Foram classificadas em: fissuras pré-forame incisivo, fissuras pós-forame incisivo, fissuras transforame incisivo e fissuras raras da face, tendo o forame

incisivo como referência. Podem ainda ser unilaterais ou bilaterais, completas ou incompletas.

O tratamento da fenda alveolar é cirúrgico, complexo e multidisciplinar, sendo indicada a realização de um enxerto ósseo no local. As principais funções do enxerto ósseo alveolar são: Fornecer suporte ósseo para a erupção do canino permanente e para a asa do nariz, possibilitar o movimento ortodôntico, possibilitar a instalação de implantes dentários entre outros¹⁰⁻¹².

Embora vários centros de tratamento de fissuras labiopalatinas utilizem protocolos diferentes para o tratamento da fenda alveolar, parece consenso entre os principais centros que o enxerto ósseo secundário, realizado na fase de dentição mista, fornece os melhores resultados estéticos e funcionais, sendo este realizado entre 8 a 10 anos de idade e preferencialmente antes da erupção do canino permanente^{13,14}.

Diversos materiais de enxertia óssea vêm sendo utilizados para a correção cirúrgica da fenda alveolar, com graus variados de sucesso, sendo o enxerto autógeno da crista ilíaca, considerado o padrão ouro para essa reconstrução. O Ilíaco apresenta quantidade abundante de osso corticomedular, de fácil adaptação no leito receptor, com resultados consistentes, entretanto seu uso está associado a algumas complicações como: Infecções, problemas na marcha, seroma, cicatriz aparente e parestesias¹⁵⁻¹⁷.

Diversos estudos propõem opções para substituir a utilização do osso ilíaco por outros substitutos como biomateriais, materiais de engenharia tecidual e rhBMP-2, entretanto embora esses materiais apresentem em geral boa efetividade, nenhum deles apresenta propriedades osteogênicas como o osso autógeno. Além disso, há

também um aumento dos custos do procedimento, o que não pode ser negligenciado^{18,19}.

A utilização de outras áreas autógenas como opção de área doadora não é novidade na literatura, com diversos estudos utilizando a tibia, calvária, costela e o mento. O mento vem sendo associado a excelentes resultados, apresentando mesma origem embrionária da maxila o que facilita sua integração na fenda alveolar, fácil remoção e baixa morbidade. Sua principal desvantagem certamente é a quantidade limitada o que pode dificultar a sua utilização especialmente na reconstrução de fendas alveolares bilaterais²⁰⁻²³.

O objetivo dessa revisão sistemática foi responder a seguinte pergunta de pesquisa: Qual a efetividade do enxerto do mento quando comparado a outros materiais para a reconstrução óssea de fenda alveolar em pacientes fissurados?

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Registro e protocolo

O protocolo desse estudo foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) com o número de registro CRD42021267954 e conduzida de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement²⁴.

2.2 Critérios de elegibilidade

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: 1) ensaios clínicos randomizados, estudos de intervenção não randomizados e estudos observacionais (prospectivos e/ou retrospectivos) que utilizaram enxerto autógeno do mento em cirurgia reconstrutiva de pacientes fissurados; 2) estudos realizados em seres humanos sem restrição de idade ou sexo; 3) estudos que incluíram pacientes com fendas alveolares reconstruídas unilaterais ou bilaterais. Não houve restrição quanto ao idioma ou data de publicação. Estudos foram excluídos se eles preenchessem pelo menos um dos seguintes critérios: 1) desenho de estudo inadequado para a presente revisão sistemática (séries/relatos de casos, experimentais, laboratoriais, revisões bibliográficas, carta ao editor, opiniões pessoais de autores, livros/capítulos de livro e conference abstracts); 2) estudos em duplicata e/ou que não relataram resultado após o término da pesquisa; 3) estudos não revisados por pares ou que ainda não foram oficialmente aceitos em periódicos; 4) estudos envolvendo pacientes sindrômicos.

2.3 Estratégia de busca

A pesquisa foi realizada nas plataformas eletrônicas Medline via PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL;

<https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>), LILACS (<https://lilacs.bvsalud.org/en/>), Embase (<https://www.embase.com>) e Google Acadêmico (<https://scholar.google.com/>) até julho de 2022. Apenas os 300 primeiros resultados do google acadêmico foram considerados²⁵. Nestes bancos de dados de artigos científicos foi inserida uma estratégia de busca com os seguintes descritores extraídos do MeSH: "Cleft Palate"[MeSH] e "Bone Transplantation"[MeSH]. Uma estratégia de busca individualizada foi adaptada para cada base de dados (Tabela 1) seguindo seus vocabulários controlados específicos, tem como base truncamentos apropriados e combinações de palavras-chave. Para tanto, a estratégia de busca foi desenvolvida de acordo com o acrônimo PICOS, cujas letras representam:

P – Pacientes fissurados com fenda alveolar; **I** – Reconstrução alveolar com enxerto autógeno da mandíbula (mento); **C** – Reconstrução alveolar com enxerto autógeno endocondral, biomateriais ou materiais de engenharia tecidual; **O** – Preenchimento da fenda alveolar ou altura óssea formada na área da fenda; **S** – Ensaios clínicos randomizados ou não e estudos observacionais.

Tabela 1 – Termos de pesquisa específicos para cada base de dados
Termos de pesquisa específicos para cada banco de dados e truncamentos

Bases de dados	Estratégia de busca utilizada	Artigos encontrados
Descritores	Cleft Palate; Bone Transplantation	
	"Cleft Palate"[MeSH] = "Cleft Palates" OR "Palate, Cleft" OR "Palates, Clefts" OR "Cleft Palate, Isolated" "Bone Transplantation"[MeSH] = "Grafting, Bone" OR "Bone Grafting" OR "Transplantation, Bone"	
PubMed	(((((("Cleft Palate"[MeSH]) OR "Cleft Palates") OR "Palate, Cleft") OR "Palates, Cleft") OR "Cleft Palate, Isolated") AND (((((("Bone Transplantation"[MeSH]) OR "Grafting, Bone") OR "Bone Grafting") OR "Transplantation Bone")	1268
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Cleft Palate" OR "Cleft Palates" OR "Palate, Clefts" OR "Palates, Clefts" OR "Cleft Palate, Isolated") AND TITLE-ABS-KEY ("Bone Transplantation" OR "Grafting Bone" OR "Bone Grafting" OR "Transplantation, Bone")	1303

COCHRANE	ID	Search	Hits	
	#1	"Cleft Palate" OR "Cleft Palates" OR "Palate, Cleft" OR "Palates, Clefts" OR "Cleft Palate, Isolated :ti,ab,kw (Word variations have been searched)		43
	#2	"Bone Transplantation" OR "Grafting, Bone" OR "Bone Grafting" OR "Transplantation, Bone":ti,ab,kw (Word variations have been searched)		
	#3	#1 AND #2		
LILACS		(tw:("Cleft Palate" OR "Cleft Palates" OR "Palate, Cleft" OR "Palates, Clefts" OR "Cleft Palate, Isolated")) AND (tw:("Bone Transplantation" OR "Grafting, Bone" OR "Bone Grafting" OR "Transplantation, Bone"))		35
Embase		('cleft palate'/exp OR 'cleft palate' OR (cleft AND ('palate'/exp OR palate))) AND ('bone transplantation'/exp OR 'bone transplantation' OR (('bone'/exp OR bone) AND ('transplantation'/exp OR transplantation)))		1884
<i>Literatura Cinzenta</i>				
Google Scholar		Cleft Palate and Bone Transplantation		300

2.4 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas. Na primeira, dois revisores independentes (PHHS e ELCF) leram os títulos e resumos de todas as bases de dados buscadas. Essa etapa ocorreu através da utilização de um aplicativo online para revisões sistemáticas (Rayyan®, Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar) de acordo com Ouzzani et al., 2016²⁶, sendo excluídos os artigos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade adotados. Posteriormente na segunda etapa, os artigos restantes foram lidos na íntegra, pelos mesmos dois autores (PHHS e ELCF) de modo independente, para selecionar aqueles que iriam compor essa revisão sistemática. Um terceiro (FWGC) revisou essa etapa de modo crítico, e possíveis discordâncias foram resolvidas em consenso. O teste de Kappa foi aplicado para avaliar o nível de concordância entre os autores. A análise estatística foi realizada por outro pesquisador (PGBS). Foi realizada também uma busca manual nas referências dos artigos selecionados e nas principais revistas científicas sobre cirurgia oral e maxilofacial.

2.5 Extração dos dados e variáveis

Um revisor (PHHS) extraiu dados relacionados aos desfechos de interesse avaliados na presente revisão sistemática e um segundo revisor (ELCF) verificou todos os dados coletados. Um terceiro revisor (JCL) foi solicitado para decidir sobre discordâncias existentes.

Variável primária: A variável primária foi a taxa de preenchimento da fenda alveolar (percentual da fenda que foi preenchida efetivamente pelo enxerto, após o período de acompanhamento) ou altura óssea (altura óssea formada na área da fenda, tendo como parâmetro o dente adjacente a fenda e a crista óssea alveolar). Essa desfecho avaliou a efetividade do procedimento, através da taxa de formação óssea (tomografias) ou reabsorção (radiografias) Para avaliar essas variáveis, os estudos incluídos utilizaram exames radiográficos (radiografias intraorais ou panorâmicas) ou tomografia computadorizada.

Variáveis Secundárias: As variáveis secundárias foram complicações tais como: infecções, necroses, parestesias, deiscências, dentre outras.

2.6 Avaliação do risco de viés

Para avaliação do risco de viés foi utilizada a ferramenta “Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)”. Essa ferramenta avalia de modo específico sete critérios: Fatores de confundimento na intervenção; Seleção dos participantes; Definição dos grupos de estudo; Desvios de intenção na intervenção; Avaliação dos dados; Influência do avaliador sobre a intervenção e estimativa do efeito. Após a avaliação desses parâmetros os estudos são classificados em quatro riscos de vieses diferentes: Crítico, Sério, Moderado e Baixo. Essa ferramenta avalia o risco de viés através de uma análise individual de cada variável estudada.

2.7 Avaliação da certeza da evidência

A evidência científica foi avaliada através da abordagem do grupo de trabalho GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation). Através do software GRADE pro-GDT (<https://gdt.guidelineddesenvolvimento.org>), os seguintes aspectos foram considerados para a gradação da certeza da evidência como baixa, moderada ou alta: desenho do estudo, risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão, viés de publicação e outras características reportadas nos estudos incluídos.

2.8 Análise estatística

Os dados foram meta-analisados no software Revman (Review Manager, version 5.4.1, Cochrane Collaboration) adotando uma confiança de 95% e significância de 5%. Para a perda óssea foi realizada meta-análise do tipo Mantel-Haenzel para efeitos randômicos e cálculo da razão de chances combinada entre os estudos, sendo que dois subgrupos puderam ser investigados (avaliação radiográfica intraoral e intraoral/panorâmica). Para o volume ósseo, meta-análise de efeitos randômico foi realizada com cálculo da diferença média de volume entre os grupos de estudo por variância inversa em efeitos randômicos. Foi utilizado o efeito randômico pela natureza diferente dos estudos incluídos e sua heterogeneidade.

O coeficiente de heterogeneidade I^2 e a variância τ^2 foram calculados para estimar a heterogeneidade estatística. Para o julgamento da inconsistência, foram considerados os seguintes pontos de corte²⁷: ausente (aproximadamente 0%), baixo (aproximadamente 25%), moderado (aproximadamente 50%) e alto (aproximadamente 75%). Uma análise de sensibilidade (leave-one-out) foi realizada para verificar o peso de cada estudo em relação ao tamanho do efeito global. Os testes

Egger e Begg avaliaram o potencial viés de publicação através de análise estatística e por inspeção visual de gráficos de funil. A heterogeneidade com metaregressão não foi explorada nos estudos pois haviam menos de 10 estudos incluídos na meta-análise.

3 RESULTADOS

Na busca realizada foram encontrados um total de 4833 resultados: 1268 no Medline via PubMed, 1303 no Scopus, 43 na Central Cochrane, 35 no Lilacs, 1884 no Embase e 300 no Google acadêmico. Desses foram excluídos 4801 após leitura do título e resumo e remoção de artigos duplicados. Os 32 restantes foram lidos na íntegra e mais 22 foram excluídos. Os motivos foram: dados repetidos pelo mesmo autor²⁸ (n=1); não relato de taxa de sucesso²⁹⁻³⁸ (n=10); ausência de grupo controle^{21,39-44} (n=7); não utilização de enxerto de mento^{16,45-46} (n=3); artigo publicado em revista não revisada por pares⁴⁷ (n=1). Ao final dessa etapa de seleção, 10 artigos foram selecionados para síntese qualitativa^{18, 48-56}, e 08 na meta-análise^{48-54,56}. O índice de Kappa entre os avaliadores foi de 0.972, com intervalo de confiança de 95% entre 0.963 e 0.981. Um fluxograma contendo os detalhes do processo de seleção é visto na Figura 1.

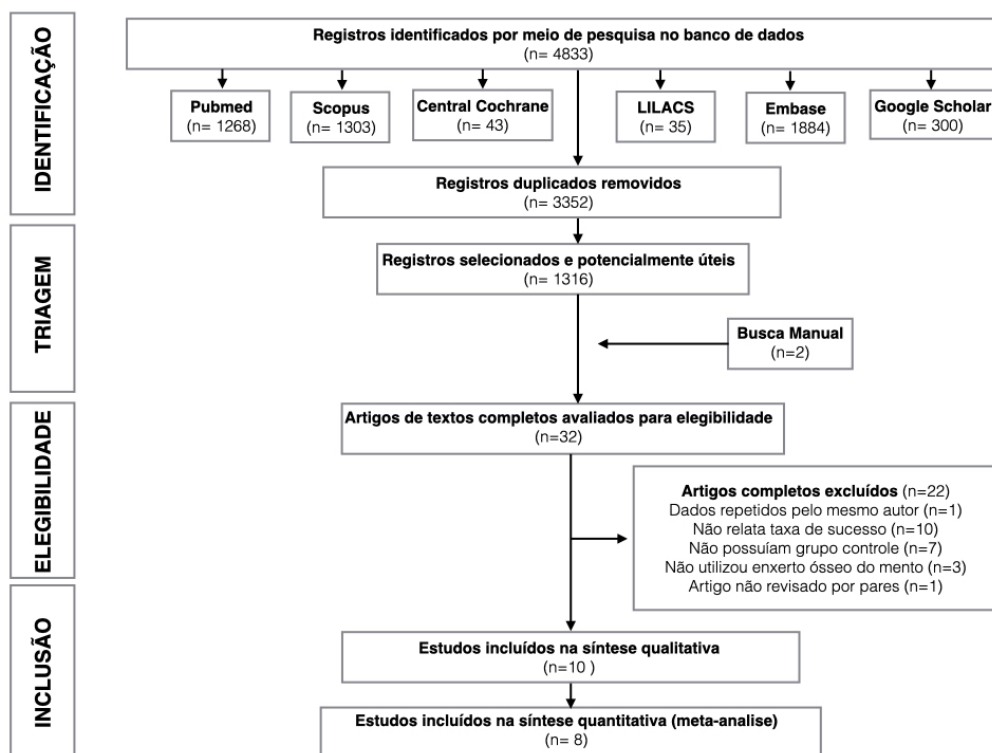


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos**3.1 Avaliação do risco de viés e certeza da evidência**

Através da aplicação dos critérios estabelecidos pelo ROBINS-I, observou-se que dentre os estudos incluídos, 5 apresentavam risco de viés crítico, 1 risco de viés sério, 2 risco moderado e 2 baixo risco de viés (Figura 2A e 2B). De acordo com a abordagem GRADE, uma certeza da evidência muito baixa foi observada entre os estudos incluídos que utilizaram radiográficas e um nível de evidencia baixa, nos estudos que utilizaram tomografia computadorizada (Tabela 2).

Figura 2A: Avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROBINS-I (análise da altura óssea mensurada em radiografias)

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall bias	
Koole et al 1989									 Critical
Sindet-Pedersen and Enemark 1990									
Borstlap et al 1990									 Serious
Freihofer et al 1993									 Moderate
Enemark et al 2001									
Weijs et al 2010									 Low
Park and Lee 2016									

Figura 2B: Avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROBINS-I (análise do volume ósseo mensurado em tomografias computadorizadas)

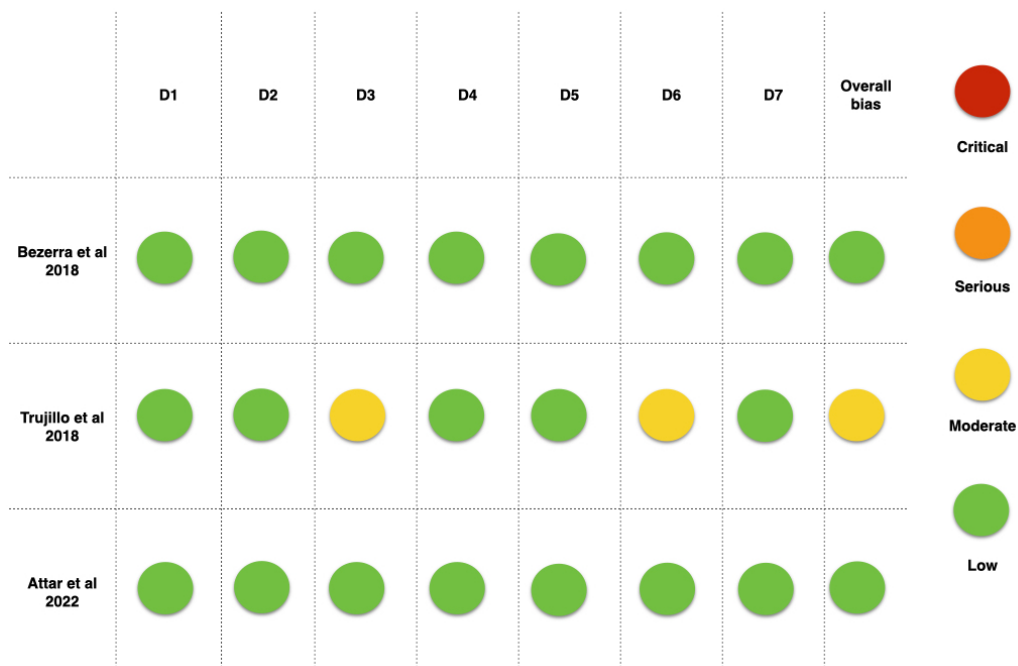


Tabela 2. GRADE (Perfil de evidência).

avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Indireção	Imprecisão	Outras considerações	Exerto de mento	outros tipos de enxerto	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Radiografia Intraoral (Avaliado com: %)												
5	Estudos observacionais	Sério ^a	Muito sério ^b	Não sério	Sério ^c	Nenhuma	33/185 (17.8%)	134/321 (41.7%)	OR 0.38 (0.13 a 1.10)	203 menos por 1000 (de 332 a menos para 23 a mais)	⊕○○○○ Muito baixa	CRÍTICA
Radiografia Intraoral e Panorâmica (Avaliado com: %)												
2	Estudos observacionais	Não sério	sério ^d	Não sério	Muito sério ^e	nenhuma	18/56 (32.1%)	37/75 (49.3%)	OR 0.60 (0.09 a 3.80)	125 menos por 1000 (de 413 menos para 294 mais)	⊕○○○○ Muito Baixa	CRÍTICA
Tomografia (Avaliada com: mm)												
2	Estudos observacionais	Não sério	Não sério	Não sério	Muito sério ^e	Nenhuma	21	17	-	DM 2.57 mm menos (7.5 menos para 2.36 mais)	⊕⊕○○○ Baixa	CRÍTICA

IC: Intervalo de Confiança; DM: Diferença média; OR: odds ratio

Explicações

- a. Limitações potenciais provavelmente diminuirão a confiança na estimativa do efeito.
- b. I-quadrado de 78% e intervalos de confiança não sobrepostos.
- c. O total de eventos não atingiu o tamanho ideal mínimo de informação (pelo menos 300 para resultados dicotômicos).
- d. Estudos com uma estimativa de efeito oposta.
- e. O total de eventos não atingiu o tamanho de informação ideal mínimo (pelo menos 300 para resultados dicotômicos) e um grande intervalo de confiança da estimativa combinada de efeito.

3.2 Pacientes e intervenções

Os estudos reunidos nessa revisão sistemática incluíram pacientes provenientes de 6 países e de 3 continentes diferentes. Foram incluídos estudos provenientes da Dinamarca^{49,56}, Países Baixos^{48,50,52,55}, Coreia do Sul⁵³, Brasil¹⁸, Estados Unidos⁵⁴ e Iran⁵¹.

Os estudos incluídos totalizaram uma amostra combinada de 692 pacientes. Considerando que 4 publicações (n=452 pacientes) não categorizaram a amostra de acordo com o sexo^{48,50,52,56}, ao final, foram reportados um total de 98 mulheres e 142 homens. Em relação ao tipo de fenda alveolar, cinco estudos utilizaram na amostra apenas pacientes com fendas unilaterais^{48,49,51,55,56} e quatro estudos pacientes com fendas unilaterais e bilaterais^{18,50,53,54}. Um estudo não relatou qual o tipo de fenda operada⁵². Em relação ao follow-up, os estudos apresentaram valores bastante heterogêneos com acompanhamentos que variaram entre 1 e 7 anos. Apenas um estudo não relatou o tempo de follow-up⁴⁸. Esses dados podem ser mais bem observados na Tabela 3.

3.3 Tipo de enxerto e Método de avaliação

Todos os estudos incluídos utilizaram enxerto proveniente da mandíbula (Tabela 3). Em 8 deles o mento autógeno foi usado de modo exclusivo^{48-54,56}, e em dois terapias combinadas com biomateriais ou allograft foram utilizadas^{18,55}. Oito estudos compararam o enxerto de mento com o enxerto do tipo endocondral (ilíaco ou costela)^{48-53,55,56}, e dois artigos científicos descreveram essa comparação com

biomateriais ou rhBMP-2^{18,54}. Os estudos incluídos avaliaram o sucesso das suas intervenções através de um dos seguintes parâmetros: sete estudos avaliaram a altura óssea formada através de exames radiográficos (radiografias intraorais ou panorâmicas)^{48,49,50,52,53,55,56}; três avaliaram o preenchimento da fenda com tomografia computadorizada^{18,51,54}. Esses dados podem ser mais bem observados na Tabela 3.

3.4 Complicações

Apenas cinco estudos relataram complicações relativas ao procedimento cirúrgico realizado^{48,49,53,55,56}. Na mandíbula, as complicações citadas foram: deiscência de sutura, infecções, dano a raiz do canino permanente e sequestros ósseos. No grupo endocondral foi citado como complicação apenas deiscência de sutura no leito receptor⁵³; e no grupo de outros tipos de enxerto, observou-se a saída do enxerto pelo nariz⁵⁵. Um estudo relatou que 23% dos pacientes apresentaram complicações, mas não especificou quais⁴⁸. Uma publicação relatou não ter havido nenhuma complicação. Os dados podem ser mais bem visualizados na Tabela 4.

Tabela 3- Tabela sistematizada com os dados dos estudos incluídos

Autor e Ano	País de estudo	Tipo do estudo	Amostra	Idade (A)	Gênero F/M	Tipo de fenda	Amostra Mandíbula/ Preenchimento ósseo (PO) OU Altura óssea (AO)	Amostra Endocondral/ Preenchimento ósseo (PO) OU Altura óssea (AO)	Biomaterial	Follow-up	Método de Avaliação
Koole et al, 1989	Países Baixos	Retro	50	14.2 (IL) 13.4 (Ma)	NR	NR	25 (AO) 52% não apresentaram reabsorção e o máximo foi de 37%	25 (AO) 44% apresentaram reabsorção óssea de 50 a 100%	NA	MA: 4 anos e 7 meses IL: 7 anos e 8 meses	Radiografia Intraoral
Sindet-Pedersen and Enemark 1990	Dinamarca	Retro	40	10.3 (IL) 9.1 (Ma)	NR	UCLP	20 (AO) 16: reabsorção 0-25% 4: reabsorção 25-50% 0: reabsorção 50-75% 0: reabsorção >75%	20 (AO) 15: reabsorção 0-25% 5: reabsorção 25-50% 0: reabsorção 50-75% 0: reabsorção >75%	NA	MA: 18 meses IL: 20 meses	Radiografia Intraoral
Borstlap et al, 1990	Países Baixos	Retro	61	9.5 (8.0-13.1)	NR	UCLP	22 (AO) 15: reabsorção 0-25% 7: reabsorção 25-50% 0: reabsorção 50-75% 0: reabsorção >75%	Costela- 39 (AO) 24: reabsorção 0-25% 8: reabsorção 25-50% 3: reabsorção 50-75% 4: reabsorção >75%	NA	NR	Radiografia Intraoral
Freihofer et al 1993	Países Baixos	Retro	296	9.1 (8.5-11.9)	NR	165 UCLP 136 BCLP	59 (AO) 54: reabsorção < 50% 5: reabsorção > 50%	123 ilíaco (AO) 56: reabsorção < 50% 67: reabsorção > 50% 114 costela e outros (AO) 78 :reabsorção < 50% 36: reabsorção > 50%	NA	Mínimo de 1 ano	Radiografia Intraoral
Enemark et al 2001	Dinamarca	Retro	101	9.11 (IL) 9.10 (Ma)	29/74	UCLP	44 (AO) 37: reabsorção 0-25% 7: reabsorção 25-50% 0: reabsorção 50-75% 0: reabsorção >75%	57 (AO) 35: reabsorção 0-25% 19: reabsorção 25-50% 3: reabsorção 50-75% 0: reabsorção >75%	NA	Mínimo de 4 anos	Radiografia Intraoral e panorâmica
Weijjs et al 2010	Países Baixos	Retro	47	10.2 (OEO) 10.4 (Ma)	19/21	UCLP	29 (AO) 64% com reabsorção de 1% após 1 anos	NA	18 (AO) 66% com reabsorção de 3% após 1 ano*	Mínimo 1 ano	Radiografia Intraoral
Park and Lee 2016	Coreia do Sul	Retro	30	11.27 (2.64)	18/12	27 UCLP 3 BCLP	12 (AO) Escala de Bergland 9 (75%) = grupo 1 2 (16,6%) = grupo 2 1 (8,4%) = grupo 3 0 (0%) = grupo 4	18 (AO) Escala de Bergland 14 (77,8%) = grupo 1 1 (5,5%) = grupo 2 1 (5,5%) = grupo 3 2 (11,2%) = grupo 4	NA	1 ano	Radiografia Intraoral e Panorâmica

Bezerra et al 2018	Brasil	Prosp	20	14.5 (7.44) (OEO) 15.6 (3.64) (Ma)	10/10	9 UCLP 1 BCLP	10 (PO) 41% (35%)	NA	10 (PO) 64% (30%)	1 ano	Tomografia Computadorizada
Trujillo et al 2018	Estados Unidos	Retro	25	10.7 (I) 10.6 (Ma) 10.3 (BMP)	10/15	16 UCLP 9 BCLP	9 (PO) 80.56% (7.4%)	7 (PO) 85.47% (6.6%)	9 (PO) 81.22% (5.8%)	IL: 16 me(9.4) MA: 13.3 me (6.6) BMP: 22.4 me (14.9)	Tomografia Computadorizada
Attar et al 2022	Irã	ECR	22	10.2 (1.6) 9.9 (1.9)	12/10	22 UCLP	12 (PO)** 76,9% (12.2)	10(PO) 77% (2.5)	NA	1 ano	Tomografia Computadorizada

Legenda: F=Feminino; M= Masculino; BMP= Bone morphogenetic protein; ECR= Ensaio clínico randomizado; Me= Meses; nc= Não classificado; PO= Preenchimento ósseo; AO= Altura Óssea; MA= Mandíbula; IL= Ilíaco; Prosp= Prospectivo; Retro= Retrospectivo; NR= Não Reportado; UCLP= Unilateral Cleft Lip and Palate; BCLP= Bilateral Cleft Lip and Palate; NA= Não aplicável; OEO= Outros enxertos ósseos.

Tabela 4- Complicações relacionadas com a reconstrução alveolar em pacientes fissurados com diferentes tipos de enxertos ósseos

Autor e Ano	Mandíbula	Endocondral	Outros Enxertos Ósseos
Koole et al, 1989	NR	NR	Não aplicável
Sindet-Pedersen and Enemark 1990	1 paciente apresentou deiscência na mandíbula que se resolveu espontaneamente em 1 mês.	Nenhuma complicação	Não aplicável
Borstlap et al, 1990	Nenhuma complicação	Não aplicável	23% Não relata quais foram as complicações
Freihofer et al 1993	Não relatou	Não relatou	Não relatou
Enemark et al 2001	4 infecções no mento 1 dano a raiz do canino permanente	Não relatou	Não aplicável
Weijs et al 2010	1 pequena deiscência 2 pequenos sequestros ósseos	Não relatou	3 pacientes apresentaram saída de enxerto pelo nariz
Park and Lee 2016	1 paciente apresentou deiscência da área receptora	2 pacientes apresentaram deiscência da área receptora	Não aplicável
Bezerra et al 2018	Não relatou		Não relatou
Trujillo et al 2018	Não relatou	Não relatou	Não relatou
Attar et al 2022	Nenhuma complicação	Nenhuma complicação	Não aplicável

3.5 Meta-análise

A meta-análise de perda óssea incluiu seis estudos, com 214 pacientes no grupo mandíbula e 386 pacientes no grupo de osso endocondral, demonstrando que o uso de osso oriundo de mandíbula reduziu em 0.42 [IC95% = 0.18, 0.95] vezes a prevalência de reabsorção óssea ($p=0.040$). Não houve diferença significativa entre as avaliações por radiografia intraoral ou intraoral/panorâmica ($p=0.690$) e a heterogeneidade entre os trabalhos foi moderada ($p=0.0002$, $I^2 = 70\%$). Na análise leave-one-out a remoção dos dados de Freihofer et al, 1993⁵⁰ ($p=0.200$) e Enemark et al 2001⁴⁹ ($p=0.130$) reduziu significativamente a diferença a favor do osso mandibular e a remoção dos dados de Freihofer et al, 1993⁵⁰ ($p=0.330$) reduziu significativamente a heterogeneidade entre os estudos. Os testes de Egger ($p=0.181$) e Begg ($p=0.098$) não demonstraram risco de viés de publicação significativo. (Figuras 3 e 4)

Figura 3: Gráfico em floresta comparando a altura óssea formada na área da fenda entre os estudos incluídos.

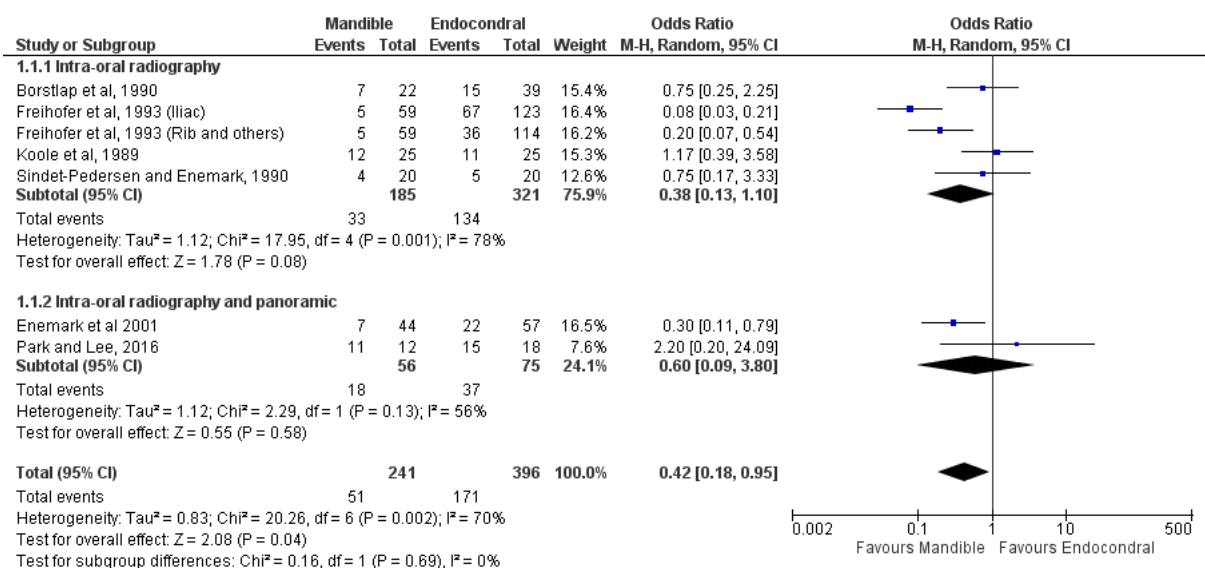
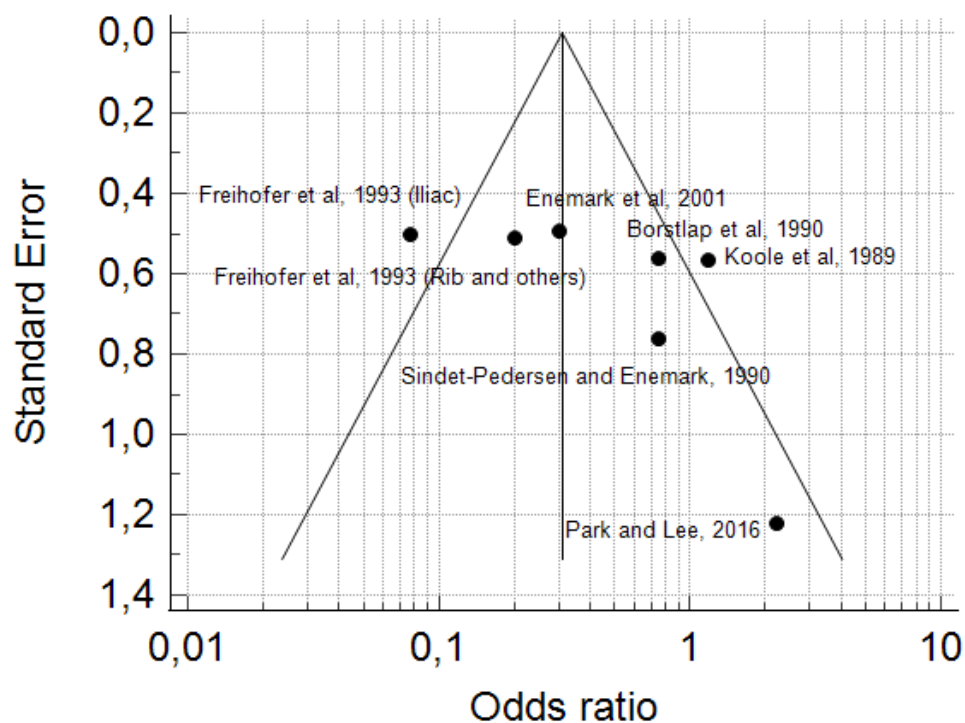


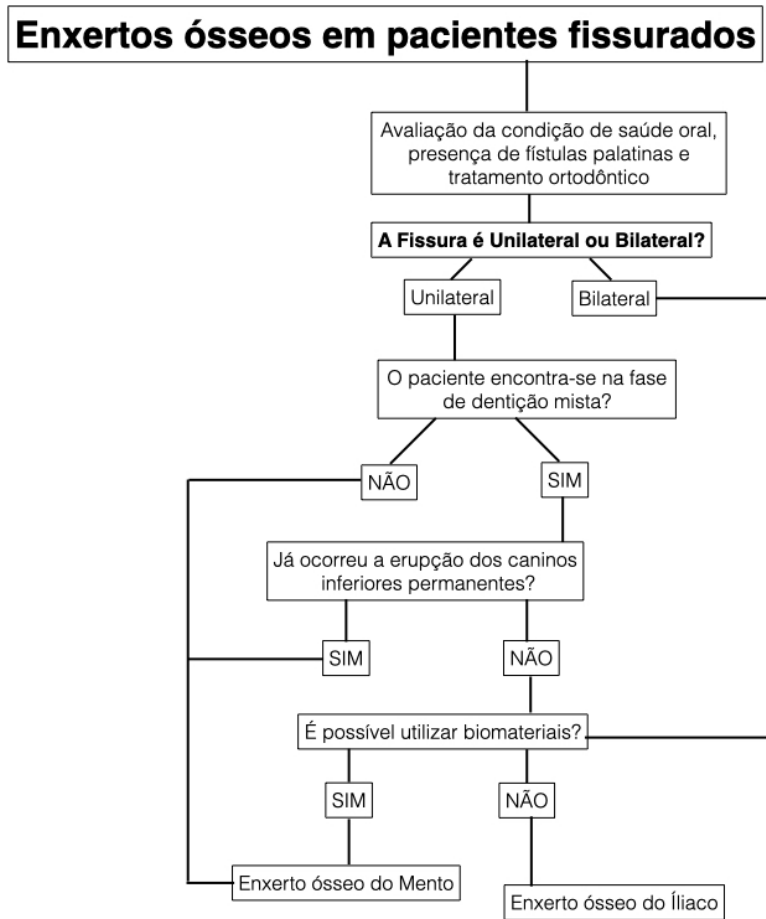
Figura 4: Gráfico em funil avaliando a homogeneidade estudos incluídos.



3.6 Árvore de decisão

Baseado nos resultados apresentados nessa revisão sistemática, foi elaborado um algoritmo de tratamento para a escolha do melhor método de tratamento, e escolha adequada do enxerto ósseo autógeno, para o paciente com fissura alveolar. Esse algoritmo leva em consideração aspectos como o tipo da fenda, a fase da dentição, a erupção dos caninos inferiores permanentes e a possibilidade de associar o enxerto autógeno com biomateriais. Os detalhes desse algoritmo e da árvore de decisão podem ser visualizados na Figura 5.

Figura 5: Algoritmo de tratamento para escolha do enxerto ósseo a ser utilizado em cada tipo de fissura labiopalatina.



4 DISCUSSÃO

A cirurgia reconstrutiva com enxerto ósseo é indispensável para o tratamento de pacientes com fissura labiopalatina com envolvimento alveolar¹³. Nessa revisão sistemática, constatou-se que o enxerto ósseo autógeno proveniente do mento foi efetivo nessa reconstrução, mostrando-se como opção viável, com baixa morbidade, poucas complicações e alta taxa de sucesso.

A utilização do enxerto autógeno da crista ilíaca já é bem documentada na literatura, e vem sendo utilizada com sucesso desde o estudo de Boyne & Sands 1972¹⁴. O osso ilíaco apresenta grande quantidade de osso medular disponível para a reconstrução alveolar, sendo indicado para todos os tipos de fendas, entretanto algumas complicações vêm sendo relacionadas com esse procedimento, como reabsorção imprevisível, problemas de locomoção, cicatriz visível, seroma entre outros¹⁵⁻¹⁷.

Nos últimos 10 anos é possível notar um aumento significativo no número de estudos com biomateriais e materiais de engenharia tecidual para a reconstrução da fenda alveolar, com destaque para o rhBMP-2. Essa proteína vindo sendo associada a níveis de sucesso semelhantes ao osso autógeno por diversos autores, entretanto, vale salientar, que o uso dessa substância para reconstrução alveolar em pacientes fissurados é Off-Label e que não se sabe ao certo ainda seus efeitos a longo prazo especialmente na população pediátrica, e seu uso deve ser visto com cautela^{7,19,20}

Deve ser destacado que a utilização do osso autógeno ainda é considerada o padrão ouro nessa terapia⁵⁷. Diversas áreas doadoras podem ser utilizadas para essa finalidade, com graus variados de sucesso. Wu et al 2018²⁰, realizaram uma revisão sistemática comparando a efetividade de diversos tipos de enxertos ósseos para pacientes fissurados. Observou-se que os enxertos ósseos da calvaria e costela,

embora sejam opções para essa terapia, apresentaram efetividade inferior quando comparado ao ilíaco, entretanto o mento mostrou-se mais efetivo que o ilíaco, fato esse observado também por essa meta-análise.

A utilização do enxerto ósseo do mento não é novidade para esse tipo de reconstrução, sendo utilizado para essa finalidade há mais de 30 anos^{48,49,50,52,56}. Há diversas investigações sobre o porque dessa área doadora ser mais eficiente que o enxerto endocondral na região da maxila fissurada, não existindo porem um consenso sobre isso. Alguns autores buscam explicar essa relação através da origem embrionária da mandíbula, que por ser a mesma da maxila, facilita a adaptação óssea e o processo de formação óssea, entretanto esse fato ainda não parece esclarecer por completo o processo de osteogênese nessa região, devendo essa questão ser investigada e solucionada por estudos futuros²³.

Embora o mento como área doadora apresente diversas vantagens em sua utilização, observa-se ainda uma pequena quantidade de artigos científicos quando comparado ao ilíaco. Certamente a quantidade mais limitada de osso na região, é o principal fator limitador para a utilização dessa região como área doadora, o que desestimula o seu uso para a reconstrução alveolar. De fato, durante esse estudo observou-se que o mento pode ser utilizado de maneira bem-sucedida em casos unilaterais, entretanto em casos bilaterais seu uso deve ser limitado, ou associado a biomateriais, já que a área a ser reconstruída é maior que a área doadora, mostrando-se insuficiente para essa finalidade^{21,22,29}.

Além da boa formação óssea, o mento também apresenta outras vantagens em relação ao ilíaco como: Ausência de cicatriz aparente, facilidade de remoção, tempo operatório reduzido, baixa morbidade e rápida recuperação pós operatória, além de baixos índices de complicações^{30,31,53,54}. Como desvantagens a quantidade já

discutida acima é um fator limitador, bem como alterações estéticas contorno do mento, especialmente em pacientes maiores de 12 anos, e danos a raízes dentárias^{33,38}. A idade do paciente também pode ser um fator importante nessa tomada de decisão bem como a erupção dos caninos permanentes inferiores. Pacientes com presença de caninos inferiores ainda em fase de erupção, com as coroas ainda inclusas na região mental, não devem realizar o enxerto do mento a fim de evitar danos aos germes dentários permanentes que podem ser irreversíveis^{21,22}.

É importante observar que embora essa meta-análise tenha sido favorável ao uso do enxerto do mento em cirurgia reconstrutiva de pacientes fissurados, algumas limitações importantes desse estudo precisam ser destacadas. As principais limitações desse estudo encontram-se no fato de a maioria dos estudos incluídos serem observacionais com poucos ECRs sobre o tema. Além disso o risco de viés para a maioria dos estudos foi crítico ou severo. Outra situação importante é que a maioria dos estudos realizou a análise com radiografias e que apenas poucos destes utilizaram tomografia computadorizada para determinar o volume ósseo preenchido na área da fenda. Outras limitações importantes que devem ser mencionadas é o tamanho da amostra e também a ausência da descrição de gênero em alguns estudos, o que dificulta e até inviabiliza a análise estatística, e uma possível meta-análise de subgrupos.

Sugerimos que estudos futuros avaliando o uso de enxertos em pacientes fissurados devam seguir uma metodologia que explore maiores detalhes relacionados aos exames de imagem utilizados (ex., equipamento, parâmetros técnicos de aquisição e formas de minimizar a magnificação das imagens) pois tais fatores exercem influência direta nos resultados. Na presente revisão sistemática, tal lacuna foi observada em vários estudos, o que pode representar potencial risco de viés de

aferição. *Park and Lee 2016*⁵³, seguiu um desenho metodológico no qual foram descritos aspectos imaginológicos relevantes, tais como o software para realização das medições, além de clara descrição sobre qual referencial foi utilizado para padronizar as medidas obtidas. *Weijjs et al 2010*⁵⁵, também reportou a maneira utilizada para prover a calibração das medidas, o que é necessário em virtude de provável magnificação das imagens e inclinação dessas quando sobrepostas para fins de comparação com outras imagens pós-operatórias. Outros estudos incluídos^{49,52,56} descreveram que a quantificação do grau de reabsorção do enxerto ósseo foi realizada através dos terços das raízes dos dentes adjacentes, mas sem relatar o método para minimizar a inerente distorção das imagens. Ademais, nenhum dos estudos avaliados reportou aspectos relacionados a quem realizou as medidas, tais como calibração prévia e valores de concordância intraexaminador, o que pode repercutir na validade interna das investigações.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseada em uma certeza de evidência limitada, a utilização do enxerto ósseo autógeno do mento mostrou-se efetiva para a reconstrução alveolar em pacientes fissurados. Aspectos como o tamanho da fenda e idade do paciente devem ser levados em consideração na tomada de decisão sobre a utilização dessa área doadora. Novos estudos padronizados, controlados e com baixo risco de viés devem ser realizados a fim de se determinar com segurança e previsibilidade a eficácia do enxerto do mento em cirurgia reconstrutiva de pacientes fissurados.

Referências

- 1- Gundlach KK, Maus C. Epidemiological Studies on the frequency of clefts in Europe and world-wide. *J Craniomaxillofac Surg* 2006;34: 1-2.
- 2- Hlongwa P, Levin J, Rispel LC. Epidemiology and clinical profile of individuals with cleft lip and palate utilising specialised academic treatment centers in South Africa. *PLoS One* 2009; 14: e0215931. Doi: 10.1371/journal.pone.0215931.
- 3- Mbuyi-Musanzayi S, et al. Non-syndromic cleft lip and/or cleft palate: Epidemiology and risk factors in Lubumbashe (DR Congo), a case control study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46:1051-1058. doi: 10.1016/j.jcms.2018.05.006.
- 4- Ribeiro TR, Sabóia VPA, Fonteles CSR. Fissuras Labiopalatais: Abordagem Multiprofissional. *Brasília Med*. 2011;48(3): 290-295.
- 5- Vaccari-Mazzetti MP, Kobata CT, Brock RS. Diagnóstico Ultrassonográfico pré-natal da fissura Lábio-Palatal. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2009; 38(Supp 01):130-132.
- 6- Seifeldin AS. Is alveolar cleft reconstruction still controversial?(review of literature). *Saudi Dent J*. 2016;28:3-11.
- 7- Uribe F, Alister JP, Zaror C et al. Alveolar cleft reconstruction using morphogenetic protein (rhBMP-2): A systematic review and meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J*. 2020; 57: 589-598.
- 8- Spina V. A proposed modification for the classification of cleft lip and cleft palate. *Cleft Palate J*. 1973; 10:251-2.
- 9- Silva-Filho OG, Ferrari-Júnior FM, Rocha DL, Freitas JAS. Classificação das fissuras lábio-palatais: breve histórico, considerações clínicas e sugestão de modificação. *Ver Bras Cir*.1992;82(2):59-65.
- 10-Guo J et al. Secondary bone grafting for alveolar cleft in children with cleft lip and palate. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6. CD008050.
- 11-Sales PHH, Oliveira-Neto OB, Torres TS et al. Effectiveness of dental implants placed in bone graft area of cleft patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 48: 1109-1114.
- 12-Vellone V, Cirignaco G, Cavarretta B, Cascone P. Canine eruption after secondary alveolar bone graft in unilateral cleft lip and palate patients. *J Craniofac Surg*. 2017;28: 1206-1210. Doi:10.1097/SCS.0000000000003659.

- 13-Mahajan R, Ghildiyal H, Khasgiwala A, Muthukrishan G, Kahlon S. Evaluation os secondary and late secondary alveolar bone grafting on 66 unilateral cleft lip and palate patients. *Plast Surg (Oakv)*. 2017; 25:194-199. Doi: 10.1177/2292550317728035.
- 14-Boyne PJ, Sands NR. Secondary bone grafting of residual alveolar and palatal clefts. *J Oral Surg*.1972;30:87-92.
- 15-Wheeler J, Sanders M, Loo S et al. Iliac crest donor site for children with cleft lip and palate undergoing alveolar bone grafting: A long-term assessment. *J Craniofac Surg*. 2016;27:598-601.
- 16-Brudnicki A, Rachwalski M, Wiepszowski L, Sawicka E. Secondary alveolar bone grafting in cleft lip and palate: A comparative analysis of donor site morbidity in different age groups. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019;47:165-169. Doi: 10.1016/j.jcms.2018.11.006.
- 17-Amin K, Khor WS, Rosich-Medina A, Beale V. Alveolar bone grafting: Donor site review of 100 consecutive cases in cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2017; 54:137-141. Doi: 10.1597/15-180.
- 18-Bezerra BT, Pinho JNA, Figueiredo FED, Brandão JRMCB, Ayres LCG, Silva LCF. Autogenous bone graft versus bovine bone graft in association with platelet-rich plasma for the reconstruction of alveolar clefts. A pilot study. *Cleft Palate Craniofac J*. 2019; 56: 134-40.doi: 10.1177/1055665618770194.
- 19-Sales PHH, Oliveira-Neto OB, Lima FJC, Carvalho AAT, Leão JC. Effectiveness of rhBMP-2 versus iliac autogenous bone graft in reconstructive surgery of cleft patients: an umbrella review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2022;60:723- 30. Doi: 10.1016.j.bjoms.2021.12.001.
- 20-Wu C, Pan W, Feng C et al. Grafting materials for alveolar cleft reconstruction: A systematic review and best-evidence synthesis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47:345-356.
- 21-Rahpeyma A, Khajehahmadi S. Chin bone graft for maxillary alveolar cleft: indications and limitations. *J Craniofac Surg*. 2014; 25: 1650-2. Doi: 10.1097/SCS.0000000000001132.
- 22-Kilinc A, Saruhan N, Ertas U, Korkmaz IH, Kaymaz I. An analysis of mandibular symphyseal graft sufficiency for alveolar cleft bone grafting. *J Craniofac Surg*. 2017;28:147-150. Doi: 10.1097/SCS.0000000000003274.

- 23-Koole R. Ectomesenchymal mandibular symphysis bone graft: an improvement in alveolar cleft grafting? *Cleft Palate Craniofac J.* 1994;31:217-23. Doi:10.1597/1545-1569_1994_031_0217_emsbga_2.3.co_2.
- 24-Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 29:372:n160,2021.
- 25-Haddaway NR, Collins AM, Coughlin D, Kirk S. The role of google scholar in evidence reviews and its applicability to grey literature searching. *Plos One.*2015;10:e:0138237.
- 26-Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4
- 27-de Sousa MR, Ribeiro ALP. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(3)
- 28-Sindet-Pedersen S, Enemark H. Mandibular bone grafts for reconstruction of alveolar clefts. *J Oral Maxillofac Surg.* 1988;46:533-537.
- 29-Bäher W and Coulon JP. Limits of the mandibular Symphysis as a donor site for bone grafts in early secondary cleft osteoplasty. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1996;25:389-393.
- 30-Andersen K, Norholt SE, Knudsen J, Küseler A, Jensen J. Donor site morbidity after reconstruction of alveolar bone defects with mandibular symphyseal bone grafts in cleft patients –111 consecutive patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 43:428-432.
- 31-Booji A, Raghoobar GM, Jansma J, Kalk WWI, Vissink A. Morbidity of chin bone transplants used for reconstructing alveolar defects in cleft patients. *Cleft Palate Craniofac J.* 2005;42(5): 533-8.
- 32-De Ruiter A, Bilt AV, Meijer G, Koole R. Orthodontic treatment results following grafting autologous mandibular bone to the alveolar cleft in patients with a complete unilateral cleft. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010;47(1):35-42.
- 33-Dik EA, De Ruiter AP, Bilt AV, Koole R. Effect on the contour of bone and soft tissue one year after harvesting chin bone for alveolar cleft repair. *Int J Oral maxillofac Surg.* 2010;39:962-967.

- 34-Hoppenreijts TJM, Nijdam ES, Freihofer HPM. The chin as a donor site in early secondary osteoplasty: a retrospective clinical and radiological evaluation. *J Craniomaxillofac Surg.* 1992;20:119-124.
- 35-Morselli PG, Giuliani R, Pinto V, Oranges CM, Negosanti L, Tavaniello B et al. Treatment of alveolar cleft performing a pyramidal pocket and an autologous bone grafting. *J Craniofac Surg.* 2009;20(5):1566-1570.
- 36-Nwoku AL, Al Atel A, Al Shlash S, Oluyadi BA, Ismail S. Retrospective analysis of secondary alveolar cleft grafts using iliac or chin bone. *J Craniofac Surg.* 2005;16(5): 864-8.
- 37-Theologie-Lygidakis N, Chatzidimitriou K, Tzerbos F, Kolomvos N, Iatrou I. Development of surgical techniques of secondary osteoplasty in cleft patients following 12 years experience. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42(6):839-45.
- 38-Van Bilsen MWT, Schreurs R, Meulstee JW, Kuijpers MAR, Meijer GJ, Bortslap WA et al. Evaluation of the anterior mandibular donor site one year after secondary reconstruction of an alveolar cleft: 3-dimensional analysis using cone-beam computed tomography. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(8): 719-24.
- 39-Blatter J, May L, Roessingh AB, Medinger L, Broome M. The mandibular ramus: An alternative donor site for secondary alveolar bone grafting in cleft of the alveolus. *J Craniofac Surg.* 2019; 30(8): 2590-2592.
- 40-Elbokle N, ElSholkamy MA. Volumetric assessment of mandibular symphyseal bone graft for secondary reconstruction of unilateral alveolar clefts. *Egypt Dent J.* 2018;64:2081-2088.
- 41-Linderup BW, Cattaneo PM, Jensen J, Küseler A. Mandibular symphyseal bone graft for reconstruction of alveolar cleft defects: Volumetric assessment with cone beam computed tomography 1-year postsurgery. *Cleft Palate Craniofac J.* 2016; 53(1):64-72.
- 42-Mikoya T, Inoue N, Matsuzawa Y, Totsuka Y, Kajii TS, Hirosawa T. Monocortical mandibular bone grafting for reconstruction of alveolar cleft. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010; 47(5): 454-68.
- 43-Ivanov AL, Reshetnyak EI, Starikova NV, Nadtochiy AG. Osteoplasty of the maxilla in patients with unilateral cleft lip and palate by a mandibular bone graft with the use of 3D computer modeling. *Almanac of clinical medicine.* 2017;45(6):502-510.

- 44-Shirzadeh A, Rahpeyma A, Khajehahmadi S. A prospective study of chin bone graft harvesting for unilateral maxillary alveolar cleft during mixed dentition. *J Oral maxillofac Surg.* 2018;76(1): 180-188.
- 45-Vandepute T, Bigorre M, Tramini P, Captier G. Comparison between combined cortical and cancellous bone graft and cancellous bone graft in alveolar cleft: Retrospective study of complications during the first six months post-surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020; 48(1):38-42.
- 46-De Ruiter A, Dik E, Van Es R, Van Der Bilt A, Janssen N, Meijer G et al. Micro-structured calcium phosphate ceramic for donor site repair after harvesting chin bone for grafting alveolar clefts in children. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020; 42(5):460-468.
- 47-Strujak G, Marliere DAA, Medeiros YL, Carlini JL, de Lima AAS. Radiographic assessment of diferente autogenous bone grafts in the alveolar cleft: a retrospective longitudinal study. Preprint from Research Square, 13, Apr 2022. Doi: 10.21203/rs.3.rs-1541451/v1.
- 48-Borstlap WA, Heidbuchel KLWM, Freihofer HPM, Kuijpers-Jagtman AM. Early secondary bone grafting of alveolar cleft defects. A comparison between chin and rib grafts. *J Craniomaxillofac Surg.* 1990;18:201-205.
- 49-Enemark H, Jensen J, Bosch C. Mandibular bone graft material for reconstruction of alveolar cleft defects: long-term results. *Cleft Palate Craniofac J.* 2001; 38(2): 155-163.
- 50-Freihofer HPM, Borstlap WA, Kuijpers-Jagtman AM, Voorsmit RACA. Timing and transplants materials for closure of alveolar clefts. *J Craniomaxillofac Surg.* 1993;21:143-148.
- 51-Attar BM, Soltani P, Davari D, Mehdizadeh M. Cone-beam computed tomographic comparisson of chin symphysis bone particles and allograft versus iliac crest bone graft alone for reconstruction of alveolar bone defects in cleft patients. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2022;48(2): 85-93.
- 52-Koole R, Bosker H, van der Dussen N. Late secondary autogenous bone grafting in cleft patients comparing mandibular (ectomesenchymal) and iliac crest (mesenchymal) grafts. *J Craniomaxillofac Surg.* 1989;17 Suppl 1:28-30.
- 53-Park YW and Lee JH. Use of mandibular chin bone for alveolar bone grafting in cleft patients. *Maxillofac plast Reconstr Surg.* 2016;38(1):45.

- 54-Trujillo RL, Kadioglu O, Currier GF, Smith KS, Yetkiner. Volumetric cleft changes in treatment with bone morphogenetic protein/B-Tricalcium phosphate versus grafts from the iliac crest or symphysis. J Oral Maxillofac Surg. 2018;76(9):1991-1997.
- 55-Weijs WLJ, Siebers TJH, Kuijpers-JagtmanAM, Bergé SJ, Meijer GJ, Borstlap WA. Early secondary closure of alveolar clefts whit mandibular symphyseal bone grafts and B-tri calcium phosphate (B-TCP). Int J Oral maxillofac Surg. 2010;39:424-429.
- 56-Sindet-Pedersen S, Enemark H. Reconstruction of alveolar clefts with mandibular or iliac crest bone grafts. A comparative study. J Oral Maxillofac Surg. 1990;48:554-558.
- 57- Sakkas A, Wilde F, Heufelder M, Winter K, Schramm. Autogenous bone grafts in oral implantology- is it still a “gold standard”? A consecutive review of 279 patients with 456 clinical procedures. Int J Implant Dent. 2017;3(1): 23.

Apêndice A - Artigos Publicados/ Submetidos durante a Pós Graduação em Odontologia UFPE (Mestrado e Doutorado 2019-2023)

	Título	Autores	Situação	Revista publicada/ enviada	Qualis/ CAPES Quadriênio 2017-2020 (Odontologia)
1	Efetividade do enxerto autógeno de mento em cirurgia reconstrutiva de pacientes fissurados. Uma revisão sistemática com meta análise. (TESE PEDRO)	PEDRO SALES, EDSON CETIRA, PAULO GOBERLÂNIO, FÁBIO COSTA, JAIR CARNEIRO LEÃO	Submetido	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	A3
2	Do lower third molars increase the risk of complications during mandibular sagittal split osteotomy? Systematic review and meta-analysis	CETIRA FILHO, E. L. ; SALES, P.H.H. ; REBELO, H. L. ; MAFFIA, F. ; VELLONE, V. ; CASCONI, P. ; LEAO, J. C. ; COSTA, F. W. G	Publicado	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	A1
3	Is Down syndrome a risk factor or contraindication for dental implants? A systematic review	SALES, P.H.H. ; BARROS, A. W. P. ; LIMA, F. J. C. ; CARVALHO, A. A. T. ; LEAO, J. C	Publicado	Journal of Prosthetic Dentistry	A1
4	Effect of maxillary advancement on speech and velopharyngeal function of patients with cleft palate: Systematic Review and Meta-Analysis	SALES, P. H. H. ; COSTA, F. W. G. ; CETIRA FILHO, E. L. ; SILVA, P. G. B. ; ALBUQUERQUE, A. F. M. ; LEAO, J. C	Publicado	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	A1
5	Piezoelectric Surgery is Effective in reducing pain, swelling and trismus after removal of impacted lower third molars: A meta-analysis.	DANIELA NOGUEIRA, JAIR CARNEIRO LEÃO, PEDRO SALES , PAULO GOBERLÂNIO, ANA CLAUDIA GOMES	Publicado	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	A3
6	Is low-level laser therapy effective in the treatment of herpes labialis? Systematic review and meta-analysis	PEDRO SALES , ANA WALESKA, ALESSANDRA ALBUQUERQUE, ANA CLAUDIA GOMES, JAIR CARNEIRO LEÃO	Publicado	Lasers in Medical Science	A2
7	Is the Er: YAG Laser Effective in Reducing Pain, Edema, and Trismus After Removal of Impacted Mandibular Third Molars? A Meta-Analysis	SALES, PEDRO HENRIQUE DA HORA ; BARROS, ANA WALESKA PESSOA ; SILVA, PAULO GOBERLÂNIO DE BARROS ; VESCOVI, PAOLO ;	Publicado	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	A3

		LEÃO, JAIR CARNEIRO			
8	Is Sjogren's syndrome a risk factor/contraindication for dental implants? An umbrella review.	BARROS, A. W. P. ; SALES, P.H.H. ; CARVALHO, A. A. T. ; PATEL, P. ; PORTER, S. ; LEÃO, JAIR CARNEIRO	Publicado	Special Care in Dentistry	B2
9	Effectiveness of rhBMP-2 versus iliac autogenous bone graft in reconstructive surgery of cleft patients. An umbrella review	SALES, P.H.H. ; OLIVEIRA NETO, O. B. ; CARVALHO, A. A. T. ; LIMA, F. J. C. ; LEAO, J. C	Publicado	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	A4
10	Quality assessment of systematic reviews regarding the effectiveness of zygomatic implants: an overview of systematic reviews	DA HORA SALES, PEDRO H. ; GOMES, M. V. S. W. ; OLIVEIRA NETO, O. B. ; LIMA, F. J. C. ; LEAO, J. C.	Publicado	Medicina Oral, Patologia Oral y Cirurgia Bucal	A3
11	Why perform overviews and umbrella reviews in oral and maxillofacial surgery?	SALES, P. H. H. ; LEAO, J. C	Publicado	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	A4
12	Is it necessary to use bone grafts to prevent defects at the lower border of the mandible after mandibular advancement? A systematic review	PEDRO SALES, FRANCESCO MAFFIÀ, VALENTINO VELLONE, VALERIO RAMIERI, JAIR CARNEIRO LEÃO	Publicado	Oral and Maxillofacial Surgery	B1
13	Do zirconia dental implants present better clinical results than titanium dental implants? A systematic review and meta-analysis	PEDRO SALES, ANA WALESKA, OLAVO BARBOSA, FERNANDO CAMELLO, ALESSANDRA CARVALHO, JAIR CARNEIRO LEÃO	Publicado	Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery	B2
14	Effectiveness of dental implants in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: An Umbrella review	Sales PHH, Machado AZ, Barros AWP, Arreguy IMS, Carvalho AAT, Leão JC.	Publicado	Special Care in Dentistry	B2
15	Palatoplastia primária pela técnica de Bardach	SALES, P.H.H. ; CETIRA FILHO, E. L. ; COSTA, F. W. G. ; CUNHA FILHO, J. F. ; LEAO, J. C	Publicado	Journal of the Bazilian College of Oral and Maxillofacial Surgery	C