



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Carolina Mendonça de Almeida Malzoni

Utilização do enxerto em bloco cerâmico 3D em comparação ao enxerto em bloco autógeno para aumento ósseo horizontal em região anterior de maxila: estudo clínico randomizado de boca-dividida

Araraquara

2024



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Carolina Mendonça de Almeida Malzoni

Utilização do enxerto em bloco cerâmico 3D em comparação ao enxerto em bloco autógeno para aumento ósseo horizontal em região anterior de maxila: estudo clínico randomizado de boca-dividida

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutora em Odontologia, na Área de Periodontia

Orientador: Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior

Araraquara

2024

M262u	Malzoni, Carolina Mendonça de Almeida Utilização do enxerto em bloco cerâmico 3D em comparação ao enxerto em bloco autógeno para aumento ósseo horizontal em região anterior de maxila: estudo clínico randomizado de boca-dividida / Carolina Mendonça de Almeida Malzoni. -- Araraquara, 2024 69 f. : il., tabs., fotos Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara Orientador: Elcio Marcantonio Junior 1. Impressão tridimensional. 2. Implantes dentários. 3. Osseointegração. I. Título.
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Carolina Mendonça de Almeida Malzoni

Utilização do enxerto em bloco cerâmico 3D em comparação ao enxerto em bloco autógeno para aumento ósseo horizontal em região anterior de maxila: estudo clínico randomizado de boca-dividida

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutora em Odontologia

Presidente e orientador Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior

2º Examinador Prof. Dr. Eduardo Hochuli Vieira

3º Examinador Prof. Dr. Michel Reis Messoria

4º Examinador Prof. Dr. Cassio Edvard Sverzut

Araraquara, 19 de julho de 2024.

DADOS CURRICULARES

Carolina Mendonça de Almeida Malzoni

NASCIMENTO: 31/07/1992 – São Paulo – São Paulo

FILIAÇÃO: Vicente Malzoni Netto e Renata Mendonça de Almeida Malzoni

2011/ 2015: Graduação em Odontologia - Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – FORP/USP

2014/ 2014: Aperfeiçoamento em Cirurgia Buco-Maxilo-Facial - Associação Paulista de Cirurgiões-Dentistas da Região de Ribeirão Preto (APCD/RP)

2015/ 2015: Aperfeiçoamento em Implantodontia - Fundação Araraquarense de Ensino e Pesquisa em Odontologia (FAEPO)

2015/ 2015: Aperfeiçoamento em Periodontia com ênfase em regeneração e estética gengival - Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas da Região de Ribeirão Preto (APCD/RP)

2015/ 2015: Aperfeiçoamento em Cirurgia Bucal - Fundação Araraquarense de Ensino e Pesquisa em Odontologia (FAEPO)

2016/ 2018: Especialização em Implantodontia - Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr/UNESP

2017/ 2017: Aperfeiçoamento em Plástica periodontal e Periimplantar - Marcantonio Educação Continuada, MARCANTONIO EDUC.

2018/ 2020: Mestrado em Periodontia - Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr/UNESP.

2019/ 2019: Aperfeiçoamento em Agregados Plaquetários (PRF) e Venopunção - Marcantonio Educação Continuada, MARCANTONIO EDUC.

2020/ 2020: Extensão Universitária em Intermédio de Pesquisa Clínica - Faculdade de Educação em Ciências da Saúde Hospital Alemão Oswaldo Cruz/ HAOC.

2020/ 2020: Extensão universitária em Revisão Sistemática e Meta-análise. Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.

2020/ 2020: Doutorado em andamento em Periodontia - Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr/UNESP)

2022/ 2022: Extensão universitária em Capacitação no uso e manejo de animais de laboratório. Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Dedico este trabalho à Deus e à minha família, sem os quais nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

Ao Victor Gonçalves, por todo suporte para que a realização deste trabalho fosse possível, tanto emocionalmente quanto contribuindo arduamente com os planejamentos cirúrgicos, execução dos casos clínicos e manejo dos pacientes durante todo período de acompanhamento. A realização desta pesquisa não seria possível sem sua intensa contribuição, incentivo e alicerce. Muito obrigada.

Aos meus pais, Renata Mendonça de Almeida Malzoni e Vicente Malzoni Netto por não medirem esforços para minha formação acadêmica e felicidade, por terem me ensinado valores imprescindíveis e me apoiarem em todos os momentos.

Aos meus irmãos, Rodrigo Mendonça de Almeida Malzoni e Marina Mendonça de Almeida Malzoni por terem contribuído para que eu conseguisse concluir esta jornada. Em especial, à Marina, por ter colaborado diretamente com as análises estatísticas do trabalho e auxiliado intensamente para que o estudo fosse concluído.

À Maristela Gonçalves, Marcelo Gonçalves e Julia Gonçalves por me acolherem em Araraquara e oferecem todo suporte para que minha dedicação na pós-graduação fosse facilitada. Muito obrigada.

Ao meu orientador Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior, pela confiança em meu trabalho, pelas oportunidades oferecidas, pelo incentivo e auxílio para execução deste trabalho e também para minha jornada profissional. Ao senhor, minha eterna admiração e gratidão.

À toda família Marcantonio, por sempre me acolherem e incentivarem. Obrigada pela acolhida e inspiração. Vocês são muito importantes em minha vida.

À Profa. Dra. Roberta Okamoto, por todo auxílio na realização da análise imuno-histoquímica e prontidão em auxiliar na execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Jamil Awad Shibli pela intensa dedicação e colaboração na realização deste trabalho, mas principalmente, pelos ensinamentos, incentivo e confiança. Muito obrigada.

À Profa. Dra. Suzane Cristina Pigossi, por todo auxílio e ensinamentos durante a minha trajetória na pós-graduação.

Ao Julio Cesar Sánchez Puetate, pela amizade, ensinamentos e auxílio na realização deste estudo clínico, filmagens e fotografias. Sem a sua presença, esta jornada seria muito mais difícil.

À Profa. Dra. Andrea Gonçalves, pelo incentivo e todo auxílio com a documentação para relatórios da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Aos colegas de pós-graduação, pela amizade, convívio e conhecimento compartilhado.

Às funcionárias da disciplina de Periodontia e Pós-graduação: Suleima, Isabela e Amanda pelos ensinamentos, auxílios, amizade e atenção.

Aos pacientes que confiaram no nosso grupo de pesquisa e se comprometeram a participar e colaborar com a realização deste trabalho.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, na pessoa de seu Diretor Edson Alves de Campos e da Vice-Diretora Patrícia P. Nordi Sasso Garcia, pelas condições oferecidas para realização desta pesquisa.

Ao coordenador do curso de Pós-graduação em Odontologia, Prof. Dr. Paulo Sérgio Cerri e a todos os docentes do curso, pela excelente formação, dedicação, competência e empenho em suas atividades

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio à realização deste trabalho (141236/2020-5).

A FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2021/07443-1) pelo financiamento e auxílio pesquisa para realização deste trabalho.

À Plenum®, que disponibilizou todo material de enxerto, implantes e componentes protéticos para a realização desse trabalho.

“O mistério da vida me causa a mais forte emoção. É o sentimento que suscita a beleza e a verdade, cria a arte e a ciência. Se alguém não conhece esta sensação ou não pode mais experimentar espanto ou surpresa, já é um morto-vivo e seus olhos se cegaram.”

Albert Einstein*

* Einstein A. Como vejo o mundo. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1981.

Malzoni CMA. Utilização do enxerto em bloco cerâmico 3D em comparação ao enxerto em bloco autógeno para aumento ósseo horizontal em região anterior de maxila: estudo clínico randomizado de boca-dividida [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

RESUMO

Procedimentos de enxerto ósseo são imprescindíveis para permitir a reabilitação oral implanto-suportada de regiões com insuficiência óssea. Entre os enxertos utilizados, o de origem autógena se destaca por apresentar propriedades osteogênica, osteoindutora e osteocondutora. No entanto, também oferece desvantagens como maior tempo cirúrgico, maior morbidade pós-operatória e quantidade limitada de tecido disponível. Por esta razão substitutos ósseos vêm sendo utilizados. Com o avanço da tecnologia CAD/CAM (desenho assistido por computador/ manufatura assistida por computador), enxertos ósseos cerâmicos podem ser personalizados e impressos 3D. Esta tecnologia fornece precisão e agilidade ao procedimento cirúrgico e ainda elimina as desvantagens da utilização de enxerto autógeno. Contudo, a literatura ainda carece de estudos clínicos randomizados para avaliar o efeito destes enxertos impressos 3D na regeneração óssea. Desta forma, este estudo clínico randomizado de boca-dividida teve como objetivo comparar a estabilidade volumétrica do enxerto impresso 3D comparativamente ao enxerto autógeno quando utilizados para aumento horizontal de região anterior de maxila. Para isso, 19 pacientes foram incluídos e os defeitos ósseos foram aleatoriamente divididos em grupo teste (enxerto impresso 3D) e grupo controle (enxerto autógeno). O procedimento foi cronometrado em ambos grupos e o exame de tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) foi solicitado no pós-operatório imediato (após 1 semana) de todos participantes. Após 8 meses, os pacientes foram submetidos a nova TCFC. Além disso, biópsias das áreas enxertadas foram obtidas e os implantes foram instalados na região. A análise da frequência de ressonância (RFA) foi utilizada para avaliar a estabilidade primária e secundária dos implantes. As biópsias obtidas foram processadas para análises histológica e imuno-histoquímica por meio das proteínas osteocalcina, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fosfatase alcalina (ALP) e proteína morfogenética 2 (BMP-2). Após 8 meses, a análise tomográfica indicou cerca de 3x menor reabsorção volumétrica do enxerto impresso 3D ($4,12\% \pm 2,71$) em relação ao enxerto autógeno ($12,93\% \pm 2,2$). Além disso, a utilização do enxerto impresso reduziu o tempo operatório de adaptação e remoção dos enxertos ($9,40$ minutos $\pm 4,06$ no grupo teste e $34,65$ minutos $\pm 14,5$ no grupo controle) e não apresentou diferenças em relação à estabilidade primária e secundária dos implantes instalados entre os dois grupos. A análise histológica indicou segurança no uso do Plenum®Oss 3Dβfit, sem infiltrado inflamatório, neoformação óssea favorável e com estágio avançado de mineralização. A análise imuno-histoquímica indicou que o enxerto autógeno após 8 meses apresenta-se mais maduro e com maior imunomarcagem para VEGF. A BMP-2 foi pouco perceptível em ambos os grupos e a presença de ALP e OCN no grupo teste indica maior atividade osteoblástica quando o enxerto impresso 3D foi utilizado. O estudo clínico demonstrou, portanto, que o uso do enxerto impresso 3D é extremamente benéfico para o profissional e para o paciente, reduzindo a morbidade pós-operatória, facilitando a técnica e promovendo maior estabilidade volumétrica do enxerto após 8 meses de regeneração.

Palavras chave: Impressão tridimensional. Implantes dentários. Osseointegração.

Malzoni CMA. Use of 3D ceramic block graft compared to autogenous block graft for horizontal bone augmentation in the anterior region of maxilla: split-mouth randomized clinical trial [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

ABSTRACT

Bone graft procedures are essential to allow implant-supported oral rehabilitation of regions with bone insufficiency. Among the grafts used, that of autogenous origin stands out for presenting osteogenic, osteoinductive and osteoconductive properties. However, it also offers disadvantages such as longer surgical time, greater postoperative morbidity and limited amount of tissue available. For this reason, bone substitutes have been used. With the advancement of CAD/CAM (computer-aided design/computer-aided manufacturing) technology, ceramic bone grafts can be customized and 3D printed. This technology provides precision and agility to the surgical procedure and also eliminates the disadvantages of using an autogenous graft. However, the literature still lacks randomized clinical studies to evaluate the effect of these personalized grafts on bone regeneration. Therefore, this split-mouth randomized clinical trial aimed to compare the volumetric stability of the 3D printed graft compared to the autogenous graft when used for horizontal augmentation of the anterior region of the maxilla. For this, 20 patients were included and the bone defects were randomly divided into a test group (3D printed graft) and control group (autogenous graft). The grafting procedure was timed in both groups and the cone beam computed tomography (CBCT) examination was requested in the immediate postoperative period (after 1 week) and after 8 months. Furthermore, biopsies of the grafted areas were obtained and the implants were placed in the region. Resonance frequency analysis (RFA) was used to evaluate the primary and secondary implants stability. The biopsies obtained were processed for histological and immunohistochemical analysis using the proteins osteocalcin, vascular endothelial growth factor (VEGF), alkaline phosphatase (ALP) and bone morphogenetic protein 2 (BMP-2). After 8 months, tomographic analysis indicated approximately 3x less volumetric reabsorption of the 3D printed graft ($4,12\% \pm 2,71$), in relation to the autogenous graft ($12,93\% \pm 2,2$). Furthermore, the use of the printed graft reduced the time of adaptation and fixation of the block graft ($9,40 \text{ minutes} \pm 4,06$ in test group versus $34,65 \text{ minutes} \pm 14,5$ in control group) and showed no differences in relation to the primary and secondary stability of the implants placed between the two groups. Histological analysis indicated safety in the use of Plenum®Oss 3Dβfit, with no inflammatory infiltrate, favorable bone neoformation and an advanced stage of mineralization. Immunohistochemical analysis indicated that the autogenous graft after 8 months appears more mature and with greater immunostaining for VEGF. BMP-2 was barely noticeable in both groups and the presence of ALP and OCN in the test group indicates greater osteoblastic activity when the 3D printed graft was used. The clinical study therefore demonstrated that the use of the 3D printed graft is extremely beneficial for the professional and the patient, reducing postoperative morbidity, facilitating the technique and promoting greater volumetric stability of the graft after 8 months of healing.

Keywords: Printing, three-dimensional. Dental implants. Osseointegration.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 PROPOSIÇÃO.....	15
2.1 Objetivos Específicos.....	15
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
4 MATERIAL E MÉTODO	20
4.1 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	21
4.2 Cálculo Amostral	21
4.3 Procedimento Cirúrgico de Enxerto Ósseo	22
4.4 Coleta de Eventos Adversos	23
4.5 Procedimento Cirúrgico para Instalação dos Implantes.....	23
4.6 Procedimento para Colocação dos Cicatrizadores	24
4.7 Análises	25
4.7.1 Análise tomográfica.....	26
4.7.2 Análise das biópsias	26
4.7.2.1 Análise histológica	26
4.7.2.2 Análise imuno-histoquímica	27
4.7.2.3 Análise da estabilidade dos implantes	28
4.7.3 Análise estatística.....	29
5 RESULTADO	30
5.1 Manutenção do Volume dos Enxertos.....	34
5.2 Adaptação dos Enxertos ao Leito Receptor	35
5.3 Tempo para Instalação dos Enxertos	38
5.4 Análise da Estabilidade dos Implantes	39
5.5 Análise Histológica	41
5.6 Análise Imuno-Histoquímica	45
6 DISCUSSÃO	48
7 CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS	52
ANEXO A	60

1 INTRODUÇÃO

Para permitir a instalação de implantes dentários em rebordos alveolares atróficos, enxertos devem ser previamente realizados para reconstrução do volume e altura óssea. Dentre os enxertos utilizados, o enxerto autógeno destaca-se pelas suas propriedades de osteocondução, osteoindução e osteogênese¹. No entanto, a obtenção deste enxerto oferece maior morbidade pós-operatória ao paciente e fornecimento de quantidade limitada de tecido ósseo^{2,3}. Com o intuito de solucionar estas desvantagens, outros enxertos passaram a ser desenvolvidos. Os enxertos heterógenos são caracterizados por envolver espécies diferentes entre o doador e o receptor do enxerto^{4,5}. Contudo, mesmo com os cuidados necessários para desproteinização do biomaterial, este tipo de enxerto está relacionado com o risco teórico de transmissão de doenças^{4,6}. Os enxertos ósseos aloplásticos, por sua vez, são biomateriais sintéticos classificados de acordo com a sua origem. Os de origem cerâmica, abrangem o fosfato de cálcio, importante constituinte da fase mineral dos dentes e ossos, além da constituição de rochas marinhas, de onde podem ser extraídos^{4,7}. O fosfato de cálcio pode ser convertido em sais, sendo os mais estudados a hidroxiapatita e o beta-tricalciofosfato (β -TCP). A hidroxiapatita e o β -TCP são biomateriais biocompatíveis que por apresentarem propriedades osteocondutoras e capacidade de absorção de proteínas^{4,8} são utilizados como substitutos ósseos. Estes biomateriais se diferem primordialmente em termos de proporção de cálcio/fosfato e solubilidade em meio fisiológico⁴.

Os biomateriais também podem ser classificados em relação à sua forma de apresentação como por exemplo, enxertos em bloco ou enxertos particulados. Quando grandes aumentos ósseos em altura e/ou espessura são desejados e o defeito ósseo não apresenta paredes para favorecer a regeneração óssea, os enxertos em bloco são indicados por apresentarem resultados satisfatórios quando são aposicionados⁴.

Os enxertos ósseos cerâmicos podem, portanto, ser comercializados em formato particulado ou em bloco. Estudos mostram que quando utilizados em bloco, apresentam resultados satisfatórios para aumentos ósseos em espessura⁹⁻¹², contudo estudos longitudinais precisam ser realizados para confirmar este efeito. No momento, os resultados apresentados pela literatura sustentam a utilização de enxertos cerâmicos em bloco, mostrando-se uma técnica extremamente benéfica, por garantir

um substituto ósseo biocompatível, seguro, com disponibilidade ilimitada e que ainda diminui a morbidade pós-operatória do paciente por não envolver um segundo sítio cirúrgico para remoção do enxerto ósseo. Além disso, durante a execução da técnica do enxerto em bloco, um dos momentos mais críticos do procedimento é o preparo do enxerto para que ele se adapte ao leito receptor, o que exige experiência do cirurgião para que não ocorra “gaps” entre o enxerto e o tecido ósseo, diminuindo as chances de sucesso¹⁰⁻¹⁴. Esta etapa pode ser facilitada pela utilização de enxertos cerâmicos a partir da impressão 3D, uma tecnologia desenvolvida pela engenharia tecidual que têm contribuído com o planejamento e execução de reconstruções ósseas^{10,13-15}.

A partir de exames iniciais de tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) e escaneamento intra-oral, arcabouços de substitutos ósseos podem ser criados e desenhados de forma individualizada sobre o defeito ósseo do paciente. Desta forma, a adaptação entre eles é garantida e tanto o paciente quanto o operador são beneficiados por diminuir o tempo operatório e a morbidade do paciente^{13,14,18,19}.

Estudos clínicos utilizando arcabouços cerâmicos 3D para regeneração óssea já vem sendo realizados e têm mostrado resultados satisfatórios^{10,13-15}, que asseguram a sua aplicabilidade clínica, no entanto, a literatura ainda carece de estudos clínicos randomizados. Uma recente revisão sistemática¹¹ avaliou a efetividade dos blocos sintéticos para aumento ósseo em estudos pré-clínicos. Os autores puderam concluir que os blocos sintéticos são uma alternativa viável para a regeneração óssea, contudo, estudos clínicos precisam ser realizados para confirmar o efeito destes blocos sintéticos na neoformação óssea.

O Plenum® Oss 3Dβ fit é um dispositivo médico paciente-específico impressos com dimensões personalizadas, manufaturado a partir do processo de manufatura aditiva (impressão 3D). Este dispositivo médico é constituído de estrutura porosa a base de β-fosfato tricálcico (β-TCP) (≥ 95% de β-TCP), que a partir de imagens em formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) providas de exames imagiológicos e em conjunto com a tecnologia de manufatura aditiva, obtém-se produção de peças com geometrias complexas que corroboram aos dispositivos médicos personalizados. Este substituto ósseo sintético funciona como arcabouço favorecendo a reconstrução tridimensional de defeitos ósseos ou manutenção do espaço, proporcionando a regeneração do defeito. O Plenum®Oss 3Dβfit é lentamente reabsorvido pelo organismo, o que favorece a substituição do enxerto por tecido ósseo neoformado durante o processo de reparo ou regeneração tecidual.

Desta forma, este estudo clínico randomizado de boca-dividida teve como intuito avaliar comparativamente a estabilidade volumétrica do enxerto impresso 3D (Plenum®Oss 3Dβfit) e o enxerto autógeno quando utilizados para aumento ósseo horizontal na região anterior de maxila. Para atender aos princípios de beneficência, não maleficiência, justiça e autonomia, propôs-se um estudo intervencional, de fase II, randomizado, com atribuição paralela (boca dividida) com controle positivo. Visto que os ensaios de biocompatibilidade realizados conforme instrução normativa, ISO 10993-1 – *Biological Evaluation of medical devices*, demonstraram a segurança celular e toxicológica do dispositivo médico Plenum® Oss 3Dβfit, apresentando dados suficientes para endossar a realização do estudo em seres humanos.

2 PROPOSIÇÃO

O propósito geral deste estudo foi avaliar a estabilidade volumétrica do enxerto impresso 3D (Plenum®Oss 3Dβfit) comparativamente ao enxerto autógeno após 8 meses de aumento ósseo horizontal em região anterior de maxila.

2.1 Objetivos Específicos

Avaliar a neoformação óssea em região anterior de maxila quando o enxerto em bloco personalizado é utilizado em comparação ao uso de enxerto autógeno em bloco.

Investigar se a escolha do enxerto (personalizado ou autógeno em bloco) pode interferir na estabilidade primária e secundária dos implantes instalados na região.

Avaliar a influência da utilização do enxerto autógeno e do enxerto personalizado na maturação do tecido ósseo neoformado por meio da quantificação de osteocalcina (OCN).

Avaliar a influência da utilização do enxerto autógeno e do enxerto personalizado na atividade de diferenciação de células osteoblásticas por meio da quantificação da proteína morfogenética - 2 (BMP-2).

Avaliar a influência da utilização do enxerto autógeno e do enxerto personalizado na produção de matriz colágena por meio da quantificação de fosfatase alcalina.

Avaliar a influência da utilização do enxerto autógeno e do enxerto personalizado na diferenciação de células endoteliais por meio da quantificação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Avaliar a adaptação do enxerto com o leito receptor quando o enxerto em bloco personalizado é utilizado em comparação ao enxerto em bloco autógeno.

Avaliar se há diferença em relação ao tempo operatório para realização do enxerto cerâmico comparado ao enxerto autógeno.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Após a exodontia de um elemento dentário, a perda óssea alveolar se inicia, podendo atingir após 2 anos uma redução do rebordo alveolar em até 40-60%²⁰⁻²⁴. Por esta razão, enxertos ósseos são comumente indicados. Monje et al.²⁵ indicam que para se obter previsibilidade com implantes dentários é necessário apresentar pelo menos 1,5mm de tecido ósseo na parede óssea vestibular dos implantes. Embora esta disponibilidade seja milimétrica, é crucial na determinação da necessidade ou não de enxertos ósseos previamente a instalação dos implantes dentários.

Dentre as possibilidades de enxertos ósseos existentes, o enxerto autógeno destaca-se por apresentar propriedades exclusivas de osteoindução, osteocondução e ostenogênese¹. Esta característica faz com que este seja o enxerto ósseo de escolha quando grandes desafios ósseos necessitam ser solucionados.

Entretanto, substitutos ósseos vêm sendo estudados para proporcionar ao paciente e ao profissional um biomaterial que elimine as desvantagens do enxerto autógeno relacionadas a morbidade pós-operatória, risco de alterações sensoriais, quantidade limitada de enxerto ósseo, tendência de reabsorção mais rápida e risco de defeitos de contorno facial na área doadora²⁶⁻³⁰. Além disso, o enxerto autógeno deve ser manuseado a fim de ser personalizado ao defeito ósseo remanescente o que leva um longo período de tempo³¹.

Dentre os substitutos ósseos ao enxerto autógeno, os aloplásticos estão ganhando grande destaque, devido à sua composição totalmente sintética, sem risco de transmissão de patógenos. Além disso, os materiais sintéticos permitem o controle de propriedades importantes, como macroporosidade, composição, dimensão e interconectividade dos poros, podendo adaptá-las às diferentes condições clínicas¹⁰.

Dentre os materiais utilizados nos enxertos ósseos aloplásticos, o β -tricálcio fosfato (β -TCP) apresenta propriedades químicas semelhantes ao osso mineral, com excelente osteocondutividade³²⁻³⁵ e capacidade de aumentar a viabilidade e proliferação celular^{29,36-38}. Apesar do β -TCP apresentar um padrão imprevisível de reabsorção, a sua degradação inicial pode produzir íons de cálcio que melhoram a mineralização, promovendo diferenciação de células mesenquimais³⁹. A maior taxa de degradação do β -TCP em relação aos outros enxertos sintéticos, permite melhor vascularização, promovendo adesão de células osteogênicas e boa reabsorção comparada ao enxerto de origem bovina⁴⁰.

Além da composição do enxerto utilizado, a porosidade é outro fator primordial. Tem sido mostrado que para apresentar sucesso clínico, biomateriais devem apresentar macroporosidade entre 300 e 600 μm de diâmetro^{28, 29,30} para permitir infiltração celular, crescimento ósseo e neovascularização⁴¹ e microporosidade < 10 μm para permitir circulação de fluidos intersticiais, adesão celular e angiogênese^{28,42-44}. Estas características devem ser encontradas tanto em enxertos ósseos particulados quanto em enxertos ósseos em bloco.

A regeneração óssea utilizando enxertos ósseos particulados em combinação com membranas apresenta os benefícios de reduzir morbidade pós-operatória, desconforto e tempo operatório. Contudo, apresenta as desvantagens de instabilidade mecânica do biomaterial e risco de colapso do enxerto no momento de reposicionamento do retalho^{45,46}. Desta forma, substitutos ósseos em bloco são uma alternativa efetiva ao enxerto particulado para aumento do contorno do rebordo em casos de severa reabsorção óssea⁴⁶. No entanto, defeitos ósseos severos normalmente apresentam geometria difícil de ser replicada com enxertos ósseos sólidos em bloco. Para contornar esta dificuldade, garantindo a porosidade do biomaterial, a impressão 3D tem sido amplamente utilizada^{42,47}.

A impressão 3D engloba diversas tecnologias que consistem na geração direta de objetos por manufatura aditiva (camada a camada) por meio da computer-aided design CAD e/ou computer-aided manufacturing (CAM)^{48,49}. Desta maneira, estruturas complexas podem ser construídas rapidamente de forma personalizada ao desenho do defeito ósseo, reduzindo a morbidade pós-operatória, diminuindo o tempo operatório e permitindo a criação de substitutos ósseos com características e composições específicas para o interesse de cada caso clínico.

Entre os métodos para impressão 3D, diversas técnicas tem sido descritas como impressão por jato de tinta, estereolitografia, modelagem de deposição fundida e sinterização seletiva a laser^{29,50-53}. Diversos biomateriais tem sido utilizados no processo de impressão 3D como hidroxiapatita, tricálcio fosfato, polímeros e até metais. Devido as características do β -TCP, ele tem apresentando vantagens superiores do que metais e polímeros no processo de impressão 3D⁵⁴.

A policaprolactona (PCL) é um dos polímeros amplamente utilizada para impressão 3D. Ela promove osteocondução e se degrada em dióxido de carbono e água^{55,56}. No entanto, o uso da PCL pode levar a reações de corpo estranho e falha⁵⁷⁻⁵⁹. Han et al.⁶⁰ em uma série de 3 casos clínicos utilizaram a policaprolactona para

regeneração de defeitos ósseos complexos na maxila após remoção de câncer na região. Os pacientes foram acompanhados por pelo menos 2 anos e nenhum sinal de infecção foi observado. Contudo, Rasperini et al.⁶¹ em um relato de caso clínico, utilizaram a PCL associada a 4% de hidroxiapatita imersas em 0,5ml de fator de crescimento derivado de plaquetas humano (rhPDGF-BB) para regeneração em defeito periodontal em mandíbula. Apesar do enxerto ter se mantido por 12 meses sem complicações e melhora no recobrimento radicular, no 13º mês, o enxerto expôs e após 2 semanas foi removido.

Jeong et al.³⁵ em um estudo clínico prospectivo, utilizaram policaprolactona associada a β -TCP em uma proporção de 8:2 para tratar defeitos maxilo-zigomáticos. Dos 8 pacientes operados, 4 necessitaram de cirurgia adicional com enxerto de gordura e 1 apresentou necrose parcial do retalho associado a deiscência de sutura. Apesar disso, a média de formação óssea foi de 2,15mm³ em um acompanhamento de 6 meses. Ahn et al.⁶² em um caso clínico, utilizaram a policaprolactona com células da medula óssea da crista ilíaca para regeneração óssea de defeito de fenda alveolar na maxila de um paciente de 10 anos. No entanto, 4 meses após a realização do enxerto, a placa de fixação expôs e os parafusos de fixação foram removidos. Mesmo assim os enxertos ósseos não foram comprometidos e após 6 meses, o novo osso era evidente no sítio transplantado. O volume de osso recém regenerado foi de 45% do volume total do defeito na análise tomográfica.

Schuckert et al.⁶³ em um caso clínico associaram plasma rico em plaquetas (PRP) e proteína morfogenética óssea recombinante humana (rhBMP2) a policaprolactona para regeneração em defeito ósseo ocasionado por peri-implantite e falha de implantes dentários. Após 6 meses, 2 implantes foram instalados na região. Em um pós-operatório de 3 meses, nenhuma complicação foi visualizada e a análise histológica da biópsia obtida no momento de instalação dos implantes dentários indicou presença de osso lamelar vital.

Saijo et al.⁶⁴ em uma série de casos, utilizaram o α -TCP para regeneração de deformidades ósseas em maxila e mandíbula. Após 12 meses, a análise tomográfica indicou união do enxerto com o leito receptor e nenhum efeito adverso local ou sistêmico foi visualizado. No entanto, Kanno et al.⁶⁵ em um estudo clínico prospectivo avaliaram 23 sítios para regeneração óssea de mandíbula e maxila com α -TCP. 4 sítios em 4 pacientes apresentaram infecção pós-operatória e necessidade de remoção do enxerto após 1, 2, 3 e 5 anos do enxerto.

Pitol-Palin et al.⁶⁶ em um estudo in vivo avaliaram a regeneração óssea em calota craniana de ratos quando três enxertos ósseos foram utilizados: osso autógeno associado a membrana de polidioxanona, enxerto impresso (β -TCP - Plenum® Oss 3D β fit) associado a membrana de polidioxanona e enxerto impresso (hidroxiapatita) associado a membrana de polidioxanona. Os animais foram divididos nestes 3 grupos experimentais e foram eutanasiados 7, 30 e 60 dias após a regeneração óssea. Análises micro-tomográfica, imuno-histoquímica (RUNX2, osteopontina, osteocalcina e fosfatase ácida resistente ao tartarato -TRAP) e histológica foram realizadas. O estudo demonstrou porcentagens similares de volume ósseo entre os grupos na análise micro-tomográfica, assim como padrões semelhantes de imuno-marcações relacionadas a formação óssea. A análise histológica também indicou padrões semelhantes entre os grupos, com maior formação óssea na análise de 30 dias comparativamente a de 7 dias. O estudo pode concluir que os enxertos ósseos impressos associados a membrana de polidioxanona apresentaram resultados semelhantes de regeneração óssea do que o enxerto autógeno.

Apesar da literatura descrever estudos clínicos utilizando impressão 3D para fabricação de substitutos ósseos personalizados, ainda carece de estudos clínicos randomizados avaliando estes materiais. Além disso, nenhum estudo clínico se propôs a avaliar o uso isolado do β -TCP para impressão 3D devido as dificuldades de impressão utilizando este material. O Plenum®Oss 3D β fit é um substituo ósseo impresso (CeraFab 7500, LITHOZ) desenvolvido para conter $\geq 95\%$ de β -TCP e 400 μ m de micro-porosidade e foi proposto a ser avaliado comparativamente ao enxerto autógeno de forma inédita na literatura.

4 MATERIAL E MÉTODO

Este estudo clínico foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr-Unesp) e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) CAAE 39143020.9.0000.5416 (Anexo A). O estudo também recebeu anuência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para ser realizado (número do processo do dossiê específico de ensaio clínico: 25351.881410/2021-20). O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), número RBR-76wmm3q e a metodologia proposta também foi publicada recentemente na revista *Trials*⁶⁷.

Todos participantes deste estudo clínico consentiram em serem submetidos aos procedimentos propostos pelo estudo mediante à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, que os informou sobre todos os riscos e benefícios em participar da pesquisa.

Todos os participantes realizaram exame de tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) antes do procedimento cirúrgico (T1). Os defeitos ósseos da região anterior de maxila foram divididos aleatoriamente em grupo controle e grupo teste, seguindo o modelo de boca-dividida. O grupo teste recebeu o enxerto em bloco personalizado (Plenum®Oss 3Dβfit), já o grupo controle, recebeu enxerto autógeno em bloco. A aleatorização dos defeitos ósseos foi realizada por meio de um programa de computador (Research randomizer®) e então os arquivos DICOM (*Digital Imaging Communication in Medicine*) oriundos da tomografia computadorizada foram enviados para empresa Plenum® (Jundiaí, São Paulo), juntamente com a informação de qual lado da maxila será utilizado o enxerto em bloco personalizado. O procedimento foi cego apenas para o participante. O cirurgião recebeu previamente a informação de qual lado pertencia a qual grupo experimental.

A partir dos arquivos DICOM, um profissional treinado realizou em software específico (Mimics e 3-Matic, Materialise®, Bélgica), os desenhos dos blocos personalizados do grupo teste, que foram posteriormente confeccionadas por meio de manufatura aditiva, em impressora 3D própria para impressões cerâmicas (CeraFab 7500, LITHOZ). As peças personalizadas foram confeccionadas via tecnologia *Lithography-based Ceramic Manufacturing* (LCM), cujo processo consiste na impressão da peça virtual (previamente desenhada e exportada em arquivo STL) em resina contendo a biocerâmica desejada (slurry), no caso, β-tricálcio fosfato (β-TCP).

Após a finalização do processo de impressão das peças, as mesmas foram limpas com solvente específico para cada tipo de matéria-prima, para remoção dos excessos de resina no interior dos poros. Em seguida, as peças foram sinterizadas em forno tipo mufla a 1000°C e em seguida, foram submetidas ao processo de esterilização por radiação gama 25 kGy (Sterigenics, Jarinu, São Paulo).

4.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram abordados para a pesquisa, pacientes do curso de especialização em Implantodontia da Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr-UNESP), que estavam em busca de reabilitação oral implanto-suportada com necessidade de enxerto prévio em região anterior de maxila.

Para participar deste estudo os participantes deveriam apresentar maxila com insuficiência óssea na região anterior, com altura mínima de 7mm e largura menor ou igual a 5mm (avaliado por tomografia computadorizada de feixe cônico - TCFC). Adicionalmente, para elegibilidade, os participantes deveriam possuir a partir de 18 anos de idade e deveriam estar de acordo com a pesquisa mediante ao termo de consentimento livre esclarecido.

Foram excluídos da pesquisa pacientes que apresentem contra-indicações gerais ao procedimento cirúrgico, pacientes submetidos à radiação em região de cabeça e pescoço, pacientes com imunossupressão ou imunodepressão, pacientes tratados ou que estejam realizando tratamento com medicamentos anti-reabsortivos ou que alterem o metabolismo ósseo, pacientes com doença periodontal não tratada, pacientes com pobre higiene oral, grávidas ou lactantes, pacientes diabéticos não controlados, pacientes com problemas psiquiátricos ou expectativas irrealistas e fumantes. Em relação ao diabetes, foram considerados como valores de diabetes controlado hemoglobina glicada menor que 7% e glicemia em jejum entre 80 a 130mg/dL, seguindo a Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2022⁶⁸.

4.2 Cálculo Amostral

O cálculo de amostra foi realizado com base nos dados tomográficos de formação óssea do estudo de Spin Neto et al.⁶⁹, que avaliou a estabilidade volumétrica de enxertos em bloco autógeno e alógenos cortico-medulares utilizados para aumento de volume associado a rebordo alveolares edêntulos. Essa escolha ocorreu devido ao fato da inexistência de estudos que comparem os blocos a base de β -fosfato tricálcio

e osso autógeno, e devido a semelhança da metodologia de avaliação da estabilidade volumétrica dos enxertos em blocos aplicados nesse estudo com o que está sendo proposto neste projeto.

Foi verificado que a diferença mínima entre as médias dos tratamentos com relação a porcentagem de redução volumétrica do enxerto de 11.90 com desvio padrão de 12.09. Portanto, levando-se em consideração um poder β do estudo de 0.8 e o poder α de 0.05, determinou-se uma amostra mínima de 20 participantes, sendo que cada um deles receberá dois enxertos, sendo um sintético em bloco personalizado e outro em bloco autógeno.

No entanto, o último paciente incluído neste ensaio clínico apresentava necessidade de exodontia na região de interesse (região anterior de maxila bilateralmente) previamente ao procedimento cirúrgico de enxerto ósseo. No exame de TCFC inicial havia pouca espessura óssea na região e por isso o paciente foi incluído ao estudo. Contudo, após a cicatrização do rebordo alveolar, identificou-se que seria possível a colocação de implantes na região sem a necessidade de enxerto ósseo. Por questões éticas, não foi realizado enxerto ósseo neste paciente. Portanto, 19 participantes foram submetidos à cirurgia de enxerto ósseo neste ensaio clínico.

4.3 Procedimento Cirúrgico de Enxerto Ósseo

Os participantes receberam inicialmente assepsia extra e intra-oral com digluconato de clorexidina a 2% e 0,12%, respectivamente. Após, a anestesia local foi realizada com bloqueio dos nervos alveolar superior anterior, alveolar superior médio e nasopalatino (Articaine 4% 1:100.000 - Nova DFL, Brasil). Uma incisão linear sobre a crista alveolar foi efetuada, seguida por duas incisões verticais e descolamento do retalho muco-periosteal. Finalizada a exposição do leito receptor, a técnica para obtenção do enxerto em bloco autógeno foi iniciada. A anestesia da região posterior da mandíbula com bloqueio dos nervos alveolar inferior, bucal e lingual foi realizada. Após, uma incisão linear foi efetuada, seguida pelo descolamento do retalho muco-periosteal e exposição do ramo da mandíbula. A osteotomia foi então realizada utilizando piezoelétrico (Action®, Holanda do Norte, Países Baixos). Posteriormente, com o auxílio de um cinzel, o enxerto ósseo foi removido e o operador iniciou os procedimentos para adaptação do enxerto autógeno no leito receptor, utilizando fresas montadas em peça reta. Após, o enxerto foi deixado em cuba com soro fisiológico para que ranhuras pudessem ser realizadas na região a ser enxertada com o intuito

de estimular a vascularização. Em seguida, o enxerto autógeno foi parafusado no leito receptor por meio de parafusos de fixação. No defeito ósseo do lado oposto (grupo teste), ranhuras no tecido ósseo também foram realizadas previamente à fixação do enxerto personalizado (Plenum®Oss 3Dβ fit). Após, uma membrana de polidioxanona reabsorvível (Plenum® Guide, Jundiaí, São Paulo, Brasil) foi colocada sobre os enxertos ósseos e suturas com pontos interrompidos utilizando fio de Nylon 5.0 (Ethicon®, Johnson & Johnson, New Brunswick, Nova Jersey, EUA) foram realizadas (Figura 1). Todos os procedimentos cirúrgicos foram efetuados pelo mesmo profissional experiente e os tempos para remoção e fixação dos enxertos autógeno e Plenum®Oss 3Dβ fit foram cronometrados. Foi realizada a prescrição pós-operatória de Amoxicilina 875mg + Clavulanato de Potássio 125mg a cada 12h por 7 dias; Nimesulida 100mg a cada 12h por 3 dias; Dipirona Sódica 500mg a cada 6h por 3 dias; bochecho com digluconato de clorexidina 0,12% 2 vezes ao dia por 15 dias. Após 1 semana, os pacientes realizaram nova tomografia computadorizada de feixe cônico (T2) e após 15 dias retornaram para remoção de sutura.

4.4 Coleta dos Eventos Adversos

Imediatamente após ao procedimento cirúrgico e durante todo o período da pesquisa, os participantes foram acompanhados e orientados a notificar o pesquisador responsável caso qualquer efeito adverso ocorrer, como por exemplo, mas não somente, dor de cabeça, desconforto, coceira, inchaço, vermelhidão, sonolência, dor, sangramento ou náusea. Os participantes foram orientados verbalmente e também por meio do termo de consentimento livre esclarecido.

4.5 Procedimento Cirúrgico para Instalação dos Implantes

Após 8 meses do procedimento de enxerto ósseo, os participantes realizaram novo exame de TCFC (T3). Após, foram submetidos ao procedimento cirúrgico de instalação dos implantes dentários na região. Apesar do período mais comumente utilizado para instalação de implantes em enxerto autógeno seja o de 6 meses, o período de 8 meses utilizado por este estudo clínico foi determinado por ser um desenho de boca dividida e utilizarmos como referencia a pesquisa de Spin-Neto et al. 2013⁷⁰, onde demonstraram que o enxerto autógeno após 8 meses de cicatrização ainda não estava completamente remodelado, apresentando apenas 25% de osso vital.

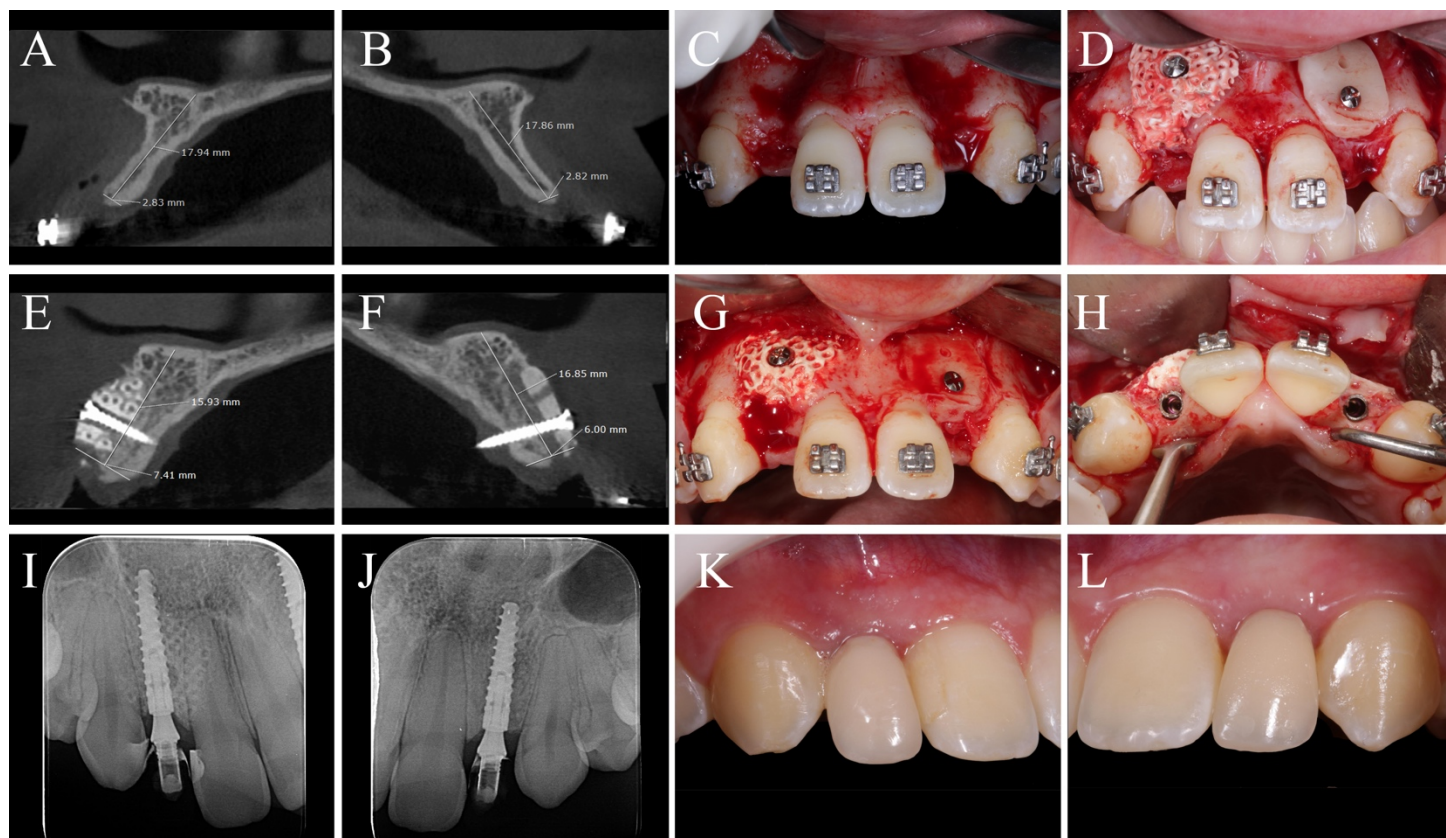
Os participantes receberam os mesmos cuidados de assepsia extra e intra-oral com digluconato de clorexidina a 2% e 0,12% respectivamente. Posteriormente, a anestesia local foi realizada com bloqueio dos nervos alveolar superior anterior, alveolar superior médio e nasopalatino (Articaine 4% 1:100.000 - Nova DFL, Brasil). Uma incisão linear sobre a crista alveolar foi realizada seguida pelo descolamento do retalho muco-periosteal. Os parafusos de fixação dos enxertos em bloco foram removidos e uma biópsia de cada região (teste e controle) foi obtida por meio de uma broca trefina com diâmetro externo de 3 mm na direção vestibulo-palatina, conforme descrito por Freitas RM et al.⁷¹, para que o osso nativo e o osso neoformado fossem incluídos na amostra, sem comprometer a colocação do implante dentário. As biópsias obtidas foram imediatamente fixadas em formaldeído a 10%. Após, a sequência para fresagem foi iniciada e os implantes (Plenum®, Jundiaí, São Paulo, Brasil) foram instalados na região por meio de cirurgia guiada. A estabilidade primária dos implantes foi avaliada por análise de frequência de ressonância (RFA), com o instrumento Osstell® (Integration Diagnostics AB, Goteborg, Suécia). Para cada implante instalado, a RFA foi aferida em 6 regiões (vestibular, mesio-vestibular, disto-vestibular, palatina, mesio-palatina e disto-palatina). Foi então mensurada a média entre estas seis regiões. Os valores obtidos foram anotados em uma planilha com a identificação do paciente, dimensões do implante, região de instalação e data de aferição dos valores de ISQ. Suturas com pontos simples em fio Nylon 5.0 (Ethicon®, Jonhson & Jonhson, New Brunswick, Nova Jersey, EUA) foram realizadas. A prescrição pós-operatória incluiu Amoxicilina 875mg a cada 12h por 7 dias; Nimesulida 100mg a cada 12h por 3 dias; Dipirona Sódica 500mg a cada 6h por 3 dias; bochecho com digluconato de clorexidina 0,12%, 2 vezes ao dia por 15 dias. Após 15 dias os pacientes retornaram para remoção de sutura.

4.6 Procedimento para Colocação de Cicatrizadores

Após 6 meses da instalação dos implantes, cicatrizadores foram instalados para início da fase protética. Após assepsia e anestesia local da região, semelhantes às efetuadas nos procedimentos cirúrgicos anteriores, uma incisão linear foi realizada, seguida pelo descolamento do retalho muco-periosteal. O parafuso de cobertura do implante foi então removido e a análise da estabilidade dos implantes foi realizada por meio da análise de frequência de ressonância (RFA). Os cicatrizadores foram instalados e as suturas foram realizadas com pontos simples utilizando fio Nylon 5.0

(Ethicon®, Jonhson & Jonhson, New Brunswick, Nova Jersey, EUA). A prescrição pós-operatória incluiu Nimesulida 100mg a cada 12h por 3 dias; Dipirona Sódica 500mg a cada 6h por 3 dias; bochecho com digluconato de clorexidina 0,12% 2 vezes ao dia por 15 dias. Os participantes retornaram após 15 dias para remoção de sutura.

Figura 1 - Sequência de um caso do estudo clínico



a) TCFC do lado direito do paciente. b) TCFC do lado esquerdo do paciente. c) Imagem clínica inicial do defeito ósseo após descolamento total do retalho. d) Imagem clínica após fixação dos enxertos. e) TCFC do lado direito após 8 meses de enxertia (enxerto Plenum®Oss 3Dβfit). f) TCFC do lado esquerdo após 8 meses de enxertia (enxerto autólogo). g) Imagem clínica dos enxertos após 8 meses. h) Vista oclusal dos enxertos após 8 meses. i) Radiografia periapical do lado direito após 14 meses de enxertia (enxerto Plenum®Oss 3Dβfit). j) Radiografia periapical do lado esquerdo após 14 meses de enxertia (enxerto autólogo). k) Imagem clínica da reabilitação protética após 16 meses de enxertia do lado direito (enxerto Plenum®Oss 3Dβfit). l) Imagem clínica da reabilitação protética após 16 meses de enxertia do lado esquerdo (enxerto autólogo).

Fonte: Arquivo pessoal da autora.

4.7 Análises

A partir das biópsias obtidas dos tecidos ósseos, foram realizadas análises histológica e imuno-histoquímica.

Os exames de TCFC por sua vez, foram utilizados para comparar a reabsorção do volume do enxerto após 8 meses do procedimento cirúrgico (T3 – T2) e para verificar a adaptação do enxerto em bloco personalizado com o leito receptor.

Além disso, no procedimento cirúrgico de enxerto, após o descolamento total do retalho, um colaborador cronometrou o tempo para realização do enxerto em ambos os grupos.

4.7.1 Análise tomográfica

A reabsorção do volume dos enxertos foi avaliada comparando a TCFC 2 (1 semana após a enxertia) e a TCFC 3 (8 meses após a enxertia) com os softwares 3Matic® e Mimics® (Materialise®, Lovaina, Bélgica).

Contudo, no período pós-operatório do estudo ocorreram casos de exposição dos enxertos, todos próximos ao rebordo alveolar, na região mais cervical do bloco. Como tratamento foram realizadas pequenas abrasões nos enxertos com broca diamantada para promover o recobrimento tecidual da ferida. Para não comprometer a fidelidade da análise volumétrica, foi então definida uma região de interesse a ser avaliada (70% do volume do enxerto) através dos softwares 3Matic® e Mimics® (Materialise®, Lovaina, Bélgica), sendo descartada de forma padronizada a porção cervical dos enxertos (30% do volume) onde os desgastes ocorreram.

Além disso, a partir da TCFC 2 foi possível observar a adaptação dos enxertos com o leito receptor em ambos os grupos.

4.7.2 Análise das biópsias

As biópsias obtidas foram imediatamente armazenadas em Formaldeído 10% por 48h. Após, foram lavadas com água corrente para posterior imersão em solução de EDTA, que foi trocada três vezes por semana, durante 50 dias. Após a constatação da correta descalcificação das peças, o processo de desidratação foi realizado. A desidratação será feita em banhos crescentes de álcool (70°, 90°, álcool absoluto), permitindo que a peça seja finalmente diafanizada em xilol durante 3 horas e incluída em parafina.

4.7.2.1 Análise histológica

Os blocos de parafina foram cortados em cortes seriados com 4 µm de espessura ao longo de toda sua extensão. Para a obtenção das lâminas, foi seguido

o padrão de selecionar o corte central do bloco. As lâminas foram coradas com hematoxilina e eosina (HE, Merck & Co. Inc., Nova Jersey, EUA) e tricrômio de Mallory. Imagens das lâminas foram capturadas e digitalizadas com utilização de um microscópio óptico com objetivas para aumento de quatro até 100 vezes, e oculares com aumento de 5 vezes (Diastar - Leica eichert & Jung products, Alemanha), com câmera fotográfica digital (DFC-300-FX, Leica Microsystems, Alemanha) com resolução de 1,3 megapixels acoplada a este microscópio e conectada a um microcomputador com um software analisador de imagens digitalizadas (Image J, Wayne Rasband National Institutes of Health, EUA).

4.7.2.2 Análise imuno-histoquímica

Cortes histológicos dos mesmos blocos de parafina foram montados em lâminas com superfície de vidro apropriada (Fisher Superfrost plus; Thermo Fisher Scientific - Waltham MA, EUA) em um banho maria de água destilada e secas em posição vertical, para facilitar a adesão entre o corte e a lâmina. A reação imuno-histoquímica foi realizada por meio da técnica de imunoperoxidase indireta com amplificador. Portanto, foi utilizado o peróxido de hidrogênio a 3% (Merck Laboratories, Kenilworth, Nova Jersey, EUA) para a inibição da peroxidase endógena. A recuperação antigênica foi realizada a partir da imersão das lâminas em tampão fosfato citrato, pH=6, mantidas em vaporeira (calor úmido), por 20 minutos. Os bloqueios de reações inespecíficas foram realizados com albumina bovina (Sigma®, San Luis, Missouri, EUA) e leite desnatado. Os anticorpos primários monoclonais foram contra osteocalcina, fosfatase alcalina, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e proteína morfogenética 2 (BMP-2) (Santa Cruz Biotechnology®, Dallas, Texas, EUA).

A BMP-2 é uma das principais proteínas relacionadas à neoformação e desenvolvimento ósseo. Está relacionada à osteoindução e destaca a atividade de diferenciação osteoblástica. A fosfatase alcalina (ALP) é uma enzima relacionada ao processo de formação óssea. Está especialmente relacionada com a precipitação de fosfato na matriz de colágeno e também pode estar relacionada com a qualidade dos cristais de hidroxiapatita em formação. A ALP também pode estar relacionada aos estágios iniciais do processo de mineralização óssea. A presença de imuno-marcação para ALP destaca células da linhagem osteoblástica na atividade de formação óssea e, ao mesmo tempo, demonstra formação óssea ativa.

A osteocalcina (OCN) é uma proteína não colágena predominante na matriz orgânica do tecido ósseo. Está presente em células da linhagem osteoblástica e está relacionada ao processo de mineralização óssea. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) permite a avaliação da angiogênese local.

Como anticorpo secundário, foi utilizado o anticorpo anti-camundongo produzido em burros (Jackson immunoresearch Laboratories®, West Grove, EUA), o amplificador foi a Avidina e Biotina (Vector Laboratories, Burlingame, Califórnia, EUA) e a diaminobenzidina (Dakocytomation, Carpinteria, Califórnia, EUA) como cromógeno. Ao término da revelação pela Diaminobenzidina, foi realizada a contra-coloração dos cortes histológicos por Hematoxilina de Meyer. Os cortes foram analisados em microscópio óptico (LeicaR® DMLB, Heerbrugg, Suíça) bem como a expressão das proteínas, acoplado a uma câmera de captura de imagem (Leica® DFC 300FX, Leica microsystems, Heerbrugg, Suíça) e conectado a um microcomputador com um software analisador de imagens digitalizadas (Leica Câmera Software Box®, Leica Imaging Manager -IM50 Demo Software).

A análise foi realizada por meio de análise qualitativa ordinal, onde foram considerados para ambos os grupos escores representativos da extensão da marcação positiva; variando de marcações discretas a intensas^{72,73}.

4.7.2.3 Análise da estabilidade dos implantes

A estabilidade primária e secundária dos implantes foi analisada por meio do aparelho Osstell® (Osstell AB, Göteborg, Suécia). Este aparelho determina a estabilidade do implante por meio da análise da frequência de ressonância. O sistema inclui a utilização de um SmartPeg fixado ao implante através de um parafuso integrado. O SmartPeg é excitado por um impulso magnético da sonda de medição do instrumento portátil e o coeficiente de estabilidade do implante (ISQ) é calculado a partir do sinal de resposta. Os resultados são exibidos no instrumento variando numa escala de 1 a 100. Quanto maior o número de ISQ, maior é a estabilidade do implante. Para cada implante instalado, a análise de frequência de ressonância foi aferida em 6 regiões (vestibular, mesio-vestibular, disto-vestibular, palatina, mesio-palatina e disto-palatina). Os valores foram comparados entre os grupos para avaliar se há diferença entre a estabilidade do implante nos grupos teste e controle.

4.7.3 Análise estatística

Em relação a análise tomográfica de redução do volume dos enxertos ósseos, os dados obtidos foram avaliados estatisticamente (software StatPlus 8.0.3; AnalystSoft Inc., EUA), sendo primeiramente tratados pela correlação de Pearson (r) para análise de relação entre as variáveis (tratamentos), na qual os resultados mostraram um coeficiente de correlação fraca ($r = 0,26$, valor $p = 0,33$), ou seja, o resultado indica que não há relação entre as 2 variáveis, sendo independentes (variáveis não dependem linearmente uma da outra), e, o teste de Levene, para homogeneidade de variâncias, demonstrou que as variâncias populacionais dos grupos são semelhantes ($p = 0,79$). Diante destas premissas, o teste de normalidade foi realizado por meio do teste Shapiro-Wilk, no qual acusou distribuição normal ($p = 0,49$), todos testes realizados com nível de significância estatística de 5%. Desta forma, o teste ANOVA fator único foi empregado para análise volumétrica em relação a porcentagem de reabsorção entre os grupos tratados com Plenum®Oss 3Dβfit) e com enxerto autógeno, com aplicação dos pós-testes Scheffé e Tukey para comparações múltiplas. O nível de significância estatística estabelecido foi de 5%. Adicionalmente, foram analisados dos dados entre os períodos PO imediato versus PO de 8 meses para cada tratamento. Para tanto, foi aplicado Teste t- Student pareado com nível de significância de 5%.

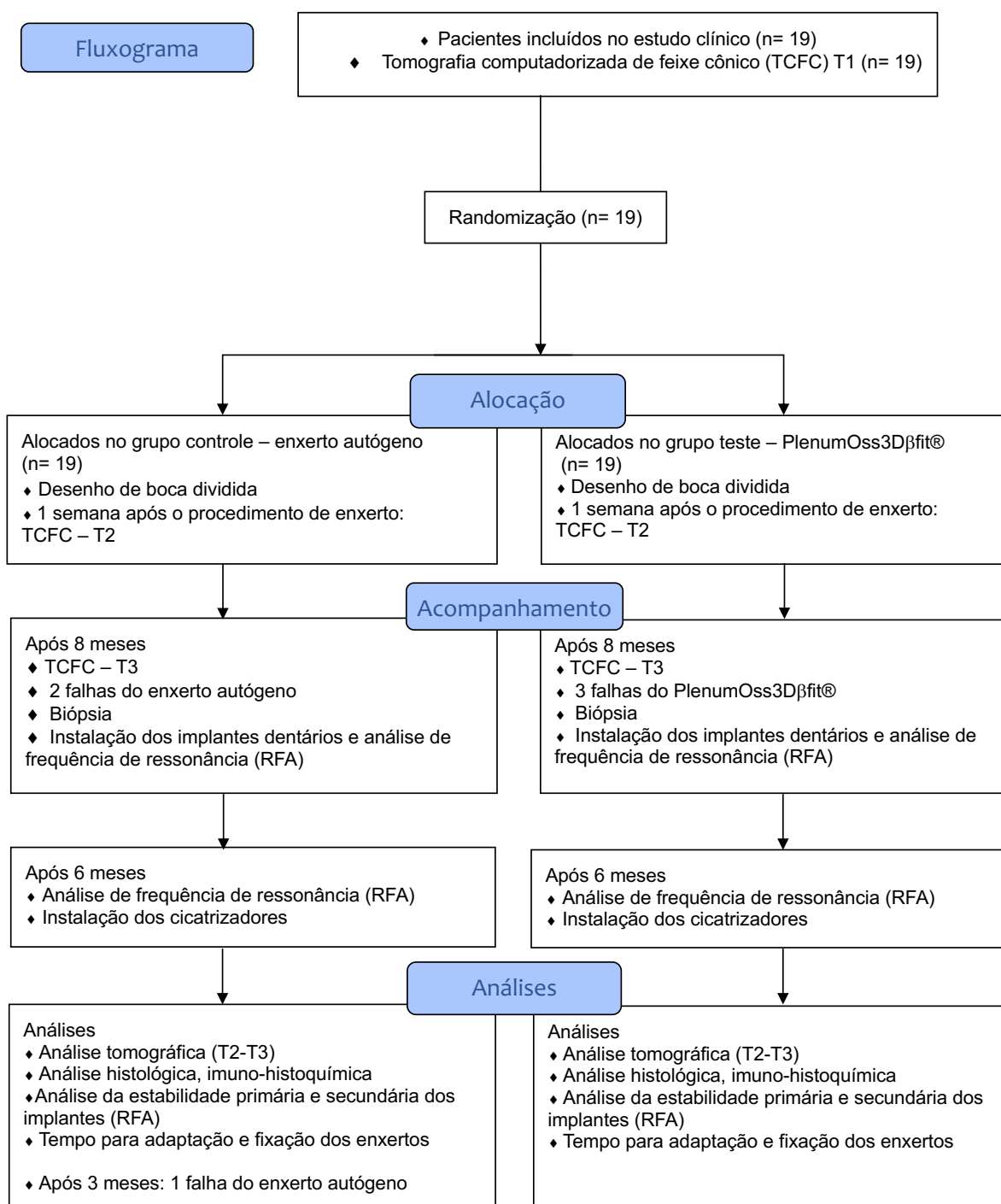
Em relação a estabilidade primária e secundária dos implantes, foi aplicado inicialmente um teste de normalidade entre as amostras (Shapiro-Wilk). Foi indicado que na comparação entre grupos para estabilidade primária, os dados apresentaram distribuição não normal ($p < 0,05$). Para estabilidade secundária, os dados apresentaram distribuição normal ($p > 0,05$). Assim, aplicou-se o teste de Mann-Whitney para estabilidade primária, enquanto o teste T foi aplicado para estabilidade secundária.

Em relação ao tempo operatório para remoção/fixação dos enxertos ósseos, os valores mensurados foram avaliados estatisticamente (software StatPlus 8.0.3; AnalystSoft Inc., EUA), o teste de normalidade foi realizado por meio do teste Shapiro-Wilk, no qual acusou distribuição normal ($p = 0,058$). Desta forma, o teste ANOVA fator único foi empregado para análise entre os grupos tratados com Plenum®Oss 3Dβfit) e com enxerto autógeno, com aplicação dos pós-testes Scheffé e Tukey para comparações múltiplas. O nível de significância estatística estabelecido foi de 5%.

5 RESULTADO

Dezenove participantes foram incluídos neste estudo clínico (Figura 2). Dentre eles, há 11 mulheres e 8 homens. Além disso, a média de idade é de 53 (± 13.85) anos. Dentre os participantes, 3 são hipertensos controlados e 2 são diabéticos tipo 2. Para os participantes diabéticos, foi solicitado o exame de hemoglobina glicada e glicemia jejum para análise do controle do diabetes como critério de inclusão para o estudo. Os dois participantes apresentaram diabetes controlado com valores de glicemia jejum respectivamente de 102 e 106mg/dL e hemoglobina glicada de 6.2 e 6.5% (Quadro 1).

Figura 2 - Fluxograma do estudo clínico



Fonte: Elaboração própria.

Quadro 1 - Dados demográficos dos participantes incluídos no estudo

Paciente	Idade	Gênero	T	C	Diabetes	G.J	H.G	Hipert.	Outras condições
1	72	F	D	E	N			N	
2	53	F	D	E	N			N	
3	38	F	E	D	N			N	
4	67	M	D	E	Y	102mg/dL	6,2%	S	
5	67	F	D	E	N			N	
6	58	F	E	D	N			N	
7	46	F	D	E	N			N	
8	55	F	E	D	N			N	
9	23	F	D	E	N			N	
10	46	M	D	E	N			N	
11	71	M	D	E	N			N	
12	46	M	D	E	N			N	
13	53	M	E	D	N			N	
14	72	M	D	E	N			N	Hepatite B
15	61	F	E	D	N			N	
16	51	M	E	D	Y	106mg/dL	6,5%	S	Hipercolesterolemia
17	45	M	D	E	N			N	
18	29	F	E	D	N			N	
19	51	F	D	E	N			S	

F= feminino; M= masculino; T= lado da maxila incluída no grupo teste; C = lado da maxila incluída no grupo controle; D= direito; E= esquerdo; N= não; S= sim; G.J = glicemia em jejum; H.G = hemoglobina glicada; Hipert. = hipertensão arterial sistêmica.

Fonte: Elaboração própria.

Dos 19 pacientes operados, quatro tiveram falha de algum dos enxertos instalados (2 tiveram falha de ambos os enxertos ósseos, 1 apenas do Plenum®Oss 3Dβfit e 1 apenas do enxerto autógeno após 17 meses da enxertia), totalizando 3 falhas do Plenum®Oss 3Dβfit e 3 falhas do enxerto autógeno.

Para análise da redução do volume do enxerto foram excluídos os 3 pacientes que apresentaram falha (foi incluído o caso em que a falha do enxerto autógeno ocorreu após 17 meses da enxertia, devido à análise já ter sido realizada anteriormente a falha) (n= 16).

As análises histológicas, assim como a análise de frequência de ressonância, só puderam ser realizadas nas regiões que não apresentaram falhas dos enxertos, com exceção do caso em que houve falha tardia do enxerto autógeno, pois as análises já tinham sido realizadas.

Em relação às complicações pós-operatórias, foram relatados eritema, edema, deiscência de sutura, parestesia transitória, exposição de membrana, infecção pós-operatória precoce e tardia, exposição e falha do enxerto. Os casos que apresentaram falha do enxerto foram submetidos a um novo procedimento de enxertia utilizando enxerto particulado (Plenum® Osshp, Plenum®, Jundiaí, São Paulo) e a membrana Plenum®Guide (Plenum®, Jundiaí, São Paulo). Todas as complicações estão descritas na tabela 1.

Tabela 1 - Tabela das complicações pós-operatórias

Paciente	Complicações pós-operatórias							
	Eritema	Edema	D.S	Parestesia	E. M (T/C)	I.P.O (T/C)	Exposição enxerto	Falha enxerto
1	S	S	-	-	-	-	-	-
2	-	S	-	S	-	-	T	-
3	-	S	-	S	T	-	T	-
4	S	S	-	-	C	C	-	-
5	-	S	-	-	T	T	T	-
6	S	S	-	S	-	-	T	-
7	-	S	-	-	T, C	C	T, C	C
8	S	S	-	-	C	T, C	T, C	T, C
9	-	S	-	S	T, C	-	T, C	-
10	S	S	S	S	T, C	-	T, C	-
11	-	-	-	-	T, C	-	-	-
12	-	S	-	-	-	-	-	-
13	S	S	-	-	T, C	-	-	-
14	-	S	S	-	-	T	T	T
15	S	S	-	-	-	-	-	-
16	S	S	S	-	T, C	T, C	T, C	T, C
17	S	S	-	-	-	-	-	-
18	-	S	-	-	-	-	-	-
19	-	S	-	S	-	C	-	-

S = Sim, D. S = deiscência de sutura, E. M = exposição da membrana, I. P. O = infecção pós-operatória, T = lado teste, C = lado controle.

Fonte: Elaboração própria.

Em todos os casos, a realização do enxerto permitiu a instalação dos implantes dentários. Nos casos em que os enxertos em bloco falharam, foi realizado um novo procedimento de enxertia utilizando enxerto particulado (Plenum®Oss hp, Plenum®,

Jundiaí, Brasil) e membrana (Plenum®Guide, Plenum®, Jundiaí, Brasil) e os implantes foram instalados no mesmo procedimento cirúrgico. Dos 38 implantes instalados (19 no grupo teste e 19 no grupo controle), nenhum foi perdido.

5.1 Manutenção do Volume dos Enxertos

Foram incluídos para a análise tomográfica 16 participantes. Os resultados indicam superioridade na manutenção do volume do enxerto Plenum®Oss 3Dβfit em relação ao enxerto autógeno. As médias obtidas para reabsorção (redução) do volume dos enxertos indicam que o enxerto autógeno perdeu cerca de 3x o volume em comparação com Plenum®Oss 3Dβfit (12,93% e 4,12%, respectivamente).

Além disso, no grupo tratado pelo Plenum®Oss 3Dβfit não foi observada diferença estatística significativa em relação ao volume do enxerto (mm³) entre o período do pós-operatório imediato e o pós-operatório de 8 meses ($p = 0,20$; $r = 0,97$), ou seja, a taxa de reabsorção observada em $4,12 \pm 2,71\%$ corroboram à manutenção de volume do enxerto sintético frente ao grupo tratado com enxerto ósseo autógeno, no qual os dados revelaram uma reabsorção significativa (mm³) entre o pós-operatório imediato e o pós-operatório de 8 meses ($p < 0,01$; $r = 0,97$).

Tabela 2 - Estatística descritiva para os dados de reabsorção de volume para o enxerto autógeno e Plenum®Oss 3Dβfit

	Enxerto autógeno		Plenum® Oss 3Dβ fit	
	Média (EP)	Mediana (Mín; Max)	Média (EP)	Mediana (Mín; Max)
7 dias (mm³)	132,10 (17,57)	105,14 (56,57; 245,91)	231,76 (21,26)	228,70 (105,35; 398,01)
8 meses (mm³)	113,11 (14,91)	89,77 (50,27; 233,36)	224,73 (22,74)	231,42 (89,72; 400,87)
% Reabsorção	12,93 (2,22)	13,51 (0,61; 31,04)	4,12 (2,71)	2,24 (-22,43; 27,30)

EP= erro padrão.

Fonte: Elaboração própria.

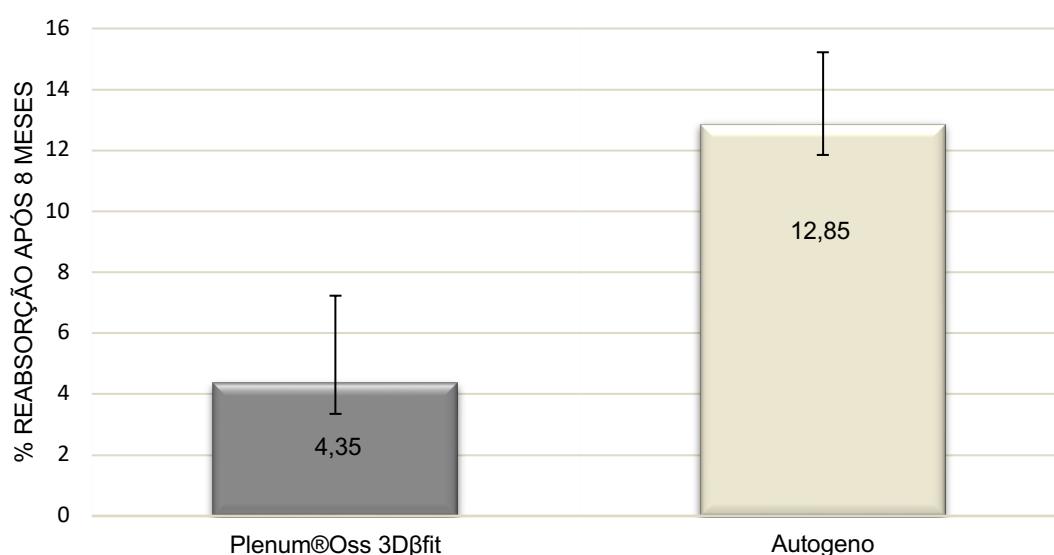
Tabela 3 - Teste de ANOVA fator único para comparação entre os dados de reabsorção de volume para o enxerto autólogo e Plenum®Oss 3Dβfit

Comparação* entre grupos (Plenum®Oss 3Dβfit e autólogo)	Diferença entre as médias	IC de 95%			p-value
% Reabsorção	8,81	2,38	-	15,23	0,0105

*Teste de Scheffé e Tukey.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 3 - Gráfico da manutenção de volume dos enxertos após 8 meses de cicatrização no grupo que utilizou o enxerto ósseo autólogo e o enxerto Plenum®Oss 3Dβfit

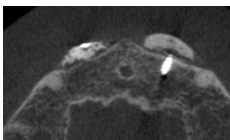
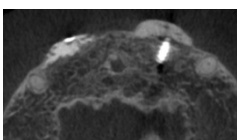
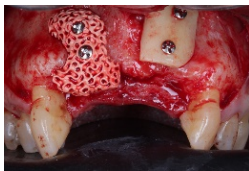
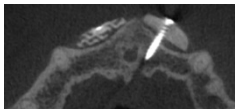
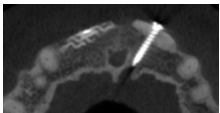
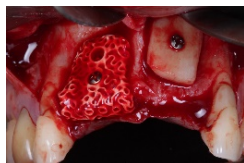
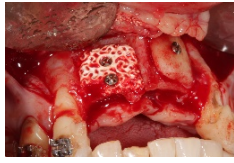
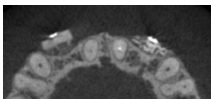
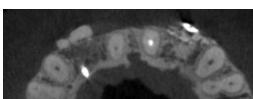
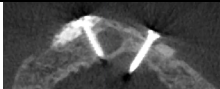
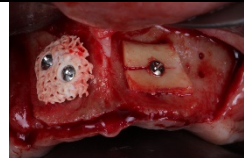
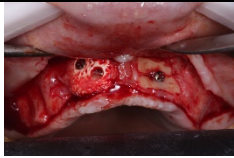
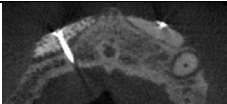
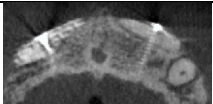
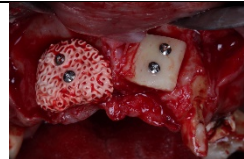
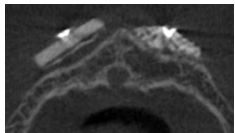
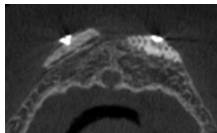
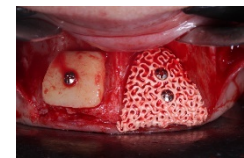
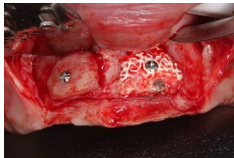
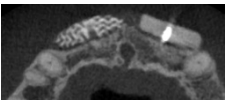
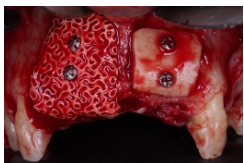
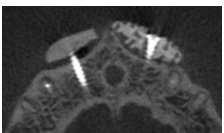
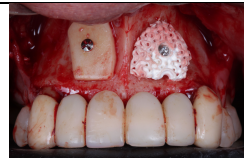


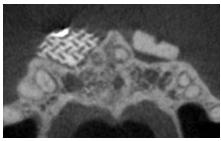
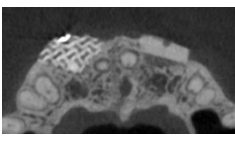
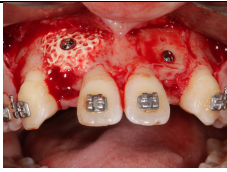
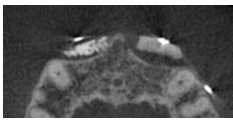
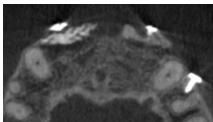
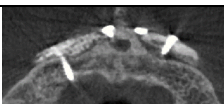
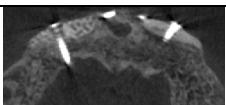
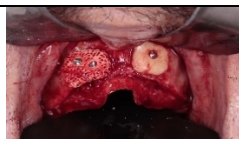
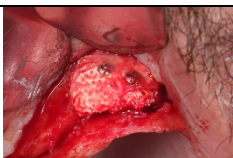
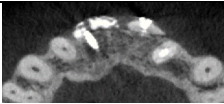
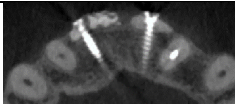
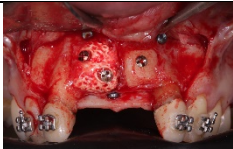
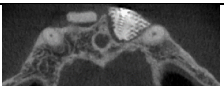
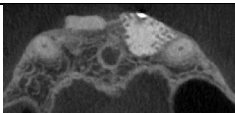
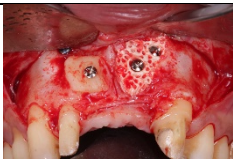
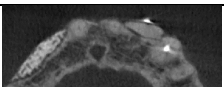
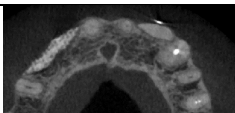
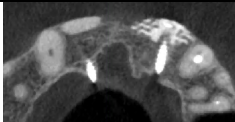
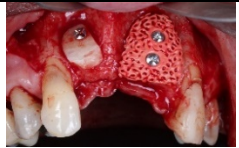
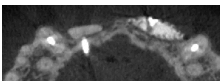
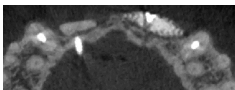
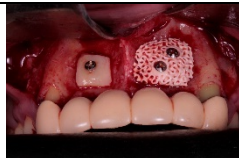
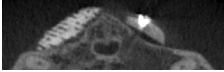
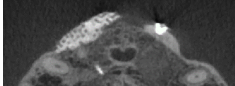
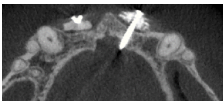
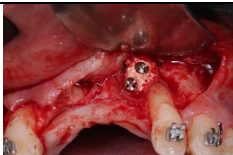
Fonte: Elaboração própria.

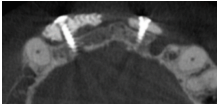
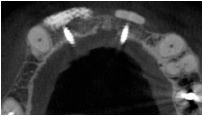
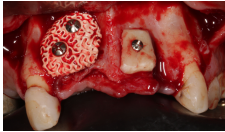
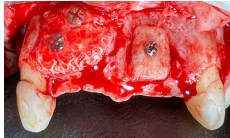
5.2 Adaptação dos Enxertos ao Leito Receptor

O Quadro 2 indica os 19 casos clínicos, com as imagens de tomografia no pós-operatório (PO) imediato (1 semana) e tardio (8 meses), além das fotografias clínicas também no dia da cirurgia e após 8 meses, no momento da reabertura para instalação dos implantes dentários. A Figura 4 ilustra o que foi observado na maioria dos casos clínicos, nos quais os enxertos ósseos personalizados Plenum®Oss 3Dβfit estão integrados ao leito receptor e o enxerto autólogo apresenta “gap” entre o enxerto e o leito receptor.

Quadro 2 - Imagens da tomografia computadorizada de feixe cônico após 1 semana e 8 meses de pós-operatório, assim como fotografias clínicas no momento de fixação dos enxertos e também após 8 meses, no momento da reabertura para instalação dos implantes dentários

Paciente	Tomografia do PO imediato (T2)	Tomografia do PO tardio (T3)	Fotografia do PO imediato	Fotografia do PO tardio	Incluído no cálculo de manutenção de volume
01					SIM
02					SIM
03					SIM
04					SIM
05					NÃO
06					SIM
07					SIM
08		Falha de ambos enxertos ósseos antes do período de 8 meses		Falha de ambos enxertos ósseos antes do período de 8 meses	NÃO

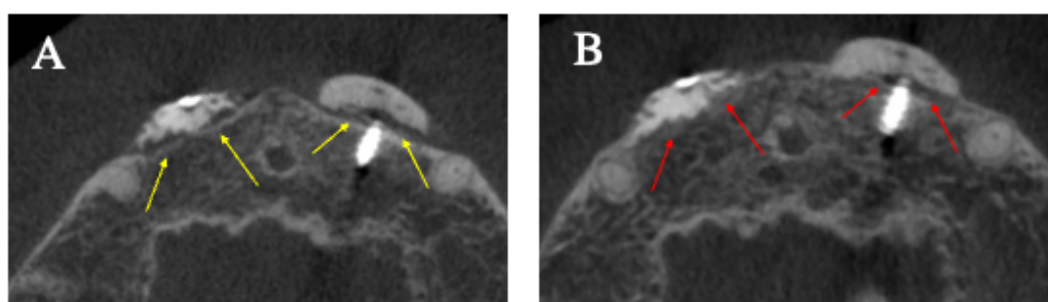
09					SIM
10					SIM
11					SIM
12					SIM
13					SIM
14					SIM
15					SIM
16				Falha de ambos enxertos ósseos antes do período de 8 meses	NÃO
17					SIM
18					SIM

19					SIM
----	---	---	--	---	-----

(PO= Pós-operatório).

Fonte: Arquivo pessoal da autora.

Figura 4 - Imagens da tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) no pós-operatório imediato (após 1 semana) e tardio (após 8 meses)



- a) TCFC após 1 semana da instalação do enxerto. O exame indica “gaps” existentes (setas amarelas), nas quais os “gaps” são menores para o Plenum® Oss 3Dβfit do que para o enxerto ósseo autógeno. b) TCFC após 8 meses da instalação do enxerto. As setas vermelhas indicam perfeita integração do enxerto ao leito receptor para o Plenum® Oss 3Dβfit e linha de descontinuidade para o enxerto ósseo autógeno.

Fonte: Arquivo pessoal da autora.

5.3 Tempo para Instalação dos Enxertos

Em relação à análise do tempo para realização dos enxertos ósseos, os procedimentos cirúrgicos foram cronometrados e o tempo médio para remoção e fixação do enxerto autógeno (grupo controle) foi de 34.7 (± 14.5) minutos e o tempo médio para fixação do enxerto ósseo customizado (grupo teste) foi de 9.4 (± 4.1) minutos ($p < 0,0001$).

Tabela 4 - Estatística descritiva para os dados de tempo cirúrgico para instalação para o enxerto autógeno e Plenum® Oss 3Dβfit.

Variáveis	Descritiva		
	Média (DP)	Mediana (Min; Max)	95% (IC)
Enxerto autógeno	34,65 (14,50)	28,40 (16,20; 70,20)	27,66 - 41,64
Plenum® Oss 3Dβfit	9,40 (4,06)	8,25 (3,20; 17,10)	7,44 - 11,36

DP= desvio padrão; IC = intervalo de confiança.

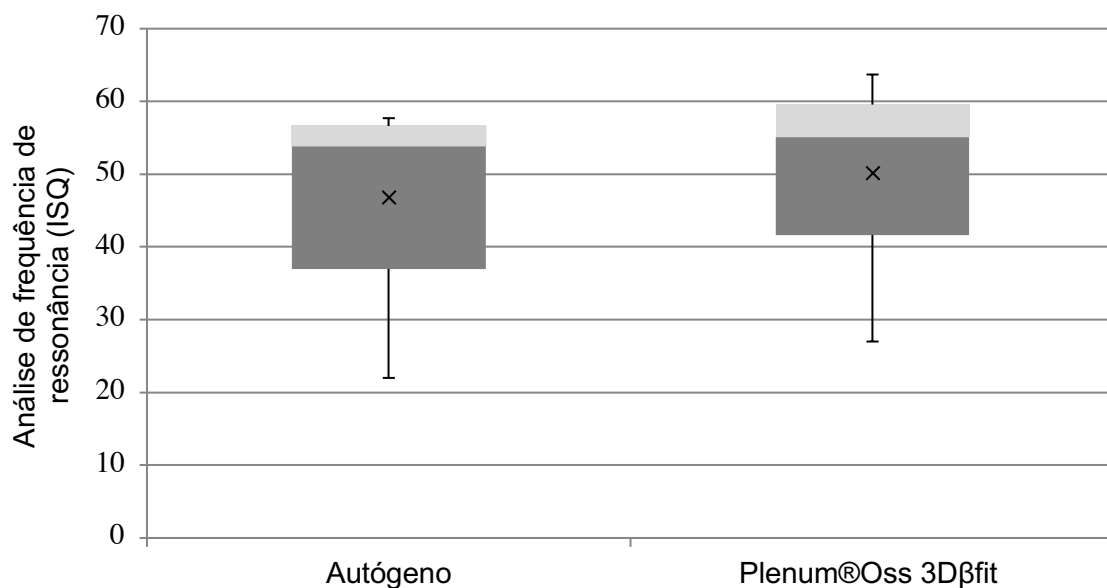
Fonte: Elaboração própria.

5.4 Análise da Estabilidade dos Implantes

A análise da frequência de ressonância foi realizada imediatamente após a colocação do implante (estabilidade primária) e também após 6 meses (estabilidade secundária).

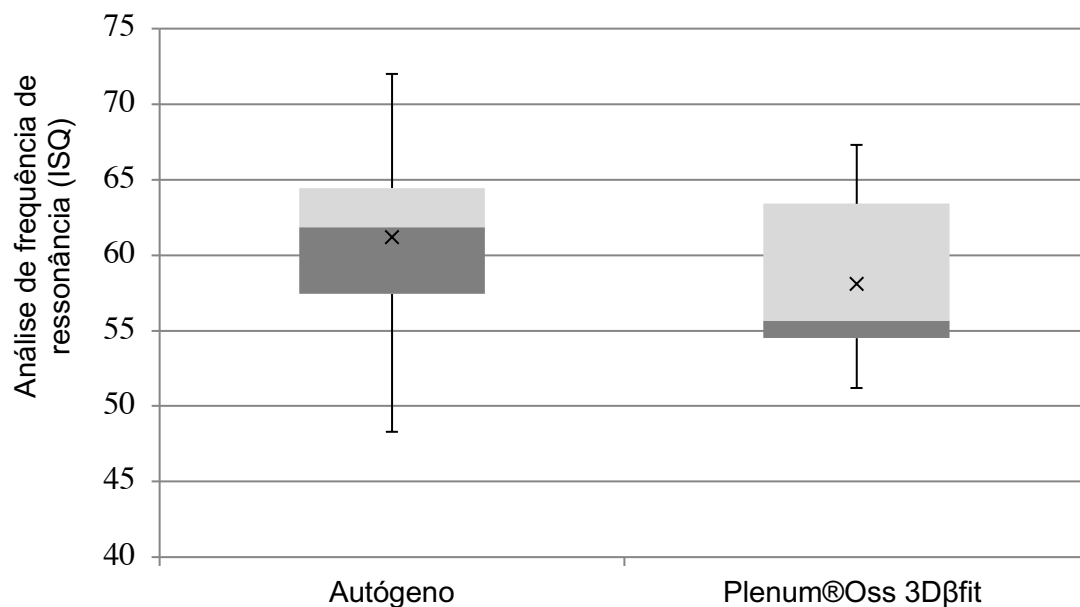
Não foram encontradas diferenças significativas entre a estabilidade primária e secundária dos implantes instalados tanto no grupo teste quanto no grupo controle (estabilidade primária do grupo autógeno de $46,8 \pm 12,5$ ISQ e Plenum®Oss 3Dβfit $50,1 \pm 13,2$ ISQ, estabilidade secundária de autógeno $61,2 \pm 6,9$ ISQ e Plenum®Oss 3Dβfit $58,1 \pm 5,4$ ISQ), $p > 0,05$.

Figura 4 - Gráfico de boxsplot indicando os valores de estabilidade primária nos grupos teste (Plenum®Oss 3Dβfit) e controle (Autógeno). Não houve diferente significativa entre os grupos.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 5 - Gráfico de boxsplot indicando os valores de estabilidade primária nos grupos teste (Plenum®Oss 3Dβfit) e controle (Autógeno). Não houve diferente significativa entre os grupos.



Fonte: Elaboração própria.

5.5 Análise Histológica

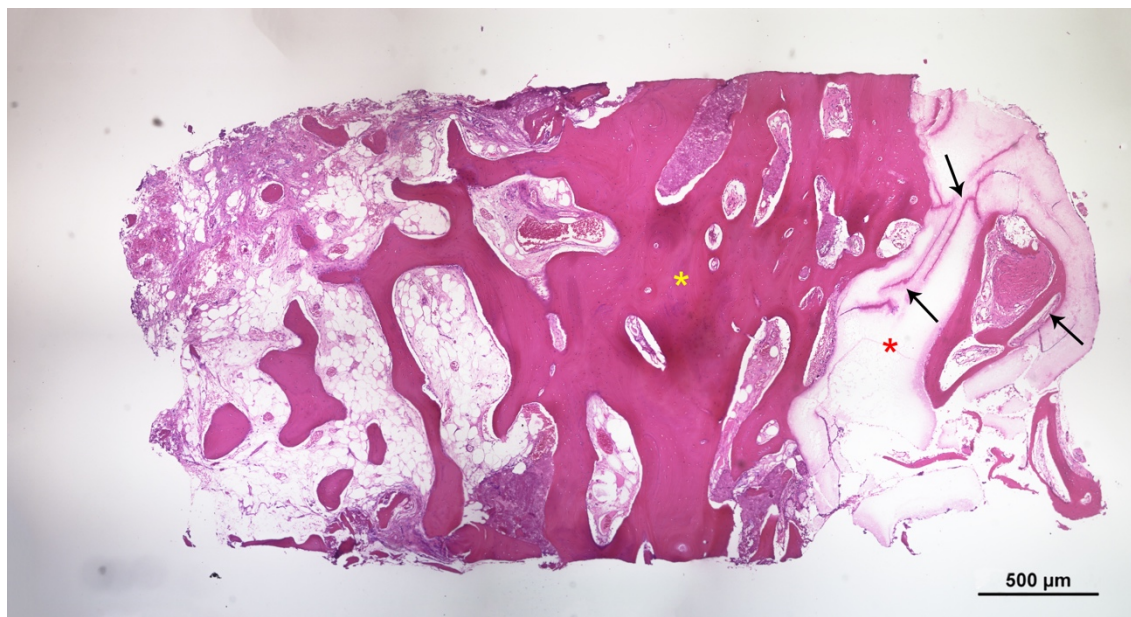
Inicialmente, foi proposta a avaliação histomorfométrica mensurando a porcentagem de osso neoformado, enxerto residual, tecido ósseo nativo e tecido mole. No entanto, após 8 meses de regeneração não foi possível diferenciar o osso neoformado do osso nativo, provavelmente devido ao estágio avançado de maturação óssea (figuras 6, 7 e 8). Foi realizada, portanto, a coloração de Tricrômio de Mallory, na tentativa de diferenciar osso neoformado do osso nativo do paciente⁷⁴ (figuras 9 e 10). Nesta coloração também não foi possível realizar a diferenciação dos tecidos para uma análise histomorfométrica, portanto, para não supervalorizar os resultados deste estudo clínico, optou-se em realizar uma análise histológica descritiva.

A histologia das biópsias tanto do grupo do dispositivo Plenum®Oss 3Dβfit quanto do grupo controle (enxerto ósseo autógeno) não revelaram em nenhum espécime infiltrado inflamatório crônico, sendo que o Plenum®Oss 3Dβfit revelou segurança e eficácia em relação aos processos inflamatórios a longo prazo (8 meses de regeneração) (Figuras 6 e 7). O tecido ósseo neoformado adjacente em ambos os grupos mostrou-se sadio com atividade dos osteócitos em matriz óssea em estágio de mineralização avançado (tecido ósseo maduro) com presença de ósteon revelando nutrição dos tecidos.

A neoformação óssea presente no interior dos poros do dispositivo Plenum®Oss 3Dβfit com osteóide no interior destes macroporos e tecido mineralizado adjacente ao enxerto pode ser identificada na Figura 8. Os osteócitos ativos estão presentes em ambos os grupos envolvidos por lacunas e lamelas concêntricas revelando estágio de mineralização da matriz óssea de tecido ósseo maduro.

Figura 6 - Imagem histológica da biópsia obtida no grupo teste (Plenum®Oss 3Dβfit) em aumento de 4x (coloração H&E).

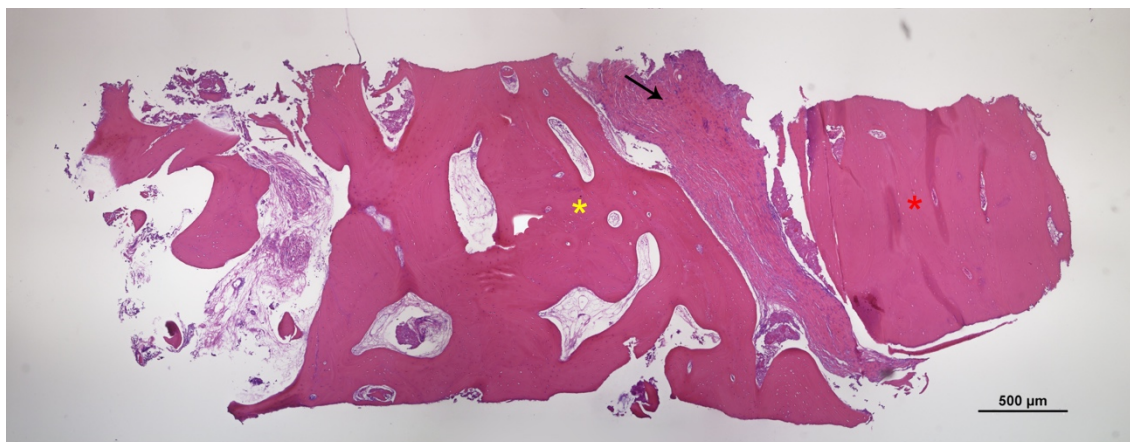
Asterisco vermelho indica o enxerto Plenum®Oss 3Dβfit e o asterisco amarelo indica o tecido



ósseo em íntimo contato com o enxerto. É possível identificar que o osso neoformado se assemelha ao osso nativo do paciente. Observa-se lamelas ósseas concêntricas e ósteons, revelando a vascularização do tecido ósseo. Além disso, no interior dos poros do enxerto é possível visualizar a neoformação óssea (setas pretas).

Fonte: Elaboração própria.

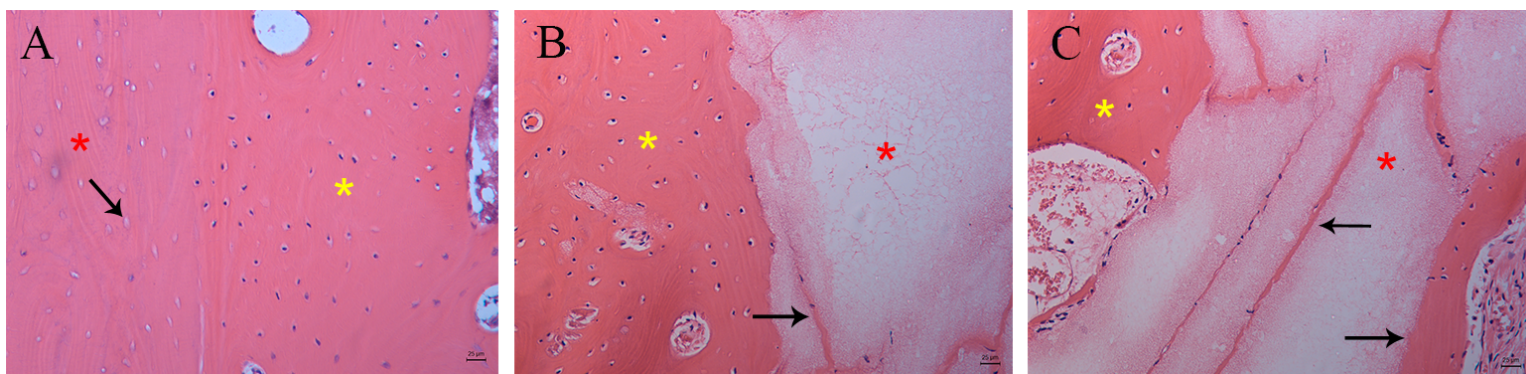
Figura 7 - Imagem histológica da biópsia obtida no grupo controle (enxerto autógeno) em aumento de 4x (coloração H&E).



Asterisco vermelho indica o enxerto autógeno e o asterisco amarelo indica o tecido ósseo. No grupo controle, em alguns casos não foi possível visualizar íntimo contato entre o enxerto e o tecido ósseo, devido a interposição de tecido fibroso (seta preta). É possível identificar que o osso neoformado se assemelha ao osso nativo do paciente. Observa-se lamelas ósseas concêntricas e ósteons, revelando a vascularização do tecido ósseo.

Fonte: Elaboração própria.

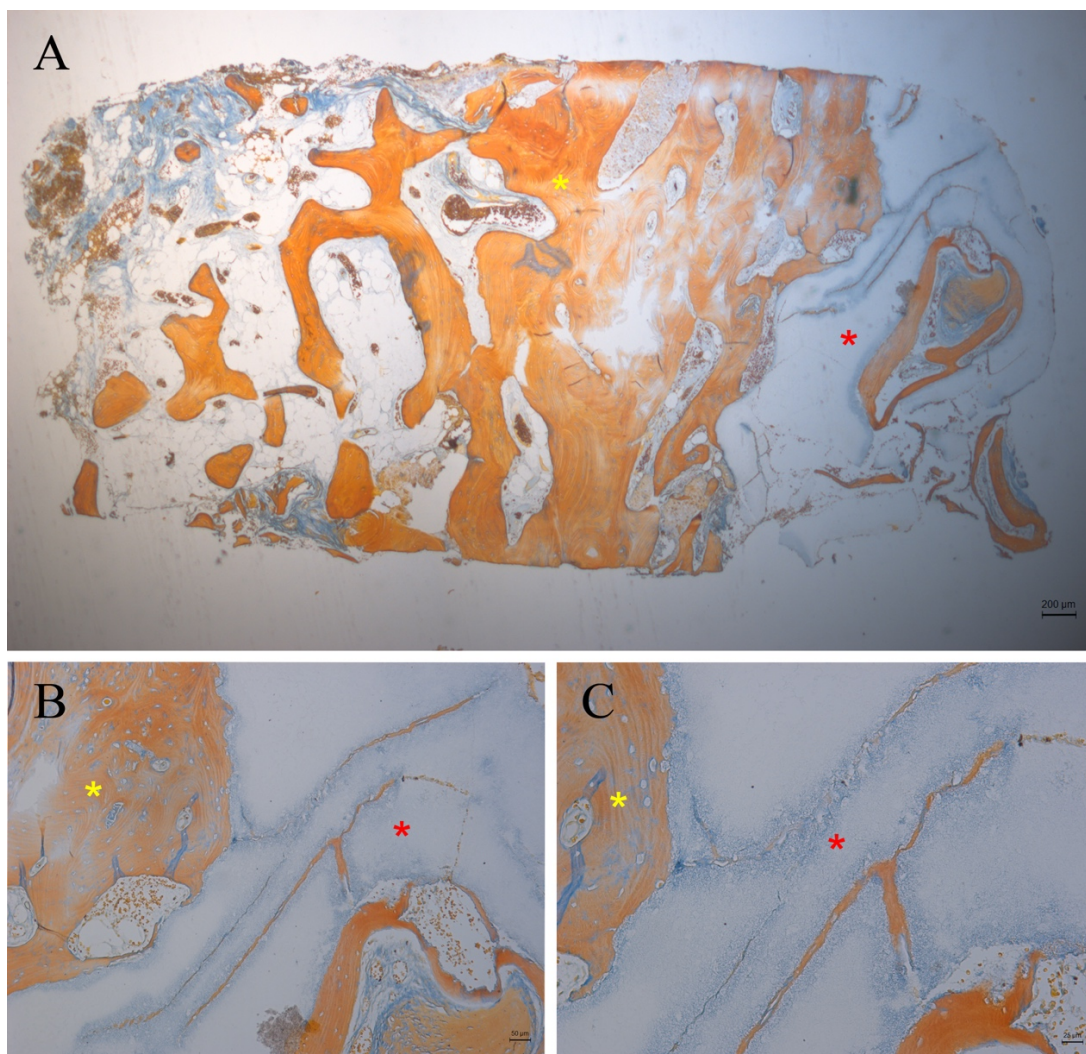
Figura 8 - Imagens histológicas das biópsias obtidas no grupo teste (Plenum®Oss 3Dβfit e no grupo controle (enxerto autógeno) em aumento de 20x (coloração H&E).



a) Imagem do grupo controle, indicando íntimo contato entre o enxerto autógeno e o tecido ósseo. Asterisco vermelho indica o enxerto autógeno e o amarelo indica o tecido ósseo. Seta preta indica lacunas no enxerto autógeno referente aos osteócitos sem núcleo. b) Imagem do grupo teste indicando íntimo contato entre o Plenum®Oss 3Dβfit e o tecido ósseo, sem sinais inflamatórios. Asterisco amarelo indica o tecido ósseo e o vermelho indica o enxerto. Setas pretas indicam neoformação óssea no interior dos poros do enxerto. c) Imagem histológica do grupo teste indicando neoformação óssea no interior dos poros do enxerto (setas pretas). Asterisco amarelo corresponde ao tecido osseo e o vermelho ao enxerto Plenum®Oss 3Dβfit.

Fonte: Elaboração própria.

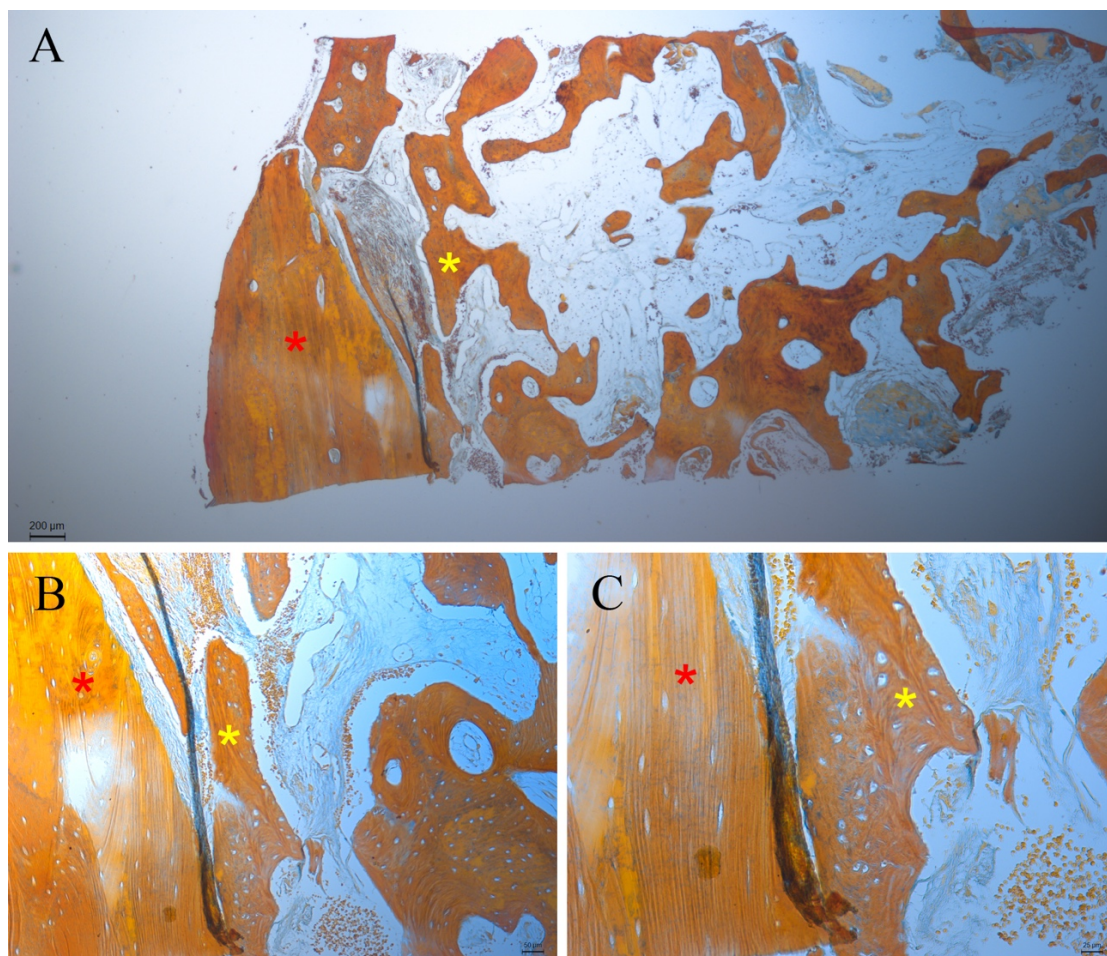
Figura 9 - Imagem histológica da biópsia obtida no grupo teste (coloração Tricrômio de Mallory).



O asterisco vermelho indica o enxerto Plenum®Oss 3Dβfit e o amarelo indica o tecido ósseo. Usando a coloração de Tricrômio de Mallory não foi possível distinguir o tecido ósseo nativo e o osso neoformado. a) Aumento de 2,5x. b) Aumento de 10x. c) Aumento de 20x.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 10 - Imagem histológica da biópsia obtida no grupo controle (coloração Tricrômio de Mallory).



O asterisco vermelho indica o enxerto autólogo e o amarelo indica o tecido ósseo. Usando a coloração de Tricrômio de Mallory não foi possível distinguir o tecido ósseo nativo e o osso neoformado. a) Aumento de 2,5x. b) Aumento de 10x. c) Aumento de 20x.

Fonte: Elaboração própria.

5.6 Análise Imuno-Histoquímica

Foram utilizadas quatro proteínas relacionadas ao metabolismo ósseo para avaliar a reação imuno-histoquímica: ALP, OCN, BMP-2 e VEGF.

Para ALP, no grupo autólogo, evidenciou-se uma discreta presença de imunomarcações nas células da linhagem osteoblástica, provavelmente pela etapa de maturação óssea em que se encontra o tecido ósseo coletado pela trefina. No grupo Plenum® Oss 3Dβfit, observou-se áreas de formação óssea, com células da linhagem osteoblástica marcadas positivamente para ALP, de forma moderada. Já para BMP-2, foi pouco evidenciada em ambos os grupos, porém mais evidenciada, ainda que de

forma discreta, no grupo Plenum®Oss 3Dβfit, onde foram observadas células em diferenciação osteoblástica nas áreas coletadas pela trefina.

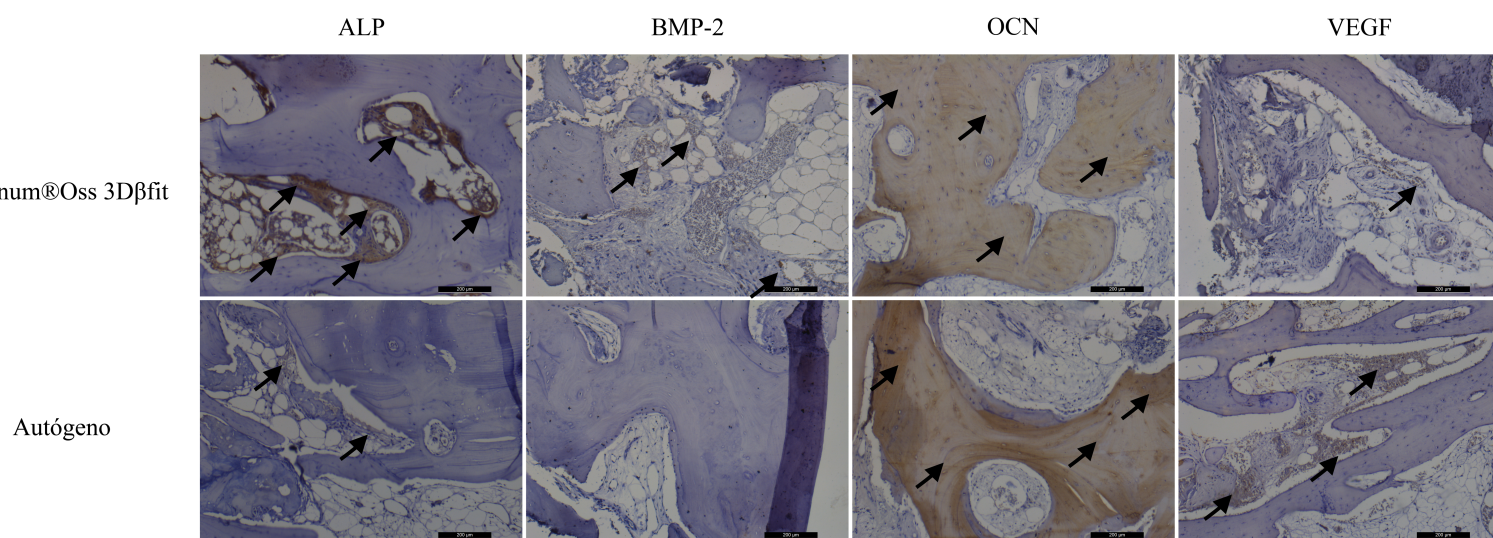
Para OCN, no grupo autógeno, observou-se a presença de imuno-marcações no tecido ósseo e em osteócitos. No grupo Plenum®Oss 3Dβfit, foram evidenciadas áreas com células da linhagem osteoblástica positivamente marcadas para osteocalcina. Também foram evidenciadas áreas com marcação positiva da osteocalcina caracterizando a precipitação de minerais sobre a matriz de colágeno. Tecido ósseo neoformado é observado em íntimo contato com as células marcadas positivamente para esta proteína (células da linhagem osteoblástica além de osteócitos presentes na matriz óssea mineralizada).

Para VEGF, houve áreas positivamente marcadas no grupo autógeno, evidenciando células da linhagem osteoblástica presentes no tecido ósseo coletado pela trefina. Já no grupo Plenum®Oss 3Dβfit, foram evidenciadas áreas com discreta marcação positiva para a VEGF.

No grupo autógeno, portanto, há um processo de formação óssea mais adiantado e evidencia-se pouca atividade osteoblástica. A marcação positiva para osteocalcina evidencia a maturidade do tecido ósseo coletado pela trefina. A VEGF mantém-se marcada positivamente em algumas regiões presentes no tecido ósseo coletado pela trefina. Já no grupo Plenum®Oss 3Dβfit ficou bastante evidenciada a presença de atividade osteoblástica, onde marcadores importantes para a formação óssea apresentaram-se positivos: ALP, relacionado à precipitação de fosfato e osteocalcina, relacionado à precipitação de cálcio e as etapas tardias de mineralização óssea. Estes dois marcadores evidenciam importante atividade osteoblástica em contato com o biomaterial utilizado. A BMP-2 mostra a diferenciação osteoblástica presente no tecido ósseo coletado. A discreta marcação da VEGF pode estar relacionada ao estágio de remodelação óssea evidenciado no momento da coleta do tecido ósseo.

Desta maneira, é possível concluir que o grupo autógeno se encontra em estágio mais avançado nos processos reparacionais. No entanto, vale destacar que a atividade celular observada no grupo Plenum® Oss 3Dβ fit é bastante positiva para as etapas reparacionais e para a manutenção da vitalidade e viabilidade celular no tecido ósseo coletado.

Figura 11 - Imagens representativas de ambos os grupos, apresentando a imunomarcac o para cada uma das proteínas avaliadas no estudo.



A marca o com diaminobenzidina apresenta colora o marrom nas células e região da matriz extracelular mostrando a presença dos antígenos de interesse. A contracolora o foi realizada com hematoxilina de Meyer. (Aumento de 10x).

Fonte: Elabora o própria.

6 DISCUSSÃO

Foi identificado por este estudo clínico que após o período de 8 meses, o enxerto autógeno apresentou uma redução volumétrica cerca de 3x maior em comparação ao Plenum®Oss 3Dβfit ($12,93\% \pm 2,22\%$, e $4,12\% \pm 2,71\%$, respectivamente). Além disso, ambos os grupos apresentaram adequada neoformação óssea, sem infiltrado inflamatório, com tecido ósseo favorável para instalação de implantes dentários, com maturação óssea mais avançada no grupo autógeno. Contudo, a maturação apresentada pelo Plenum®Oss 3Dβ fit também foi positiva, permitindo a instalação de implantes dentários, sem diferenças significativas entre os grupos em relação a estabilidade primária e secundária dos implantes instalados.

A maior porcentagem de reabsorção do enxerto autógeno encontrada neste estudo já foi anteriormente identificada por outros estudos clínicos, sendo uma característica já conhecida do enxerto autógeno⁷⁵⁻⁷⁷. Alérico FA et al.⁷⁸ em um estudo clínico prospectivo utilizaram o enxerto autógeno do ramo da mandíbula para reconstrução de maxilas. O exame de tomografia computadorizada de feixe cônico foi realizado após 10 dias do procedimento cirúrgico e após 6 meses. A média de reabsorção do enxerto autógeno foi de 18,38% após 6 meses, maior do que a taxa de 12,93% encontrada neste estudo clínico após 8 meses. No entanto, Spin-Neto et al.⁷⁰ em outro estudo clínico, compararam a manutenção volumétrica do enxerto autógeno em relação ao enxerto alógeno. Após 6 a 8 meses do procedimento cirúrgico, apenas o enxerto alógeno corticocancellous apresentou redução volumétrica, enquanto o enxerto autógeno apresentou aumento do volume ósseo em 1,5%.

A grande diferença entre a reabsorção do enxerto autógeno e do Plenum®Oss 3Dβfit neste estudo, também se deve as características do enxerto customizado. O Plenum®Oss 3Dβfit apresenta porosidade de 400μm e estabilidade dimensional por se apresentar em bloco. Estas características favorecem o processo de integração do enxerto e neoformação óssea de modo que a reabsorção tomográfica se torna mínima, mesmo utilizando o β-TCP como material para confecção do enxerto ósseo. Não há na literatura outros estudos clínicos avaliando a estabilidade volumétrica dos enxertos impressos 3D, porém Menezes JD et al.⁷⁹ em um estudo clínico em seio maxilar, teve como intuito avaliar as alterações volumétricas após o enxerto com osso autógeno, β-TCP, β-TCP associado ao autógeno, vidro bioativo e vidro bioativo

associado ao enxerto autógeno. Após 6 meses de reparo, foi identificado que as maiores taxas de reabsorção óssea eram encontradas quando o enxerto autógeno era utilizado, sendo a maior quando ele foi utilizado isoladamente ($630.699 \pm 300.9 \text{ mm}^3$) e a menor, quando o β -TCP foi utilizado isoladamente ($315.772 \pm 125.6 \text{ mm}^3$). No entanto, o estudo clínico não encontrou diferença significativa entre os grupos. Diferentemente deste estudo, em que a reabsorção do Plenum®Oss 3D β fit foi cerca de 3x menor do que a do enxerto autógeno.

Além do exame tomográfico deste estudo clínico ter indicado satisfatória neoformação óssea tanto no grupo teste, quanto no controle, com maior estabilidade volumétrica quando o Plenum®Oss 3D β fit foi utilizado, estes dados foram ainda mais fundamentados com a análise histológica, onde foi possível confirmar que o tecido presente na imagem tomográfica era de fato tecido ósseo. Além disso, que esta neoformação após 8 meses já estaria em estágio avançado, com osso lamelar em ambos os grupos. O período de 8 meses foi adotado por este estudo clínico utilizando como referencia o estudo de Spin-Neto et al.⁷⁰ em que após o período de 8 meses de reparo, as regiões enxertadas com osso autógeno ainda apresentavam áreas osso não vital. Além disso, o período de 8 meses foi adotado por outros estudo clínicos que utilizaram o enxerto cerâmico^{80,81} para regenerações ósseas. Como para este estudo clínico, o tempo de reparo deveria ser o mesmo tanto para o enxerto autógeno, quanto para o Plenum®Oss 3D β fit, foi adotado o intervalo de 8 meses. Porém, após este período de regeneração, não foi possível distinguir o osso neoformado do osso nativo. Apesar desta limitação ter comprometido a análise histomorfométrica entre os grupos, nos forneceu um dado clínico importante, de que ambos enxertos ósseos após 8 meses apresentam tecido ósseo maduro, lamelar, favorável para instalação de implantes dentários, sem apresentar diferença entre a estabilidade primária e secundária obtidas em ambos os grupos. Outros estudos devem ser realizados utilizando um período de reparo menor para verificar se é possível a redução deste período para 6 meses ou menos e também para avaliar a histomorfometria.

Em relação a análise histológica, o presente estudo pode indicar alta confiabilidade na utilização do enxerto Plenum®Oss 3D β fit, apresentando adequada regeneração óssea, sem infiltrado inflamatório e presença de tecido neoformado semelhante ao tecido ósseo nativo do paciente. A literatura carece de estudos clínicos avaliando histologicamente enxertos impressos 3D. O único estudo de Schuckert et al.⁶³, um caso clínico, utilizou o enxerto impresso 3D com policaprolactona associada

a PRP e rhBMP para regeneração óssea de tecido peri-implantar. Após 6 meses, a biopsia foi obtida indicando osso lamelar vital. No entanto, a associação de osteoindutores dificultou a análise isolada do enxerto impresso no tecido ósseo. Além disso, o material utilizado (policaprolactona) pode levar a reações de corpo estranho e falha⁵⁹. Por este motivo, a utilização de beta-TCP para impressão de substitutos ósseos oferece propriedades superiores ao biomaterial.

Dentre as complicações pós-operatórias, a exposição da membrana PlenumGuide® (Plenum®, Jundiaí, São Paulo) foi a mais comum. Apesar da utilização de membranas em enxertos em bloco ser questionável, Zaki et al.⁸² indicaram em uma revisão sistemática que não há diferenças em relação ao aumento na incidência de complicações e no sucesso dos enxertos quando utiliza-se ou não membranas para recobrimento de enxertos em bloco em aumentos horizontais e ainda, que o uso de membranas pode ser benéfico na redução da reabsorção dos enxertos ósseos. Apesar dos resultados prévios desta revisão sistemática, o presente estudo clínico indicou que a utilização de membranas para recobrimento de enxertos em bloco pode estar relacionada a exposição precoce, principalmente quando membranas espessas são utilizadas, o que pode ter favorecido a subsequente exposição e falha precoce dos enxertos ósseos, uma vez que dentre os 9 participantes que apresentaram exposição da membrana, 6 apresentaram posterior exposição do enxerto ósseo e 2 apresentaram posterior falha do enxerto. A exposição do enxerto ósseo é uma complicação esperada quando se utiliza enxerto em bloco, porém a quantidade de exposições apresentadas neste estudo clínico foram superiores as já encontradas na literatura, o que pode ser explicado pela utilização da membrana. Yang et al.⁸³ utilizaram enxerto em bloco autólogo para aumento do rebordo alveolar. Dos 22 blocos enxertados, 3 apresentaram exposição.

Este estudo apresenta limitações relacionadas à falta de análise histomorfométrica e microtomografia das biópsias. Além disso, este estudo avaliou o efeito do substituto ósseo impresso em 3D para defeitos horizontais; outros estudos clínicos devem ser realizados para avaliar o efeito desses enxertos para defeitos ósseos mais desafiadores.

7 CONCLUSÃO

Por meio dos resultados deste estudo clínico foi possível concluir que a utilização do Plenum®Oss 3Dβfit mostrou-se uma alternativa viável aos enxertos ósseos autógenos em bloco, reduzindo o tempo cirúrgico, apresentando maior estabilidade volumétrica e aceitação biológica favorável.

REFERÊNCIAS*

1. Khan SN, Cammisa FP Jr, Sandhu HS, Diwan AD, Girardi FP, Lane JM. The biology of bone grafting. *Am Acad Orthop Surg*. 2005; 13(1): 77-86.
2. Michel J, Penna M, Kochen J, Cheung H. Recent advances in hydroxyapatite scaffolds containing mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int*. 2015; 2015: 305217.
3. Zizzari VL, Zara S, Tetè G, Vinci R, Gherlone E, Cataldi A. Biologic and clinical aspects of integration of different bone substitutes in oral surgery: a literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016; 122(4): 392-402.
4. Conte-Neto N, Esteves J, Spin-Neto R, Oliveira G, Marcantonio R, Marcantonio Junior E. Biomateriais substitutos ósseos: princípios básicos e aplicação clínica. In: Bezerra F, Romanos G, editors, *Excelencia clínica em Implantodontia*. Sao Paulo: Quintessence Publishing; 2013. v.1. p. 193-218.
5. Kao ST, Scott DD. A review of bone substitutes. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2007 Nov;19(4): 513-21.
6. Wenz B, Oesch B, Horst M. Analysis of the risk of transmitting bovine spongiform encephalopathy through bone grafts derived from bovine bone. *Biomaterials*. 200; 22(12): 1599-606.
7. Gupta R, Kumar A. Bioactive materials for biomedical applications using sol-gel technology. *Biomed Mater*. 2008; 3(3): 034005.
8. Kamitakahara M, Ohtsuki C, Miyazaki T. Review paper: behavior of ceramic biomaterials derived from tricalcium phosphate in physiological condition. *J Biomater Appl*. 2008; 23(3):197-212.
9. Luongo F, Mangano FG, Macchi A, Luongo G, Mangano C. Custom-Made synthetic scaffolds for bone reconstruction: a retrospective, multicenter clinical study on 15 patients. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 5862586.
10. Garagiola U, Grigolato R, Soldo R, Bacchini M, Bassi G, Roncucci R, et al. Computer-aided design/computer-aided manufacturing of hydroxyapatite scaffolds for bone reconstruction in jawbone atrophy: a systematic review and case report. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2016; 4; 38(1): 2.
11. Tumedei M, Savadori P, Del Fabbro M. Synthetic Blocks for Bone Regeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2019; 28; 20(17): 4221.
12. Lee S, Choi D, Shim JH, Nam W. Efficacy of three-dimensionally printed polycaprolactone/beta tricalcium phosphate scaffold on mandibular reconstruction. *Sci Rep*. 2020; 18; 10(1): 4979.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

13. Mangano F, Macchi A, Shibli JA, Luongo G, Lezzi G, Piattelli A, et al. Maxillary ridge augmentation with custom-made CAD/CAM scaffolds. A 1-year prospective study on 10 Patients. *J Oral Implantol*. 2014; 40(5): 561-9.
14. Figliuzzi M, Mangano FG, Fortunato L, De Fazio R, Macchi A, Lezzi G et al. Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with custom-made, computer-aided design/computer-aided manufacturing porous hydroxyapatite scaffolds. *J Craniofac Surg*. 2013; 24(3): 856-9.
15. Jacotti M, Barausse C, Felice P. Posterior atrophic mandible rehabilitation with onlay allograft created with CAD-CAM procedure: a case report. *Implant Dent*. 2014; 23(1): 22-8.
16. Li J, Zhang L, Lv S, Li S, Wang Na, Zhang Z. Fabrication of individual scaffolds based on a patient-specific alveolar bone defect model. *J Biotechnol*. 2011; 10; 151(1): 87-93.
17. Mangano F, Zecca P, Pozzi-Taubert S, Macchi A, Ricci M, Luongo G et al. Maxillary sinus augmentation using computer-aided design/computer-aided manufacturing (CAD/CAM) technology. *Int J Med Robot*. 2013; 9(3): 331-8.
18. Tarsitano A, Mazzoni S, Cipriani R, Scotti R, Marchetti C, Ciocca L. The CAD-CAM technique for mandibular reconstruction: an 18 patients oncological case-series. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014; 42(7):1460-4.
19. Mangano FG, Zecca PA, van Noort R, Apresyan S, lezzi G, Piattelli A et al. Custom-made computer-aided-design/computer-aided-manufacturing biphasic calcium-phosphate scaffold for augmentation of an atrophic mandibular anterior ridge. *Case Rep Dent*. 2015; 2015: 941265.
20. Johson, K. A study of the dimensional changes occurring in the maxilla following tooth extraction. *Aust Dent J*. 1969, 14, 241-244.
21. Levi I, Halperin-Sternfeld M, Horwitz J, Zigdon-Giladi H, Machtei EE. Dimensional changes of the maxillary sinus following tooth extraction in the posterior maxilla with and without socket preservation. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017; 19, 952-958.
22. Hansson S, Halldin A. Alveolar ridge resorption after tooth extraction: A consequence of a fundamental principle of bone physiology. *J Dent Biomech*. 2012; 3, 1758736012456543.
23. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restor Dent*. 2003; 23, 313-323.
24. Ryu J-I, Yang B-E, Yi S-M, Choi H-G, On S-W, Hong S-J et al. Bone regeneration of a 3D-printed alloplastic and particulate xenogenic graft with rhBMP-2. *Int J Mol Sci*. 2021; 22, 12518.

25. Monje A, Chappuis V, Monje F, Muñoz F, Wang HL, Urban IA et al. The critical peri-implant buccal bone wall thickness revisited: an experimental study in the beagle dog. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2019; 34(6): 1328-1336.
26. Yamamichi N, Itose T, Neiva R, Wang H-L. Long-term evaluation of implant survival in augmented sinuses: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2008; 28, 163-169.
27. Scarano A, Piatelli A, Perrotti V, Manzon L, Iezzi G. Maxillary sinus augmentation in humans using cortical porcine bone: a histological and histomorphometrical evaluation after 4 and 6 months. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2011; 13, 13-18.
28. Iezzi G, Degidi M, Piattelli A, Mangano C, Scarano A, Shibli JA et al. Comparative histological results of different biomaterials used in sinus augmentation procedures: a human study at 6 months. *Clin Oral Implants Res*. 2012; 23, 1369-1376.
29. Mangano C, Giuliani A, De Tullio I, Raspanti M, Piattelli A, Iezzi G. Histological and histomorphometrical results of a 3D printed biphasic calcium phosphate ceramic 7 years after insertion in a human maxillary alveolar ridge. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021; 9:614325.
30. Khojasteh A, Kheiri L, Motamedian SR, Nadjmi N. Regenerative medicine in the treatment of alveolar cleft defect: a systematic review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015; 43(8): 1608-13.
31. Hallman M, Thor A. Bone substitutes and growth factors as an alternative/complement to autogenous bone for grafting in implant dentistry. *Periodontol* 2008; 47: 172-92.
32. Cao H, Kuboyama N. A biodegradable porous composite scaffold of PGA/beta-TCP for bone tissue engineering. *Bone*. 2010; 46, 386-395.
33. Walsh WR, Vizesi F, Michael D, Auld J, Langdown A, Oliver R et al. Beta-TCP bone grafts substitutes in a bilateral rabbit tibial defect model. *Biomaterials*. 2008; 29, 266-271.
34. Vanecek V, Klímia K, Kohout A, Foltán R, Jirousek O, Sedy J et al. The combination of mesenchymal stem cells and a bone scaffold in the treatment of vertebral body defects. *Eur Spine J*. 2013; 22, 2777-2786.
35. Jeong W-S, Kim Y-C, Min J-C, Park H-J, Lee E-J, Shim J-H et al. Clinical application of 3D-printed patient-specific polycaprolactone/beta tricalcium phosphate scaffold for complex zygomatico-maxillary defects. *Polymers (Basel)*. 2022; 14(4): 740.
36. Castilho M, Moseke C, Ewald A, Gbureck U, Groll J, Pires I et al. Direct 3D powder printing of biphasic calcium phosphate scaffolds for substitution of complex bone defects. *Biofabrication*. 2014; 6: 015006.

37. Asa'ad F, Pagni G, Pilipchuk SP, Gianni AB, Giannobile WV, Rasperini G. 3D-printed scaffolds and biomaterials: review of alveolar bone augmentation and periodontal regeneration applications. In *J Dent*. 2016; 1239842.
38. Zenh H, Pathak JL, Shi Y, Ran J, Liang L, Yan Q et al. Indirect selective laser sintering-printed microporous biphasic calcium phosphate scaffold promotes endogenous bone regeneration via activation of ERK1/2 signaling. *Biofabrication*. 2020;12: 025032.
39. Bruyas A, Lou F, Stahl AM, Gardner M, Maloney W, Goodman S et al. Systematic characterization of 3D-printed PCL/beta-TCP scaffolds for biomedical devices and bone tissue engineering: Influence of composition and porosity. *J Mater Res*. 2018; 33, 1948-1959.
40. Egali I, Omar O, Dahlin C, Thomsen P. Guided Bone Regeneration: Materials and Biological Mechanisms Revisted. *Eur J Oral Sci*. 2017; 125, 315-337.
41. Kolk A, Handschel J, Descher W, Rothamel D, Kloss F, Blessmann M et al. Current trends and future perspectives of bone substitute materials – from space holders to innovative biomaterials. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012; 40(8): 706-18.
42. Montero J, Becerro A, Dib A, Quispe-López N, Borrajo J, Garzón LB. Preliminary result of customized boné graft made by robocasting hydroxyapatite and tricalcium phosphates for oral surgery. 2023; 135, 192-203.
43. Hing KA, Annaz B, Saeed S, Revell PA, Buckland T. Microporosity enhances bioactivity of synthetic bone graft substitutes. *J Mater Sci Mater Med*. 2005; 16: 467-475.
44. Malmstrom J, Adolfsson E, Arvidsson A, Thomsen P. Bone response inside free-form fabricated microporous hydroxyapatite scaffolds with and without an open microporosity. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2007; 9:79-88.
45. Mekcha P, Wongpairojpanich J, Thammarakcharoen F, Suwanprateeb J, Buranawat B. Customized 3D printed nanohydroxyapatite bone blocks grafts for implant sites: A case series. *J Prosthodont Res*. 2023; 67 (2): 311-320.
46. Benic GI, Thoma DS, Jung RE, Sanz-Martin I, Unger S, Catalapiedra A et al. Guided bone regeneration with particulate vs. block xenogenic bone substitutes: a pilot cone beam computed tomography investigation. *Clin Oral Implants Res*. 2017; 28: e262-70.
47. Polo-Corrales L, Latorre-Esteves M, Ramirez-Vick JE. Scaffold design for bone regeneration. *J Nanosci Nanotechnol*. 2014; 14:15-56.
48. Saska S, Pilatti L, Bay A, Shibli JA. Bioresorbable polymers: advanced materials and 4D printing for tissue engineering. *Polymers*. 2021; 13; 13(4): 563.

49. Saska S, Mendes LS, Gaspar AMM, Capote TSDO. Bone substitute materials in implant dentistry. *In: Current Concepts in Dental Implantology*. London: Intech London. 2015; pp. 25-43.
50. Bose S, Vahabzadeh S, Bandyopadhyay A. Bone tissue engineering using 3D printing. *Mater*. 16, 496-504.
51. Hwang K-S, Choi J-W, Kim J-H, Chung H-Y, Jin S, Shim J-H et al. Comparative efficacies of collagen-based 3D printed OCL/PLGA/Beta-TCP composite block bone grafts and biphasic calcium phosphate bone substitute for bone regeneration. *Materials*. 2017; 10: 40421.
52. Liu F, Liu Y, Li X, Wang X, Li D, Chung S et al. Osteogenesis of 3D printed macro-pore size biphasic calcium phosphate scaffold in rabbit calvaria. *J Biomater Appl*. 2019; 33, 1168-1177.
53. Chung JJ, IM H, Kim SH, Park JW, Jung Y. Toward biomimetix scaffolds for tissue engineering: 3D printing techniques in regenerative medicine. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020. 8: 586406.
54. Dorozhkin SV, Epple M. Biological and medical significance of calcium phosphates. *Angew Chem Int Ed*. 2002; 41: 3130-3146.
55. Sun H, Mei L, Song C, Cui X, Wang P. The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based implant. *Biomaterials*. 2006; 27, 1735-1740.
56. Yeo A, Rai B, Siju E, Cheong JJ, Teoh SH. The degradation profile od novel, bioresorbable PCL-TCP scaffolds: An in nitro and in vivo study. *J biomed. Mater. Res. A*. 2008, 84, 208-218.
57. Sivaloganathan S, Amr R, Shrivastava R, Relwani J. The risoto sign – a severe inflammatory bursitis with rice body formation, complicating a rotator cuff repair with a bioabsorbable suture anchor. *JRSM Open*. 2015; 6 2054270414562986.
58. Mastrokalos DS, Paessler HH. Allergic reaction to biodegradable interference poly-L-lactic acid screws after anterior cruciate ligament reconstruction with bone-patellar tendon-bone graft. *Arthroscopy*. 2008; 24, 732-733.
59. Friedman PM, Mafong EA, Kauvar AN, Gerenemus RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acide gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg*. 2002; 28, 491-494.
60. Han HH, Shim J-H, Lee H, Kim BY, Lee J-S, Jung JW, Yun W-S, Baek CH, Rhie J-W, Cho D-W. Reconstruction of complex maxillary defects using patient-specific 3D-printied biodegradable scaffolds. *last Reconstr Surg Glob Open*. 2018; 13;6(11): e1975.
61. Rasperini G, Polipchuk SP, Flanagan CL, Park CH, Pagni G, Hollister SJ et al. 3D-printed bioresorbable scaffold for periodontal repair. *JDR Clinical Research Supplement*. 2015; 94(9 Suppl): 153S-7S.

62. Ahn Geunseon, Lee J-S, Yun W-S, Shim J-H, Lee U-L. Cleft alveolys reconstruction using a three-dimensional printed bioresorbable scaffold with human bone marrow cells. *The journal of craniofacial surgery*. 2018; 29, 7, 1880-1883.
63. Schuckert K-H, Jopp S, Teoh S-H. Mandibular defect reconstruction using three-dimensional polycaprolactone scaffold in combination with platelet-rich plasma and recombinant human bone morphogenetic protein-2: de novo synthesis of bone in a single case. *Tissue Engineering*. 2009; 15(3): 493-9.
64. Saijo H, Igawa K, Kanno Y, Mori Y, Kondo K, Shimizu K et al. Maxillofacial reconstruction using custom-made artificial bones fabricated by inkjet printing technology. *J Artif Organs*. 2009;12(3):200-5.
65. Kanno Y, Nakatsuka T, Saijo H, Fujihara Y, Atsuhiko H, Chung U-I et al. Computed tomographic evaluation of novel custom-made artificial bones, “CT-bone”, applied for maxillofacial reconstruction. *Regen Ther*. 2016; 1; 5: 1-8.
66. Pitol-Palin L, Frigério PB, Moura J, Pilatti L, de Oliveira LMJ, Matsubara EY et al. Performance of polydioxanone-based membrane in association with 3D-printed bioceramic scaffolds in bone regeneration. *Polymers (Basel)*. 2022; 21; 15(1): 31.
67. Carolina Mendonça de Almeida Malzoni, Victor Gonçalves, Juliana Possari, Elcio Marcantonio Junior. The use of 3D ceramic block graft compared with autogenous block graft for rehabilitation of the atrophic maxilla: a randomized controlled clinical trial. *Trials*. 2022; 23; 23(1): 903.
68. Pititto B, Dias M, Moura F, Lamounier R, Calliari S, Bertoluci M. Metas no tratamento do diabetes. *In: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023)*. 2021.
69. Spin-Neto R, Stavropoulos A, Dias Pereira LA, Marcantonio E Jr, Wenzel A. Fate of autologous and fresh-frozen allogeneic block bone grafts used for ridge augmentation. A CBCT-based analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2013; 24(2): 167-173.
70. Rubens Spin-Neto, Andreas Stavropoulos, Felipe L Coletti, Luís A V D Pereira, Elcio Marcantonio Jr, Ann Wenzel. Remodeling of cortical and corticocancellous fresh-frozen allogeneic block bone grafts-a radiographic and histomorphometric comparison to autologous bone grafts. *Implants Res*. 2015; 26(7): 747-52.
71. de Freitas RM, Susin C, Tamashiro WM, et al. Histological analysis and gene expression profile following augmentation of the anterior maxilla using rhBMP-2/ACS versus autogenous bone graft. *J Clin Periodontol*. 2016; 43(12): 1200-1207.
72. Pitol-Palin L, Batista FRS, Gomes-Ferreira PHS, Mulinari-Santos G, Ervolino E, Souza FA et al. Different stages of alveolar bone repair process are compromised in the Type 2 diabetes condition: an experimental study in rats. *Biology (Basel)*. 2020; 16; 9(12): 471.

73. de Oliveira D, Puttini IO, Gomes-Ferreira PHS, Pitol-Palin L, Matsumoto MA, Okamoto R. Effect of intermittent teriparatide (PTH 1-34) on the alveolar healing process in orchietomized rats. *Clin Oral Investig*. 2019; 23(5): 2313-2322.
74. Pedrosa Jr WF, Okamoto R, Faria PEP, Arnez MFM, Xavier SP, Salata LA. Immunohistochemical, tomographic and histological study on onlay bone graft remodeling. Part II: calvarial bone. *Clin Oral Implants Res*. 2009; 20(11): 1254-64.
75. Starch-Jensen T, Deluiz D, Vitenson J, Bruun NH, Tinoco EMB. Maxillary sinus floor augmentation with autogenous bone graft compared with a composite grafting material or bone substitute alone: a systematic review and meta-analysis assessing volumetric stability of the grafting material. *J Oral Maxillofac Res*. 2021; 31; 12(1): e1.
76. Cosso MG, de Brito Jr RB, Piattelli A, Shibli JA, Zenóbio EG. Volumetric dimensional changes of autogenous bone and the mixture of hydroxyapatite and autogenous bone graft in humans maxillary sinus augmentation. A multislice tomographic study. *Clin Oral Implants Res*. 2014; 25(11): 1251-1256.
77. Hanna Aludden, Arne Mordenfeld, Andreas Cederlund, Christer Dahlin, Rubens Spin-Neto, Pernille Veiss-Pedersen et al. Radiographic changes in height and volume after lateral GBR procedures with different ratios of deproteinized bovine bone mineral and autogenous bone at different time points. An experimental study. *Clin Oral Implants Res*. 2021; 32(2): 167-179.
78. Alérico FA, Bernardes SR, Fontão FNGK, Diez GF, Alérico JHS, Claudino M. Prospective tomographic evaluation of autogenous bone resorption harvested from mandibular ramus in atrophic maxilla. *J Craniofac Surg*. 2014; 25(6): e543-6.
79. Menezes JD, Pereira RS, Santos AMS, de Siqueira NB, Boos-Lima FBDJ, Hochuli-Vieira E. Three-dimensional volumetric changes of 5 different bone grafts in human maxillary sinuses reconstruction: a randomized clinical study. *Oral Maxillofac Surg*. 2021; 25(4): 541-547.
80. Mangano C, Luongo G, Luongo F, Lerner H, Margiani B, Admakin O et al. Custom-made computer-aided-design/ computer-assisted-manufacturing (CAD/CAM) synthetic bone grafts for alveolar ridge augmentation: a retrospective clinical study with 3 years of follow-up. *J Dent*. 2022; 127: 104323.
81. Friedmann A, Dard M, Kleber BM, Bernimoulin JP, Bosshardt DD. Ridge augmentation and maxillary sinus grafting with a biphasic calcium phosphate: histologic and histomorphometric observations. *Clin Oral Implants Res*. 2009; 20(7): 708-14.
82. Zaki J, Alnawawy M, Yussif N, Elkhadem A. The effect of membrane coverage on the resorption of autogenous intraoral block grafts in horizontal ridge augmentation: a systematic review of literature and meta-analysis: inevitability or an iatrogenic vulnerability?. *J Evid Based Dent Pract*. 2018; 18(4): 275-289.

83. Yang Z, Liang Q, Lu H, Chu H, Gan Z, Rong M. Clinical outcomes of alveolar ridge augmentation with In situ autogenous block bone: A retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2021; 36(5): 1008-1015.

ANEXO A – APROVAÇÃO PELA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Utilização do enxerto em bloco cerâmico 3D em comparação ao enxerto em bloco autógeno para aumento ósseo em espessura de maxilas atroficas. Estudo clínico randomizado de boca-dividida

Pesquisador: Elcio Marcantonio Junior

Área Temática: Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;

Versão: 9

CAAE: 39143020.9.0000.5416

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

Patrocinador Principal: M3 HEALTH INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS MEDICOS, ODONTOLOGICOS E CORRELATOS S.A.

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.426.058

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas das Informações Básicas (arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2144555_E3.pdf, gerado na Plataforma Brasil em 11/08/2023).

INTRODUÇÃO

Para permitir a instalação de implantes dentários em rebordos alveolares atroficos, enxertos ósseos devem ser previamente realizados para reconstrução do volume e altura óssea. Dentre os enxertos ósseos utilizados, o enxerto autógeno destaca-se pelas suas propriedades de osteocondução, osteoindução e osteogênese¹. No entanto, a obtenção deste enxerto oferece maior morbidade pós-operatória ao paciente e fornecimento de quantidade limitada de tecido ósseo^{2,3}. Com o intuito de solucionar estas desvantagens, outros enxertos passaram a ser desenvolvidos. Os enxertos ósseos heterógenos são caracterizados por envolver espécies diferentes entre o doador e o receptor do enxerto^{4,5}. Contudo, mesmo com os cuidados necessários para desproteinização do biomaterial, este tipo de enxerto está relacionado com o risco teórico de transmissão de doenças^{4,6}. Os enxertos ósseos aloplásticos, por sua vez, são biomateriais sintéticos classificados de acordo com a sua origem. Os de origem cerâmica, abrangem o fosfato

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 6.426.058

de cálcio, importante constituinte da fase mineral dos dentes e ossos, além da constituição de rochas marinhas, de onde podem ser extraídos^{4,7}. O fosfato de cálcio pode ser convertido em sais, sendo os mais estudados a hidroxiapatita e o betatricalciofosfato (-TCP). A hidroxiapatita e o -TCP são biomateriais biocompatíveis que por apresentarem propriedades osteocondutoras e capacidade de absorção de proteínas^{4,8} são utilizados como substitutos ósseos. Estes biomateriais se diferem primordialmente em termos de proporção de cálcio/fosfato e solubilidade em meio fisiológico⁴. Os biomateriais também podem ser classificados em relação à sua forma de apresentação como por exemplo, enxertos em bloco ou enxertos particulados. Quando grandes aumentos ósseos em altura e/ou espessura são desejados e o defeito ósseo não apresenta paredes para favorecer a regeneração óssea, os enxertos ósseos em bloco são indicados por apresentarem resultados satisfatórios quando são aposicionados⁴. Os enxertos ósseos cerâmicos podem, portanto, ser comercializados em formato particulado ou em bloco. Estudos mostram que quando utilizados em bloco, apresentam resultados satisfatórios para aumentos ósseos em espessura⁹⁻¹², contudo estudos longitudinais precisam ser realizados para confirmar este efeito. No momento, os resultados apresentados pela literatura sustentam a utilização de enxertos cerâmicos em bloco, mostrando-se uma técnica extremamente benéfica, por garantir um substituto ósseo biocompatível, seguro, com disponibilidade ilimitada e que ainda diminui a morbidade pós-operatória do paciente por não envolver um segundo sítio cirúrgico para remoção do enxerto ósseo. Além disso, durante a execução da técnica do enxerto em bloco, um dos momentos mais críticos do procedimento é o preparo do enxerto para que ele se adapte ao leito receptor, o que exige experiência do cirurgião para que não ocorra "gaps" entre o enxerto e o tecido ósseo, diminuindo as chances de sucesso¹⁰⁻¹⁴. Esta etapa pode ser facilitada pela utilização de enxertos ósseos cerâmicos a partir da impressão 3D, uma tecnologia desenvolvida pela engenharia tecidual que têm contribuído com o planejamento e execução de reconstruções ósseas^{10,13-15}. A partir de exames iniciais de tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) e escaneamento intra-oral, arcabouços de substitutos ósseos podem ser criados e desenhados de forma individualizada sobre o defeito ósseo do paciente. Desta forma, a adaptação entre eles é garantida e tanto o paciente quanto o operador são beneficiados por diminuir o tempo operatório e a morbidade do paciente^{13,14,18,19}. Estudos clínicos utilizando arcabouços cerâmicos 3D para regeneração óssea já vem sendo realizados e têm mostrado resultados satisfatórios^{10,13-15}, que asseguram a sua aplicabilidade clínica, no entanto, a literatura ainda carece de estudos clínicos randomizados. Uma recente revisão sistemática recente¹¹ avaliou a efetividade dos blocos sintéticos para aumento ósseo em estudos pré-clínicos. Os autores puderam concluir que os blocos sintéticos são uma

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 6.426.058

alternativa viável para a regeneração óssea, contudo, estudo clínico precisam ser realizados para confirmar o efeito destes blocos sintéticos na neoformação óssea. O Plenum® Oss 3D fit é um dispositivo médico paciente-específico impressos com dimensões personalizadas, manufaturado a partir do processo de manufatura aditiva (impressão 3D). Este dispositivo médico é constituído de estrutura porosa a base de - fosfato tricálcico (-TCP) tricálcico (95% de - TCP), que a partir de imagens em formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) providas de exames imagiológicos e em conjunto com a tecnologia de manufatura aditiva, obtém-se produção de peças com geometrias complexas que corroboram aos dispositivos médicos personalizados. Este substituto ósseo sintético funciona como enxerto ósseo favorecendo a reconstrução tridimensionalmente de defeitos ósseos ou manutenção do espaço proporcionando a regeneração do defeito. O Plenum® Oss 3D fit é lentamente reabsorvido pelo organismo, o que favorece a substituição do enxerto por tecido ósseo neoformado durante o processo de reparo ou regeneração tecidual. Desta forma, este estudo clínico randomizado de boca-dividida tem como intuito avaliar o efeito de enxertos ósseos cerâmicos personalizados em bloco (Plenum® Oss 3D fit) em aumentos ósseos na região anterior de maxila, quando comparados à utilização de enxerto autógeno em bloco. Para atender aos princípios de beneficência, não maleficiência, justiça e autonomia, propõe-se um estudo intervencional, de fase II, randomizado, com atribuição paralela (boca dividida) com controle positivo. Visto que os ensaios de biocompatibilidade realizados conforme instrução normativa, ISO 10993-1 – Biological Evaluation of medical devices, demonstraram a segurança celular e toxicológica do dispositivo médico Plenum® Oss 3D fit, apresentando dados suficientes para endossar a realização do estudo em seres humanos.

HIPÓTESE

- Hipótese nula: Não há diferença em relação à neoformação óssea em região anterior de maxila quando o enxerto autógeno em bloco é utilizado em comparação ao enxerto sintético em bloco personalizado
- Hipótese alternativa: A utilização do enxerto sintético em bloco personalizado oferece resultados superiores de neoformação óssea em região anterior de maxila, quando comparado ao uso de enxerto autógeno.

METODOLOGIA

Os pacientes com necessidade bilateral de aumento em volume de tecido ósseo na região anterior de maxila serão inicialmente submetidos a procedimento de regeneração óssea com desenho de

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 6.426.058

boca-dividida, em que o lado teste receberá enxerto ósseo em bloco customizado e o lado controle, enxerto autógeno em bloco. Após 8 meses, os participantes retornarão para instalação dos implantes dentários e biópsias serão obtidas da região. Nos casos que apresentarem disponibilidade óssea, mini-implantes também serão instalados no mesmo procedimento cirúrgico. Cicatrizadores serão colocados após 6 meses e nos casos em que os mini-implantes forem instalados, os mesmos serão removidos para análise histológica no mesmo momento da colocação dos cicatrizadores. Desta forma, nos casos em que os mini-implantes forem instalados e posteriormente removidos para biópsia, não haverá procedimentos cirúrgicos extras. O paciente realizará a mesma quantidade de procedimentos cirúrgicos que os demais participantes da pesquisa, a única diferença estará na colocação e futura biópsia do mini-implante em etapas cirúrgicas já necessárias pelo estudo. As biópsias obtidas serão processadas para análise imuno-histoquímica e histomorfométrica. Além disso, análises tomográficas serão realizadas para avaliar a adaptação dos enxertos em bloco com o leito receptor e a alteração do volume do enxerto ósseo entre os grupos. A estabilidade primária e secundária dos implantes também será mensurada por meio de análise de frequência de ressonância. O cálculo amostral do estudo indicou a necessidade de incluir 19 participantes em um modelo de boca-dividida. Obs: No espaço da plataforma subsequente em que solicita o número de participantes por grupo, não há possibilidade de preenchimento para estudos de boca-dividida. Desta forma, a única maneira de preenchimento foi informar que seriam 10 participantes para o grupo teste e 9 participantes para o grupo controle, enquanto na realidade, o estudo avaliará 19 pacientes em desenho de boca-dividida.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para participar deste estudo os pacientes deverão apresentar maxila com insuficiência óssea na região anterior, com altura mínima de 7mm e largura menor ou igual a 5mm (avaliado por tomografia computadorizada de feixe cônico). Adicionalmente, para elegibilidade, os pacientes deverão possuir a partir de 18 anos de idade e deverão estar de acordo com a pesquisa mediante ao termo de consentimento livre esclarecido. Serão abordados para a pesquisa, pacientes do curso de especialização em Implantodontia da Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOArUNESP), que estejam em busca de reabilitação oral implanto-suportada com necessidade de enxerto ósseo prévio em região anterior de maxila.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos da pesquisa pacientes que apresentem contraindicações gerais ao procedimento

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 6.426.058

cirúrgico, pacientes submetidos à radiação em região de cabeça e pescoço, pacientes com imunossupressão ou imunodepressão, pacientes tratados ou que estejam realizando tratamento com medicamentos anti-reabsortivos ou que alterem o metabolismo ósseo, pacientes com doença periodontal não tratada, pacientes com pobre higiene oral, grávidas ou lactantes, pacientes diabéticos não controlados, pacientes com problemas psiquiátricos ou expectativas irrealistas e fumantes.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

O propósito geral deste estudo é avaliar a efetividade do enxerto ósseo em bloco personalizado confeccionado por impressora 3D, comparativamente ao enxerto ósseo autógeno em bloco para o aumento de espessura óssea em maxila.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- I. Avaliar a neoformação óssea em região anterior de maxila quando o enxerto em bloco personalizado é utilizado em comparação ao uso de enxerto autógeno em bloco.
- II. Investigar se a escolha do enxerto ósseo (personalizado ou autógeno em bloco) pode interferir na estabilidade primária e secundária dos implantes instalados na região.
- III. Avaliar a influência da utilização do enxerto autógeno e do enxerto personalizado na maturação do tecido ósseo neoformado por meio da quantificação de osteocalcina (OCN).
- IV. Avaliar a influência da utilização do enxerto autógeno e do enxerto personalizado na atividade de diferenciação de células osteoblásticas por meio da quantificação da proteína morfogenética - 2 (BMP-2).
- V. Avaliar a influência da utilização do enxerto autógeno e do enxerto personalizado na produção de matriz colágena por meio da quantificação de fosfatase alcalina.
- VI. Avaliar a influência da utilização do enxerto autógeno e do enxerto personalizado na diferenciação de células endoteliais por meio da quantificação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).
- VII. Avaliar a reabsorção do volume do enxerto ósseo após 8 meses de reparo quando o enxerto autógeno é utilizado em comparação ao enxerto em bloco personalizado.
- VIII. Avaliar a adaptação do enxerto ósseo com o leito receptor quando o enxerto ósseo em bloco personalizado é utilizado em comparação ao enxerto em bloco autógeno.
- IX. Avaliar se há diferença em relação ao tempo operatório para realização do enxerto ósseo

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 6.426.058

cerâmico comparado ao enxerto autógeno.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

- Desconforto pós-operatório ou edema
 - Sangramento continuado necessitando de uma segunda intervenção
 - Infecção pós-operatória que pode exigir tratamento adicional, estiramento da comissura labial com consequente equimose (manchas roxas na pele) ou laceração
 - Restrição da abertura bucal por alguns dias
 - Injúria às inervações adjacentes resultando em dormência ou formigamento dos tecidos inervados (podendo persistir por semanas, meses ou em raras circunstâncias permanentemente)
 - Exposição precoce do enxerto em bloco (implicando na remoção do enxerto e realização de novo procedimento cirúrgico)
 - Pouca formação óssea na região enxertada que impossibilite a colocação de implantes dentários e exija realização de novo procedimento de enxerto ósseo
 - Injúrias aos dentes adjacentes, próteses ou restaurações
 - Perda da osseointegração dos implantes (perda dos implantes)
- Para minimizar tais riscos, você será atendido por profissional especializado que planejará o caso clínico por meio de tomografia computadorizada de feixe cônico e realizará a técnica da maneira mais apropriada e segura possível. Além disso, todas as normas de Biossegurança da FOAr serão seguidas e caso ocorra algum dos riscos supracitados, o pesquisador responsável e sua equipe se responsabilizarão pelo atendimento adequado para a sua resolução.

BENEFÍCIOS

Oportunidade de receber o procedimento de regeneração óssea na região anterior de maxila, de modo a permitir a posterior instalação de implantes dentários na região, que também serão fornecidos pelos pesquisadores. Além disso, as técnicas que serão utilizadas para enxerto ósseo são seguras e preconizadas para solução de casos de maxilas atroficas (com pouca disponibilidade óssea). Como benefícios indiretos, os participantes da pesquisa contribuirão para o avanço da pesquisa na área, que trará inúmeros benefícios no tratamento de futuros pacientes. Após a instalação dos implantes, as coroas sobre os mesmos deverão ser instaladas somente após 6 meses do procedimento de colocação dos implantes. Destaca-se que estas coroas não serão fornecidas pelos responsáveis pela pesquisa, uma vez que o objetivo do estudo é avaliar a

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 6.426.058

efetividade do enxerto ósseo, o que não possui relação com as coroas protéticas. A pesquisa, portanto, conseguirá atingir o seu objetivo sem a instalação da coroa (prótese). As coroas deverão ser pagas pelos próprios participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda 3:

Os documentos alterados na presente emenda foram:

1. PROJETO DETALHADO – versão de julho de 2023.

Razão principal para alteração:

1.1. Alteração do cálculo amostral

Em 27 de setembro de 2022 foi enviada a emenda para solicitação da inclusão de um novo participante ao estudo clínico (documento relatorio_parcial data 20/10/2022), pois um participante tinha apresentado falha do enxerto ósseo e por esta razão seria excluído das análises da pesquisa. A equipe do estudo clínico avaliou melhor o caso e entendemos que não seria adequado excluir este participante da pesquisa, pois a falha do enxerto ósseo é um dado importante e o mesmo desfecho se repetiu com outros participantes da pesquisa. Desta maneira, propomos alterar o cálculo amostral solicitado de 21 participantes, não incluindo nenhum outro participante ao estudo. Além disso, o 20º participante incluído no estudo clínico, tratava-se de um caso clínico que apresentava dentes na área a ser enxada com indicação prévia de exodontia. No momento da inclusão do participante ao estudo clínico, mesmo com os elementos dentários presentes, o participante apresentava locais na região anterior de maxila com espessura inferior a 5mm bilateralmente, correspondendo aos critérios de inclusão previamente estabelecidos pelo estudo. O participante foi então incluído e a exodontia realizada. Foi aguardado um período de 3 meses para remodelação óssea e após um novo exame de tomografia computadorizada de feixe cônico foi solicitado para planejamento cirúrgico. No novo exame tomográfico, foi identificado que seria possível a instalação de implantes dentários na região dos incisivos laterais do lado direito e esquerdo sem que enxertos ósseos fossem necessários. Por esta razão, foi decidido em conjunto com o participante que ele não será submetido ao procedimento cirúrgico de enxerto ósseo em bloco, reduzindo a morbidade pós-operatória e desconforto. Será possível, portanto, a instalação imediata dos implantes dentários, assegurando todos os direitos do participante previamente

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 6.426.058

esclarecidos e assinados no termo de consentimento livre e esclarecido, mesmo o participante não sendo submetido ao procedimento de enxertos ósseos. Devido ao estudo clínico ter apresentado significância estatística no desfecho primário com um n de 15 participantes, não será necessário a inclusão de outro participante para realização dos enxertos ósseos em bloco. A amostra se encerrará com os 19 participantes já operados com enxertos ósseos e este último caso, será realizado, porém não será incluído nas análises do estudo. Desta forma, a amostra será alterada de 21 participantes para 19 participantes.

1.2 Alteração da metodologia

Inicialmente, foi proposto na metodologia do estudo clínico, a realização do exame de micro-tomografia em todas biópsias obtidas dos participantes. No entanto, esta análise foi suspensa, uma vez que o micro-tomógrafo da Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr/UNESP) está sem previsão de conserto e os aparelhos de Universidades próximas também estavam com falhas e/ou com um longo período de espera para realização das análises. Como para realização da análise micro-tomográfica as biópsias deveriam permanecer em álcool por um longo período de agendamento para utilização do micro-tomógrafo, houve a preocupação deste longo período em álcool poder comprometer a qualidade das biópsias e a qualidade da reação imuno-histoquímica. Por esta razão, a análise micro-tomográfica foi suspensa e as etapas laboratoriais histológicas foram imediatamente iniciadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram identificados óbices éticos nesta emenda.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 6.426.058

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_214455_5_E3.pdf	11/08/2023 16:36:00		Aceito
Outros	emenda_CONEP.pdf	06/07/2023 20:25:05	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_jul2023.pdf	06/07/2023 20:17:47	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	06/07/2023 20:17:13	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_2023.pdf	25/05/2023 15:45:00	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_semdestaque.docx	18/11/2022 14:45:42	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Outros	relatorio_parcial.pdf	19/10/2022 21:45:13	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Cronograma	cronograma_2022.pdf	19/10/2022 21:41:38	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_pesquisa_2022.pdf	19/10/2022 21:38:51	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_consentimento.pdf	16/05/2021 21:36:41	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ressarcimento.pdf	16/05/2021 21:30:33	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Outros	projeto_pesquisa_3.pdf	16/05/2021 21:30:01	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Orçamento	parecer_resposta.pdf	16/05/2021 21:29:39	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Outros	orcamento.pdf	16/05/2021 21:29:24	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Outros	justificativa_fase_estudo.pdf	16/05/2021 21:28:52	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Outros	dossie_pre_clinico.pdf	16/05/2021 21:28:37	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Outros	conep.pdf	16/05/2021 21:28:15	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Outros	declaracao_lab.pdf	02/03/2021 10:24:18	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Outros	declaracao_biorrepositorio.pdf	02/03/2021 10:23:51	Elcio Marcantonio Junior	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 6.426.058

Outros	biorepositorio.pdf	02/03/2021 10:23:02	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	02/03/2021 10:21:56	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Declaração do Patrocinador	declaracao_do_patrocinador.pdf	13/10/2020 10:11:15	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Outros	termo_orcamento.pdf	07/10/2020 18:27:53	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_lab_exact.pdf	07/10/2020 18:16:44	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Outros	declaracao_de_ressarcimento.pdf	01/10/2020 13:25:31	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Declaração de concordância	declaracao_de_concordancia.pdf	01/10/2020 13:22:34	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_do_pesquisador.pdf	01/10/2020 13:22:19	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_clinica_de_radiologia.pdf	01/10/2020 13:22:01	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_dirigente_instituicao.pdf	01/10/2020 13:19:23	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_lab_histologia.pdf	01/10/2020 13:18:51	Elcio Marcantonio Junior	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_lab_bio_molecular.pdf	01/10/2020 13:18:37	Elcio Marcantonio Junior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 31 de Outubro de 2023

Assinado por:
Laís Alves de Souza Bonilha
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conepe@saude.gov.br

Não autorizo a publicação deste trabalho pelo prazo de 2 anos após a data da defesa.

(Direitos de publicação reservado ao autor)

Araraquara, 19 de julho de 2024.

Carolina Mendonça de Almeida Malzoni