

## ENXERTO ÓSSEO ALVEOLAR NA FISSURA LABIOPALATINA: VARIAÇÕES DA TÉCNICA PADRÃO E ASSOCIAÇÃO AO PLASMA RICO EM PLAQUETAS OU À FIBRINA RICA EM PLAQUETAS

*ALVEOLAR BONE GRAFT IN THE CLEFT PALATE: STANDARD TECHNICAL VARIATIONS AND PLATELET RICH PLASMA OR PLATELET RICH FIBRIN ASSOCIATION*

Brenda Suelen Froes OLIVEIRA<sup>1</sup>  
Cláudia Ramos PINHEIRO<sup>2</sup>  
Lidiane de Castro PINTO<sup>3</sup>

---

### RESUMO

**Introdução:** A fissura labiopalatina está presente em 1 a cada 650 crianças nascidas no Brasil. Para a reabilitação, inclui-se a técnica cirúrgica de enxerto ósseo alveolar por intermédio de enxerto ósseo autógeno, sendo o da crista ilíaca a abordagem padrão na literatura. No entanto, a retirada de material dessa região apresenta morbidades como dor na área doadora, ansiedade, medo e estresse para os pacientes e membros da família. **Objetivo:** Mediante o exposto, foi realizada revisão crítica da literatura sobre os materiais alternativos plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina rica em plaquetas (PRF) para a reconstrução óssea da fenda alveolar unidos a outras técnicas de enxerto ósseo alveolar que apresentam menor morbidade pós-operatória. **Materiais e Métodos:** Foram utilizadas as bases de dados Medline, LILACS, Web of Science, Scopus e Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL), no período entre 2000 e 2019. **Considerações Finais:** a partir dos dados obtidos, concluiu-se que o PRP e a PRF atuam positivamente na regeneração óssea final do tecido ósseo proveniente tanto da crista ilíaca quanto da sínfise mandibular e que a opção de tratamento com enxerto ósseo da sínfise mandibular associado ou não a PRP/PRF pode ser totalmente indicado em fissuras do tipo unilateral, promovendo benefícios inerentes ao indivíduo como recuperação mais rápida no pós-operatório e menor morbidade, bem como para a gestão hospitalar dos centros de reabilitação de indivíduos com fissura ao propiciar maior resolutividade nos processos de liberação de cirurgias visto a necessidade apenas da equipe odontológica para a coleta do tecido ósseo.

**Palavras-chave:** Plasma Rico em Plaquetas. Fibrina Rica em Plaquetas. Fissura Palatina.

---

### ABSTRACT

**Introduction:** The cleft lip and palate is present in 1 out of 650 children born in Brazil. For the rehabilitation, the surgical technique of alveolar bone graft through autogenous bone graft (the individual's own) is included, and the iliac crest is the standard approach in the literature. However, the removal of material from this region has morbidities like pain in the donor area, anxiety, fear and stress for patients and family members. **Objective:** Based on the above, a critical literature review was performed on the alternative materials platelet-rich plasma (PRP) and platelet rich fibrin (PRF) for alveolar cleft bone reconstruction combined with other alveolar bone graft techniques that present lower postoperative morbidity. **Material and Methods:** The databases Medline, LILACS, Web of Science, Scopus and Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL) were used in the period between 2000 and 2019. **Final Considerations:** From the date obtained we conclude that PRP and PRF act positively on the final bone regeneration of bone tissue from both the iliac crest and mandibular symphysis, and that the treatment option with mandibular symphysis bone graft associated or not with PRP/PRF can be fully indicated in unilateral clefts, has inherent benefits to the individual such as faster postoperative recovery and lower morbidity, as well as hospital management of the cleft palate individuals rehabilitation centers by providing greater resolution in the procedures for releasing surgeries due to the need for only one team for its collection (dental).

**Keywords:** Platelet-Rich Plasma. Platelet-Rich Fibrin. Cleft Palate.

---

---

<sup>1</sup> Cirurgiã-dentista, pós-graduanda no programa de Residência Multiprofissional em Saúde: Síndromes e Anomalias Craniofaciais do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - Bauru - SP

<sup>2</sup> Doutora em Ciências Odontológicas Aplicadas, docente do departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB/USP) – Bauru – SP

<sup>3</sup> Doutora em Ciências da Reabilitação, responsável pelo setor de Endodontia do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - Bauru – SP \*e-mail para correspondência: lidianep@usp.br

## 1. INTRODUÇÃO

A fissura labiopalatina é uma malformação congênita classificada distintamente de acordo com sua área de acometimento, podendo ser de lábio, palato ou de ambos (labiopalatina), unilateral ou bilateral. Quando não está associada a outras síndromes é a anomalia congênita de maior prevalência, variando conforme a etnia; em descendência asiática uma em cada 440 crianças nascidas apresentam a anomalia, em descendentes negros 1:2000 e no Brasil em torno de 1:650<sup>1-3</sup>.

A etiologia concreta da fissura ainda é desconhecida. No entanto, de acordo com o conhecimento da literatura, é considerada multifatorial, relacionando-se fatores ambientais e comportamentais (ingestão de álcool, fumo durante gravidez, hábitos nutricionais) junto a algum risco relativo do background genético para que ocorra a malformação<sup>4</sup>.

A reabilitação bucal do indivíduo com fissura labiopalatina, inclui o enxerto ósseo alveolar secundário (EOAS) devendo ser realizada no período de dentição mista, idealmente antes da irrupção do canino e com movimentação ortodôntica prévia (7-12 anos de idade). Indivíduos com faixa etária superior, que por algum motivo a cirurgia não foi realizada, também podem ser submetidos à técnica denominada então, de enxerto ósseo alveolar secundário tardio<sup>5</sup>. A cirurgia geralmente é realizada utilizando-se de enxerto ósseo autógeno sendo considerado padrão ouro quando a área doadora for a crista ilíaca anterior, por apresentar quantidade de tecido ósseo abundante<sup>6</sup>. No entanto, apesar de ser o padrão ouro, a retirada de material dessa região apresenta morbidades, principalmente a dor na área doadora, além de ansiedade, medo e estresse para os pacientes e membros da família. Assim, técnicas são constantemente estudadas para diminuir desconfortos o que inclui a retirada do tecido ósseo por métodos menos invasivos como o uso de brocas do tipo trefina a fim de limitar tamanho da incisão local e incisões mais precisas com o uso de curetas apenas na fase de coleta do tecido ósseo<sup>7</sup>.

Outra opção seria o emprego de enxerto ósseo proveniente da sínfise mandibular, utilizado como protocolo em alguns centros de reabilitação, apresentando vantagens como tempo cirúrgico

reduzido, menor duração da hospitalização, pós-operatório com mínima morbidade e ausência de cicatriz cirúrgica, diferente de quando a retirada é na crista ilíaca<sup>8,9</sup>.

A engenharia de tecidos tem mostrado resultados promissores quanto ao uso de materiais alternativos para a reconstrução óssea da fenda alveolar com o emprego de *scaffolds* ósseos, fatores de crescimento como BMP-2 (proteína morfogenética óssea-2), ou de derivados do PRP (plasma rico em plaquetas), que também se mostraram promissores quanto a melhora da retenção óssea e a reconstrução alveolar final<sup>10,11</sup>.

Procedimentos de enxerto ósseo alveolar que associam o uso de PRP objetivam aprimorar a formação e cicatrização óssea<sup>12</sup>. O PRP é um concentrado de plaquetas obtido através de um processo autógeno contendo fatores de crescimento: fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ )<sup>13</sup>.

O mecanismo de regeneração óssea em enxertos é potencializado na presença do PRP. Os fatores de crescimento obtidos pela adição de PRP aos enxertos evidenciam taxa de maturação radiográfica de 1,62 a 2,16 vezes quando comparados aos enxertos sem PRP e com avaliação histomorfométrica de maior densidade óssea nos enxertos em que o PRP foi incluído (74,0% +/- 11%) em comparação com enxertos em que o PRP não foi incluído (55,1% +/- 8 %;  $p = 0,005$ )<sup>14</sup>.

Sabe-se que o PRP pode ser derivado do sangue do cordão umbilical (UCB-PRP) que contém fatores de crescimento induzindo à diferenciação em células do tipo osteoblástica; sendo avaliada *in vitro* pela presença de marcadores de proteína morfogenética óssea-2, que indicaram a presença de cálcio no cordão umbilical, mesmo após 3 anos de criopreservação. Assim, coloca-se o potencial efeito regenerador de tecido ósseo do cordão umbilical em sua configuração como PRP<sup>15</sup>. Rico em fatores de crescimento, o PRP pode ser associado a outros compostos como exemplo do concentrado de células da medula óssea (BMCs), com células osteoprogenitoras, a fim de unir vantagens<sup>16</sup>.

A fibrina rica em plaquetas (PRF) é tida como uma segunda geração do PRP, sua morfologia é comparada a de um gel que pode ser utilizado associado a substitutos ósseos. Apresenta vantagens como a ausência de manipulação bioquímica do sangue e preparação simplificada<sup>17,18</sup>.

Kang et al. (2011)<sup>19</sup> propuseram considerar a PRF como um *bioscaffold*, a mesma possui capacidades de defesa contra infecções bastante significativas que agem por meio de propriedades quimiotáticas das citocinas e da capacidade de facilitar o acesso ao local lesado (neovascularização). A ação das citocinas (particularmente da IL-4) aprisionadas na rede de fibrina e liberadas durante o remodelamento dessa matriz inicial regulam a reação inflamatória por efeitos de retrocontrole em

locais cirúrgicos tratados com PRF. Sendo assim, o coágulo de PRF pode ser considerado um nó de organização imunológica<sup>20</sup>.

No ensaio clínico randomizado e controlado de Patel et al (2017)<sup>21</sup> avaliou-se o uso da PRF no tratamento regenerativo de defeitos periodontais verticais em comparação com a técnica de desbridamento a retalho aberto. O grupo PRF mostrou através de parâmetros radiográficos um preenchimento ósseo de  $45,18\% \pm 7,57\%$ , estatisticamente significativo em comparação com  $21,6\% \pm 9,3\%$  observados no grupo controle. Além disso, a PRF apresentou significativa cicatrização de tecidos moles e redução na profundidade de sondagem. Karayürek et al. (2019)<sup>22</sup>, concluíram que a PRF associada a diferentes tipos de enxerto (autógeno, xenógeno e alógeno) apresenta diferentes mecanismos para obtenção de regeneração óssea.

A opção por enxerto ósseo alveolar autógeno na reconstrução da fenda alveolar associado a materiais alternativos pode trazer benefícios aos centros de reabilitação de indivíduos com fissura labiopalatina como a recuperação mais rápida dos pacientes durante o pós-operatório e menor morbidade dependendo da técnica realizada<sup>8,9</sup>.

O objetivo desse estudo foi revisar trabalhos que relatam a reconstrução alveolar da técnica de enxerto ósseo alveolar em indivíduos com fissura labiopalatinas quanto à associação da técnica padrão (tecido ósseo proveniente da crista íliaca) aos materiais plasma rico em plaquetas (PRP) e/ou fibrina rica em plaquetas (PRF) para evidenciar diferentes formas de atuação como opção de tratamento.

## 1. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram incluídos nesta revisão de literatura estudos publicados como artigos em periódicos, que constituíssem em pesquisas quantitativas originais sobre a utilização do PRP ou PRF associado à técnica de enxerto ósseo alveolar (EOA) na fissura labiopalatina. Foram incluídos estudos do tipo caso controle, estudo de coorte, ensaio clínico randomizado e revisões sistemáticas. Foram excluídos os estudos que se apresentaram como sendo do tipo relato de caso (case report) ou caso clínico (clinical case). Restringimos nossos selecionados a estudos em português, inglês ou espanhol publicados entre os anos de 2000 e 2019.

A pesquisa incluiu vários bancos de dados: Scopus, PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) na base MEDLINE, Web of Science (<https://apps.webofknowledge.com>) nas bases Science Citation Index Expanded, Conference Proceedings Citation Index - Social Sciences and Humanities

e Conference Proceedings Citation Index-Science, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS; <https://bvsalud.org/en/>) na base de dados LILACS e a base de dados Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL).

Para as bases de dados MEDLINE, Science Citation Index Expanded/Conference Proceedings Citation Index-Social Sciences and Humanities/Conference Proceedings Citation Index-Science), Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL), foi utilizado a seguinte estratégia de busca: (cleft palate platelet rich plasma) OR (cleft palate platelet rich fibrin) OR (cleft palate L-PRF) OR (cleft palate Leukocyte-and Platelet-Rich Fibrin). Na base LILACS foram utilizadas as estratégias de busca: (cleft palate platelet rich plasma) OR (cleft palate platelet rich fibrin) OR (cleft palate L-PRF) OR (cleft palate Leukocyte-and Platelet-Rich Fibrin); (fissura\$ palatina\$ plasma rico plaqueta\$) OR (fissura\$ palatina\$ fibrina rica plaqueta\$) OR (fissura\$ palatina\$ L-PRF) OR (fissura\$ palatina\$ Fibrina Rica Leucócito\$ e plaqueta\$); (Fisura\$ del Paladar Plasma Rico Plaqueta\$) OR (Fisura\$ del Paladar Fibrina Rica Plaqueta\$) (Paladar Hendido Plasma Rico Plaqueta\$) OR (Paladar Hendido Fibrina Rica Plaqueta\$) (Fisura\$ del Paladar L-PRF) OR (Fisura\$ del Paladar Fibrina Rica Leucocitos y Plaqueta\$) (Paladar Hendido L-PRF) OR (Paladar Hendido Fibrina Rica Leucocito\$ y Plaqueta\$). As palavras chaves utilizadas foram “Plasma Rico em Plaquetas”, “Fibrina Rica em Plaquetas” e “Fissura Palatina”, suas correspondentes em inglês, “Platelet-Rich Plasma”, “Platelet-Rich Fibrin”, e “Cleft Palate”, e em espanhol, “Plasma Rico en Plaquetas”, “Fibrina Rica en Plaquetas” e “Fisura del Paladar”.

Foram utilizados estudos que se referiam à fissura labiopalatina quanto aos objetivos da técnica de enxerto ósseo alveolar (suas variáveis na obtenção do enxerto ósseo) e sua associação com novos materiais (PRP e PRF). As citações recuperadas foram consolidadas em um único banco de dados e as duplicatas foram identificadas e removidas.

## 2. RESULTADOS

A estratégia de busca identificou 23 citações na PubMed (MEDLINE), 4 na Scopus, 11 na Web of Science (SCI-EXPANDED, Conference Proceedings Citation Index - Social Sciences and Humanities/Conference Proceedings Citation Index – Science), 3 na BVS (LILACS) e 1 na base de dados Cochrane (CENTRAL), totalizando 42 citações únicas. Destas, 21 citações permaneceram após a triagem de títulos e resumos e 14 citações foram mantidas após examinar as versões completas dos textos para elegibilidade. Ao final, foram incluídos 14 estudos (Tabela 1).

Os autores de cinco estudos <sup>12,13,28,31,33</sup> relataram não ter conflitos de interesse, nos outros estudos, os autores não revelaram se tinham algum conflito de interesse.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

Autor	Número da amostra	Tipo da fissura labiopalatina	Comparação e resultados entre técnica padrão e novas técnicas	Período de avaliação pós-operatória/ Exame utilizado
Oyama et al. <sup>23</sup> (2004)	12	unilateral	Técnica de EOAS tardio com osso autógeno (crista ilíaca) em 5 indivíduos e osso autógeno (crista ilíaca) associado ao PRP em 7 indivíduos. Resultados: houve diferença estatística quanto ao aumento de volume ósseo final em todos os casos onde o PRP foi associado	5-6 meses/ tomografia
Méndez et al. <sup>24</sup> (2006)	14	Não informado	Resultados foram semelhantes entre a técnica tradicional (osso ilíaco e tibial apenas) e a técnica que associa PRP com osso esponjoso do ilíaco. 30% da quantidade de osso ilíaco não foi necessária quando a técnica foi associada com o PRP	6 meses/ radiografia
Lee et al. <sup>25</sup> (2009)	60	48 pacientes (unilateral) 12 pacientes (bilateral)	Técnica de EOA com osso autógeno (crista ilíaca) em 30 indivíduos e osso autógeno (crista ilíaca) associado ao PRP em 30 indivíduos. A capacidade de regeneração óssea e prevenção de reabsorção pós-operatória do enxerto ósseo na fenda alveolar com a intervenção do PRP foi semelhante à da técnica sem PRP	12 meses/ radiografia

Fonte - Os autores (2019)

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor	Número da amostra	Tipo da fissura labiopalatina	Comparação e resultados entre técnica padrão e novas técnicas	Período de avaliação pós-operatória/ Exame utilizado
Marukawa et al. <sup>10</sup> (2011)	20	unilateral	Técnica de EOA com osso autógeno (crista ilíaca) em 6 indivíduos e osso autógeno (crista ilíaca) associado ao PRP em 14 indivíduos. Após um ano da cirurgia, a avaliação radiográfica mostrou que a média de perda óssea em altura no grupo PRP (1,42 0,18%) foi significativamente menor do que no grupo controle (2,09 0,36%)	1 ano/ radiografia
Gupta et al. <sup>12</sup> (2013)	20	unilateral e bilateral	Técnica de EOA com osso autógeno (crista ilíaca) em 10 indivíduos e osso autógeno (crista ilíaca) associado ao PRP em 10 indivíduos. A densidade óssea média (determinado pelo software Dentascan) foi 1,04 vezes maior no grupo PRP aos 3 meses do que no grupo não PRP e 1,2 vezes maior aos 6 meses	6 meses/ tomografia
Garcia et al. <sup>26</sup> (2014)	21 (coelhos)	-	Em cada coelho foram feitos 4 defeitos: (grupo I), defeito foi preenchido com 0,01 ml de autoenxerto (tecido ósseo retirado do defeito criado); (grupo II), recebeu 0,01 ml de autoenxerto associado a 100 µL de L-PRP, (grupo III) recebeu 100 µL de L-PRP; (grupo IV), nenhum material de enxerto foi inserido. Os resultados sugerem que o L-PRP induz uma fibrose intensa rica em colágeno III, que não é degradada e suprime as expressões MMP-2 e -9, imitando um evento patológico semelhante ao de uma fenda palatina ou sutura craniana	6 semanas/ exame histológico, imuno-histoquímico, Colágeno III, MMP-2 e MMP-9

Oliveira BSF et al. Enxerto ósseo alveolar na fissura labiopalatina: variações da técnica padrão e associação ao plasma rico em plaquetas ou à fibrina rica em plaquetas. RGS.2020;22(1):35-51.

<b>Giudice et al.</b> <sup>27</sup> (2016)	16	unilateral	Concluiu que seu grupo de estudo (8 pacientes que realizaram EOA com osso da crista ilíaca associado ao PRP) afetou a duração média do tratamento ortodôntico que durou 294 dias em pacientes tratados com PRP, comparado a 356 dias no grupo controle (8 pacientes), sem uso do PRP	6, 12, 24 meses/ radiografia
<b>Sakio et al.</b> <sup>13</sup> (2017)	29	unilateral	Técnica de EOA com osso autógeno (crista ilíaca) em 6 indivíduos e osso autógeno (crista ilíaca) associado ao PRP em 23 indivíduos. O tecido ósseo remanescente médio após um ano da cirurgia não apresentou diferença significativa entre os grupos com e sem PRP	1 ano/ tomografia
<b>Yuanzheng et al.</b> <sup>28</sup> (2015)	20 (cães)	unilateral (criadas cirurgicamente)	Grupo A, o EOA foi realizado com enxerto autógeno (crista ilíaca), células tronco mesenquimais derivadas de medula óssea e PRF; grupo B, enxerto autógeno e células mesenquimais derivadas de medula óssea; grupo C, osso autógeno e fibrina rica em plaquetas e o grupo D, osso autógeno como controle. Grupo A apresentou maior formação óssea no período final ( $p < 0,05$ )	6 meses/ tomografia
<b>Shawky &amp; Seifeldin</b> <sup>29</sup> (2016)	24	unilateral	Técnica de EOA com osso autógeno (crista ilíaca) associado ao PRF em 12 indivíduos (com dentes não irrompidos/grupo A) e osso autógeno (crista ilíaca) em 12 indivíduos (dentes irrompidos/ grupo B). Grupo A apresentou percentual médio de neoformação óssea de $82,6\% \pm 3,9\%$ , e o grupo B $68,38\% \pm 6,67\%$ ( $P \leq 0,5$ )	6 meses/ tomografia
<b>Movahedian Attar et al.</b> <sup>30</sup> (2017)	20	unilateral	Técnica de EOA com osso autógeno (sínfise mandibular), material alógeno osteocondutor e PRF-L em 10 indivíduos (grupo A) e osso autógeno (crista ilíaca) em 10 indivíduos (grupo B). A neoformação óssea entre grupos não diferiu estatisticamente apresentando uma média de 69,5% e 73,8%, para os grupos A e B, respectivamente	1 ano/tomografia
<b>Saruhan &amp; Ertas</b> <sup>31</sup> (2018)	22	unilateral e bilateral	Técnica de EOA com osso autógeno (crista ilíaca) em 12 indivíduos e osso autógeno (crista ilíaca) associado ao PRF em 10 indivíduos. Os resultados demonstraram que não houve diferença estatística significativa entre os grupos	6 meses/ tomografia
<b>Al-Ahmady et al.</b> <sup>32</sup> (2018)	20	unilateral	Técnica de EOA com células mononucleares autógenas de medula óssea (BMMNCs), nanohidroxiapatita e PRF em 10 indivíduos (grupo A) e osso autógeno (crista ilíaca) em 10 indivíduos (grupo B). Grupo A apresentou índice de completa união óssea em 90% dos casos, versus 70% no grupo que utilizou-se de apenas enxerto ósseo autógeno	12 meses/ radiografia
<b>Bezerra et al.</b> <sup>33</sup> (2019)	20	unilateral e bilateral (1)	Técnica de EOA com osso autógeno (sínfise mandibular) em 10 indivíduos (grupo A) e enxerto ósseo bovino (Bio-Oss;Geistlich Pharma AG) associado ao PRP em 10 indivíduos (grupo B). Após 1 ano, houve uma redução área e volume dos defeitos, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos	1 ano/ tomografia

Fonte - Os autores (2019)

A população do estudo incluiu faixas etárias variadas no momento da realização do procedimento cirúrgico (Tabela 2).

Tabela 2 – Faixa etária no momento da cirurgia

Oliveira BSF et al. Enxerto ósseo alveolar na fissura labiopalatina: variações da técnica padrão e associação ao plasma rico em plaquetas ou à fibrina rica em plaquetas. RGS.2020;22(1):35-51.

Autor	Faixa etária com maior abrangência de idades	Menor faixa etária e idades semelhantes	Maior faixa etária e idades semelhantes	Menor idade presente entre os estudos
Marukawa et al. <sup>10</sup> (2011)	10-29 anos			
Gupta et al. <sup>12</sup> (2013)	8-30 anos			
Saruhan & Ertas <sup>31</sup> (2018)	6-28 anos			6-28 anos
Lee et al. <sup>25</sup> (2009)		8-9 anos		
Sakio et al. <sup>13</sup> (2017)		7-9 anos		
Giudice et al. <sup>27</sup> (2016)		9-11 anos		
Shawky & Seifeldin <sup>29</sup> (2016)			9-14 anos	
Movahedian Attar et al. <sup>30</sup> (2017)			8-14 anos	
Al-Ahmady et al. <sup>32</sup> (2018)			grupo PRF:8-15 anos	
Bezerra et al. <sup>33</sup> (2019)			média de idade do grupo B (PRP): 14.5 anos	
Méndez et al. <sup>24</sup> (2006)				5-12 anos
Oyama et al. <sup>23</sup> (2004)			16-17 anos	

Fonte - Os autores (2019)

Sabe-se pela literatura que o efeito do TGF-b na diferenciação dos osteoblastos depende da dose ou do estágio de diferenciação da linhagem osteoblástica. Assim, o ambiente no qual o PRP é aplicado é importante, podendo ser eficaz ou inibitório variando de acordo com as concentrações de fatores de crescimento e também quanto ao estágio da formação óssea<sup>10,34</sup>. O PRP pode agir reduzindo a reabsorção óssea em pacientes esqueleticamente maduros e agir diferente em pacientes mais jovens. Naqueles, devido à baixa atividade de crescimento ósseo o PRP consegue utilizar melhor os fatores de crescimentos presentes em contraste com um paciente mais jovem, no qual o PRP apresenta um efeito limitado<sup>23,25,35,10</sup>.

Oliveira BSF et al. Enxerto ósseo alveolar na fissura labiopalatina: variações da técnica padrão e associação ao plasma rico em plaquetas ou à fibrina rica em plaquetas. RGS.2020;22(1):35-51.

No trabalho de Marukawa et al (2011).<sup>10</sup>, a rede de fibrina formada pelo PRP funciona como um *scaffold* osteocondutor que reduziu a reabsorção óssea pós-operatória após 1 ano, processo este que ocorreu em maior grau no grupo controle, no qual se utilizou apenas de osso autógeno para o EOA. Unindo outro motivo a essa observação relatada, é o alto potencial de cicatrização fornecido pelo PRP em feridas de tecido mole no qual utiliza-se de adesões hemostáticas e fatores de crescimento para isso, bem como sua atividade imunomoduladora que também auxilia na velocidade da cicatrização tecidual.

No estudo de Gupta et al (2013).<sup>12</sup>, a obtenção de um ambiente rico em oxigênio suprime o crescimento de microrganismos anaeróbios; devido o pH ácido (6,5 e 6,7) que o PRP apresenta, além disso, a presença de leucócitos funcionalmente viáveis, o rápido desenvolvimento do tecido de granulação através do crescimento dos capilares ao trazer macrófagos e neutrófilos circulantes também inibem o crescimento bacteriano. Essa diferença do crescimento de capilares é observada em estudos: sem o PRP, o enxerto ósseo autógeno da crista do íliaco mostrou crescimento capilar em 5 e 6 dias, versus 3 dias com PRP, e, revascularização completa em 20 dias sem PRP versus 14 dias com PRP.

No estudo de Sakio et al (2017).<sup>13</sup>, os autores sugeriram que a habitação dos osteoclastos na região inibe a reabsorção óssea ocorrendo uma nova formação óssea nos locais em que houve reabsorção em cada ciclo de remodelação para manter a microarquitetura necessária para essa mecânica do osso; sendo explicado pelo fator de crescimento derivado de plaquetas que estimula a osteoprotegerina produzida em células osteoblásticas, também inibidor de osteoclastos. Assim, há um entrave, em que a reabsorção óssea não ocorre, mas também o TGFb-1 não consegue ser altamente ativado. Esta pode ser a razão pela qual a relação óssea restante não foi uma diferença significativa entre os grupos com e sem PRP.

No trabalho de Movahedian Attar et al.<sup>30</sup> (2017), as fístulas foram reparadas em todos os casos e a ponte óssea foi observada nas tomografias computadorizadas de feixe cônico de 1 ano de todos os pacientes. Os pacientes do grupo A receberam alta no dia seguinte à cirurgia, enquanto os pacientes do grupo B permaneceram no hospital por 2 dias após a cirurgia. O tempo médio de operação para os pacientes do grupo A e B foram  $43 \pm 7$  e  $76 \pm 11$  minutos, respectivamente. Esta diferença foi estatisticamente significativa (valor  $P = 0,026$ ).

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 4.1 - TÉCNICA DE ENXERTO ÓSSEO ALVEOLAR (EOA) PROVENIENTE DA CRISTA ILÍACA E DO MENTO (DIFERENÇAS NO COMPORTAMENTO ÓSSEO)

O osso endocondral proveniente da crista ilíaca utilizado na técnica de enxerto ósseo alveolar em indivíduos com fissura foi relatado, por muito tempo na literatura como sendo o mais prevalente. Muitos estudos retomam a maior vantagem que essa região apresenta, a quantidade abundante para retirada do tecido ósseo. No entanto, a retirada de material da crista ilíaca apresenta morbidades, sendo a dor na área doadora a principal, além de ansiedade, medo e estresse para os pacientes e membros da família<sup>7</sup>. Quando se opta por enxerto autógeno proveniente dessa região, o tempo utilizado para a realização da cirurgia torna-se bastante longo aliado aos custos relacionados ao risco anestesiológico. Há também um risco de infecções na crista ilíaca, de lesão do nervo femoral e necessidade de transfusões sanguíneas e nem sempre traz bons resultados (taxa de insucesso de 15%)<sup>36</sup>.

Em recente revisão sistemática da literatura sobre a utilização de enxerto autógeno proveniente da crista ilíaca, o qual apresenta maior taxa de morbidade pós-operatória, concluiu-se que a técnica deve utilizar menor quantidade de tecido ósseo e também ser suplementada com substitutos ósseos osteocondutores de lenta degradação, como exemplos relatados: DBB (osso bovino desproteínizado) ou  $\beta$ -TCP (beta fosfato tricálcico); objetivando assim, menor morbidade após o tratamento e resultados semelhantes quando comparado ao uso de apenas osso autógeno<sup>37</sup>.

Por outro lado, alguns autores relataram que o osso intramembranoso proveniente da sínfise mandibular é mais vantajoso que o osso endocondral<sup>38-40</sup>. Um estudo envolvendo essa premissa coloca que os resultados do enxerto ósseo alveolar não foram significativamente diferentes de acordo com o tipo de enxerto ósseo (intramembranoso ou endocondral). Sendo assim, se apropriado ao tamanho do local receptor, o enxerto mental é útil na fissura alveolar tal como o osso ilíaco<sup>41</sup>.

O enxerto ósseo retirado da calota craniana tem origem intramembranosa, em que ocorre menor índice de reabsorção. O mesmo possui semelhança embriológica com a mandíbula, e difere ao da crista ilíaca (origem endocondral), que é reabsorvido com maior velocidade aos enxertos intramembranosos. Tanto a mandíbula quanto a maxila possuem a mesma origem: ectomesenquimal e com processo de ossificação intramembranosa<sup>42-44</sup>.

Pesquisas atuais envolvem enfoque maior na engenharia de tecidos com enxertos alógenos e também com células osteoblásticas. Um estudo concluiu que a proteína morfogenética óssea humana recombinante-2 (rhBMP-2) associada com  $\beta$ -TCP num arcabouço formado pelo mesmo, e aplicado na região da fissura palatina pode ser uma alternativa viável aos enxertos autógenos provenientes

tanto da crista ilíaca quanto do mento, fornecendo assim qualidade semelhante ao de se optar somente por osso autógeno (porcentagem de formação de novo tecido ósseo: 85,47% (crista ilíaca), 80,56% (mento) e 81,22% (rhBMP-2 /  $\beta$ TCP)), unido a menor morbidade pós-operatória <sup>45</sup>.

Tanto o PRP quanto o fator de crescimento rico em plasma (PRGF) são constituintes autógenos obtidos do sangue. A aplicação de PRP com células-tronco mesenquimais (MSCs) em *scaffolds* tem mostrado regeneração óssea favorável em modelos de animais <sup>46-48</sup>.

No estudo de Behnia et al.<sup>49</sup> (2013) realizado em calotas de coelhos, concluiu-se que a combinação de Nano-hidroxiapatita (HA) com meio de cultura contendo MSCs autógenas e PRGF autógeno obteve os melhores resultados na análise histomorfométrica para neoformação óssea em 6 e 12 semanas do pós-operatório com neoformação óssea de 29,45% e 44,55%, respectivamente.

Pradel & Lauer<sup>50</sup> (2012) demonstraram que é possível futuramente o tratamento da área da fissura alveolar por meio de células-tronco (osteoblastos autógenos cultivados em matriz óssea desmineralizada) como células potenciais para a formação óssea no local.

Contrastando com as técnicas que envolvem células tronco no tratamento, um estudo prospectivo acompanhou 18 indivíduos com fissura que foram submetidos à técnica de enxerto ósseo alveolar utilizando-se para isso de tecido ósseo proveniente do mento. O tratamento foi realizado na fase de dentição mista desses indivíduos. A disponibilidade óssea não foi suficiente e houve associação do tecido obtido com aloenxerto. Em todos os casos, obteve-se resultados satisfatórios após um ano da cirurgia, sendo que 77,8% dos casos tinham altura óssea normal ou altura óssea de pelo menos três quartos da altura esperada na região da fissura alveolar enxertada após um ano, apresentando vitalidade dos dentes anteroinferiores, sem apresentar sensações diferentes na região do lábio inferior e com a vantagem da menor morbidade no pós-operatório com esse tipo de procedência do enxerto <sup>51</sup>.

Um estudo realizado com 20 indivíduos com fissura alveolar de dois tipos: unilateral (11 indivíduos) e bilateral (9 indivíduos); sendo 10 crianças e 10 adultos, avaliou após análises de quantificação de volume ósseo por tomografia computadorizada que a região da sínfise mandibular proporcionou volume ósseo adequado para um caso em específico dos citados: adultos e com fissuras alveolares unilaterais. No entanto, conclui-se que uma alta variabilidade ainda pode existir entre indivíduos <sup>52</sup>.

Há grande necessidade de se encontrar maior resolutividade nas ações de tratamento dos indivíduos com fissura labiopalatina em hospitais de alta complexidade e de cunho público, principalmente, como ocorre no Brasil, que demandam atualmente por grande volume de pacientes

em filas de espera para realizar cirurgias, como as de enxerto ósseo alveolar, relacionados às dificuldades de recursos aplicados, sendo eles financeiros ou de gestão<sup>53-56</sup>.

#### 4. DISCUSSÃO

Na técnica de EOA considerada padrão, a utilização de osso proveniente da crista ilíaca é favorável em relação à quantidade de tecido disponível para o preenchimento da região da fissura. No entanto, a retirada de material desse local apresenta morbidades, sendo a dor na área doadora a principal, além de ansiedade, medo e estresse para os pacientes e membros da família<sup>7</sup>. De acordo com a revisão sistemática de Ferreira et al. (2018)<sup>37</sup>, o enxerto proveniente da crista ilíaca deveria utilizar menor quantidade de tecido ósseo e ser suplementado com substitutos ósseos osteocondutores de lenta degradação (DBB (osso bovino desproteinizado) ou  $\beta$ -TCP (beta fosfato tricálcico), no intuito de gerar menor morbidade após o tratamento e resultados semelhantes quando comparado com uso de osso autógeno apenas.

Alguns trabalhos<sup>12, 23, 10, 29</sup> concluíram presença de maior volume de tecido ósseo na técnica padrão de EOA após associação com o PRP e PRF ao final dos períodos de estudo, assim como apresentam Gupta et al. (2013)<sup>12</sup>, aos 6 meses do pós-operatório. Os trabalhos de Oyama et al.<sup>23</sup> (2004), 6 meses do pós-operatório utilizando-se da técnica de EOAS tardio, Marukawa et al.<sup>10</sup> (2011) a 1 ano do pós operatório e de Shawky & Seifeldin<sup>29</sup> (2016) utilizando-se de PRF, aos 6 meses do pós operatório, também apresentaram um aumento de volume tecidual ósseo com diferença estatística significativa entre os grupos.

O estudo de Méndez et al.<sup>24</sup> (2006) observou que ao utilizar-se da técnica de EOAS com a associação da crista ilíaca e PRP, o volume ósseo retirado do leito doador foi menor em 30%. Oyama et al.<sup>23</sup> (2004) relataram também fechamento das fistulas oronasais ao se utilizar o PRP na associação com o osso autógeno (crista ilíaca).

Giudice et al.<sup>27</sup> (2016) observaram que a associação de PRP com a crista ilíaca para a técnica de EOA tornou o tratamento ortodôntico mais curto nesse grupo de estudo (com vantagem em termos de custos) e obteve melhores resultados estéticos e funcionais.

O uso do PRF, para a técnica de EOA, apresentou resultados que se sobressaíram em relação ao grupo controle. No estudo de Yuanzheng et al.<sup>28</sup> (2015), a regeneração óssea se mostrou mais potente ( $p < 0,05$ ) no grupo onde houve associação de crista ilíaca, PRF e células mesenquimais da

medula óssea, quando comparado a grupos onde utilizou-se apenas de osso autógeno da crista ilíaca, crista ilíaca/células mesenquimais da medula óssea, ou associação de crista ilíaca/PRF.

A utilização da sínfise mandibular em associação com PRF-L e material alógeno osteocondutor em 10 pacientes submetidos a EOA, demonstrou que após 1 ano dos procedimentos operatórios não houve diferença significativa em comparação com o grupo controle (com 10 pacientes) que se utilizou apenas de enxerto autógeno pela técnica padrão (crista ilíaca). Concluiu-se no estudo, que em defeitos alveolares de volume pequeno a moderado essa opção de tratamento, com enxerto mental ao invés de crista ilíaca, está indicada <sup>30</sup>.

Os trabalhos de Gupta et al.<sup>12</sup> (2013) (8-30 anos) e de Marukawa et al.<sup>10</sup> (2011) (10-29 anos) continuam em seus grupos de estudo pacientes com faixa etária esqueléticamente madura. O PRP pode reduzir a reabsorção óssea em pacientes esqueléticamente maduros devido à baixa atividade de crescimento ósseo presente, pois consegue utilizar melhor os fatores de crescimento em contraste com um paciente mais jovem, no qual o PRP apresenta um efeito limitado <sup>23,25,35,10</sup>.

O procedimento de EOA com tecido ósseo proveniente da sínfise mandibular pode ser realizada apenas pela equipe odontológica e traz outros benefícios para a operação: menor tempo cirúrgico e de hospitalização (pós-operatório), aquisição de cicatriz cirúrgica não aparente, menor sintomatologia dolorosa quando comparada com a modalidade padrão (enxerto autógeno da crista ilíaca) <sup>36</sup>. Em centros de tratamento de indivíduos com fissuras labiopalatinas que apresentam grande demanda para tratamento e entraves de gestão hospitalar e/ou financeiros (centros conveniados por origem pública ou filantrópica) em que a partir disso, ocorrem atrasos nas cirurgias como as de EOA, no qual acaba se tornando tardio, uma opção por procedimento com tecido ósseo proveniente da sínfise mandibular é uma indicação considerável <sup>53-56</sup>.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na técnica de EOA, o uso de PRP e PRF atuam positivamente na regeneração óssea final tanto quando o tecido ósseo for proveniente da crista ilíaca quanto se for de origem da sínfise mandibular. Existe uma união de vantagens quando há utilização de tecido ósseo da sínfise mandibular associado ao PRP/ PRF, sobretudo se associado a materiais alógenos com finalidade de osteocondução ou com células da medula óssea. Ao avaliar a técnica de obtenção de enxerto autógeno em outras áreas, a região da fissura com tecido ósseo proveniente por acesso intrabucal, da sínfise mandibular, quando comparada com a modalidade padrão, ou seja, da crista ilíaca, terá necessidade de apenas uma equipe

para a sua coleta, não haverá cicatriz aparente, a sintomatologia dolorosa será menor em relação à técnica padrão e há possibilidade de se obter resultados com regeneração óssea final mais eficiente. Sendo assim, em defeitos pequenos como as fissuras unilaterais, a opção de tratamento com enxerto da sínfise mandibular pode ser totalmente indicado e traz benefícios inerentes ao indivíduo quando associado ao PRP ou à PRF.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ, O'Malley CD, Murray JC, Basart AM, et al. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *Am J Hum Genet.* 1996;58(3):551–61.
2. Slayton RL, Williams L, Murray JC, Wheeler JJ, Lidral AC, Nishimura CJ. Genetic association studies of cleft lip and/or palate with hypodontia outside the cleft region. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003;40(3):274–9.
3. Freitas JAS, das Neves LT, de Almeida ALPF, Garib DG, Trindade-Suedam IK, Yaedú RYF, et al. Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies/USP (HRAC/USP) - Part 1: overall aspects. *J Appl Oral Sci.* 2012;20(2):268–81.
4. Etheredge A, Christensen K, Del Junco D, Murray J, Mitchell L. Evaluation of two methods for assessing gene-environment interactions using data from the Danish case-control study of facial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(8):541–6.
5. Raposo-Amaral C, Denadai R, Chammas D, Marques F, Pinho A, Roberto W, et al. Cleft patient-reported postoperative donor site pain following alveolar autologous iliac crest bone grafting: comparing two minimally invasive harvesting techniques. *J Craniofac Surg.* 2015;26(7):2099–103.
6. Meyer S, Molsted K. Long-term outcome of secondary alveolar bone grafting in cleft lip and palate patients: A 10-year follow-up cohort study. *J Plast Surg Hand Surg.* 2013;47(6):503–8.
7. Bajaj A, Wongworawat A, Punjabi A. Management of alveolar clefts. *J Craniofac Surg.* 2003;14(6):840–6.
8. Sindet-Pedersen S, Enemark H. Mandibular bone grafts for reconstruction of alveolar clefts. *J Oral Maxillofac Surg.* 1988;46(7):533–7.
9. Hoppenreijts T, Nijdam E, Freihofer H. The chin as a donor site in early secondary osteoplasty: a retrospective clinical and radiological evaluation. *J Craniomaxillofac Surg.* 1992;20:119–24.
10. Marukawa E, Oshina H, Iino G, Morita K, Omura K. Reduction of bone resorption by the application of platelet-rich plasma (PRP) in bone grafting of the alveolar cleft. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2011;39(4):278–283.
11. Khojasteh A, Kheiri L, Motamedian S, Nadjmi N. Regenerative medicine in the treatment of alveolar cleft defect: a systematic review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43:1608–13.
12. Gupta C, Mehrotra D, Mohammad S, Khanna V, Singh GK, Singh G, et al. Alveolar bone graft with Platelet Rich Plasma in cleft alveolus. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2013;3(1):3–8.
13. Sakio R, Sakamoto Y, Ogata H, Sakamoto T, Ishii T, Kishi K. Effect of Platelet-Rich Plasma

---

Oliveira BSF et al. Enxerto ósseo alveolar na fissura labiopalatina: variações da técnica padrão e associação ao plasma rico em plaquetas ou à fibrina rica em plaquetas. *RGS.* 2020;22(1):35-51.

- on Bone Grafting of Alveolar Clefts. *J Craniofac Surg*. 2017;28(2):486–8.
14. Marx R, Carlson E, Eichstaedt R, Schimmele S, Strauss J, Georgeff K. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85(6):638–46.
  15. Baba K, Yamazaki Y, Sone Y, Sugimoto Y, Moriyama K, Sugimoto T, et al. An in vitro long-term study of cryopreserved umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma containing growth factors—PDGF-BB, TGF- $\beta$  and VEGF. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2019;47(4):668–75.
  16. Bolte J, Vater C, Culla A, Ahlfeld T, Nowotny J, Kasten P, et al. Two-step stem cell therapy improves bone regeneration compared to concentrated bone marrow therapy. *J Orthop Res*. 2019; 37(6):1318-1328
  17. Dohan D, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101:e51–e55.
  18. Sunitha R, Munirathnam NE. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res*. 2008;19:42–6.
  19. Kang Y-H, Jeon S, Park J-Y, Chung J-H, Choung Y-H, Choung H-W, et al. Platelet-rich fibrin is a Bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue Eng Part A*. 2011;17:349–59.
  20. Dohan D, Choukroun J, Diss A, Dohan S, Dohan A, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101:E37–44.
  21. Patel GK, Gaekwad SS, Gujjari SK, S.C. VK. Platelet-Rich Fibrin in Regeneration of Intrabony Defects: A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol*. 2017;88(11):1192–9.
  22. Karayürek F, Kadiroğlu ET, Nergiz Y, Coşkun Akçay N, Tunik S, Ersöz Kanay B, et al. Combining platelet rich fibrin with different bone graft materials: An experimental study on the histopathological and immunohistochemical aspects of bone healing. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019;6(5):34–48.
  23. Oyama T, Nishimoto S, Tsugawa T, Shimizu F. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in Alveolar Bone Grafting. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(5):555–8.
  24. Méndez R, López-Cedrún J, Patiño B, Vázquez I, Martín-Sastre R, M T, et al. [Platelet-rich plasma (platelet gel) in secondary alveoloplasty in cleft patients]. *Cir Pediatr*. 2006;19(1):23–6.
  25. Lee C, Nishihara K, Okawachi T, Iwashita Y, Majima HJ, Nakamura N. A quantitative radiological assessment of outcomes of autogenous bone graft combined with platelet-rich plasma in the alveolar cleft. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38(2):117–25.
  26. Garcia A, Rafaela A, De MR, Cunha EJ, Henn JM, Grossi JR de A, et al. Platelet-leukocyte-rich plasma (L-PRP) prevents the collagen III degradation and impairs the bone matrix development in artificial defect of rabbit calvaria, associated with suppression of the immunohistochemical expression of MMP-2 and MMP-9. *RSBO*. 2014;11(4):328–35.
  27. Giudice G, Cutrignelli D, Leuzzi S, Robusto F, Sportelli P, Nacchiero E. Autologous bone grafting with platelet-rich plasma for alveolar cleft repair in patient with cleft and palate. *Ann Ital Chir*. 2016;87:5–12.
  28. Yuanzheng C, Yan G, Ting L, Yanjie F, Peng W, Nan B. Enhancement of the repair of dog alveolar cleft by an autologous iliac bone, bone marrow-derived mesenchymal stem cell, and platelet-rich fibrin mixture. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(5):1405–12.
  29. Shawky H, Seifeldin S. Does Platelet-Rich Fibrin Enhance Bone Quality and Quantity of

- Alveolar Cleft Reconstruction? *Cleft Palate Craniofac J.* 2016;53(5):597–606.
30. Movahedian Attar B, Naghdi N, Etemadi Sh M, Mehdizadeh M. Chin Symphysis Bone, Allograft, and Platelet-Rich Fibrin: Is the Combination Effective in Repair of Alveolar Cleft? *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(5):1026–35.
  31. Saruhan N, Ertas U. Evaluating of Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Alveolar Cleft with Iliac Bone Graft by Means of Volumetric Analysis. *J Craniofac Surg.* 2018;29(2):322–6.
  32. Al-Ahmady H, Abd Elazeem A, Bellah Ahmed N, Shawkat W, Elmasry M, Abdelrahman MA, Abderazik M. Combining autologous bone marrow mononuclear cells seeded on collagen sponge with Nano Hydroxyapatite, and platelet-rich fibrin: reporting a novel strategy for alveolar cleft bone regeneration. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(9):1593–600.
  33. Bezerra BT, Pinho JNA, Figueiredo FED, Brandão JRMCB, Ayres LCG, da Silva LCF. Autogenous Bone Graft Versus Bovine Bone Graft in Association With Platelet-Rich Plasma for the Reconstruction of Alveolar Clefts: A Pilot Study. *Cleft Palate Craniofac J.* 2019;56(1):134–40.
  34. Lieb E, Vogel T, Milz S, Dauner M, Schulz M. Effects of transforming growth factor beta1 on bonelike tissue formation in three-dimensional cell culture. II: Osteoblastic differentiation. *Tissue Eng.* 2004;10:1414–1425.
  35. Luaces-Rey R, Arenaz-Búa J, Lopez-Cedrún-Cembranos J, Herrero-Patiño S, Sironvalle-Soliva S, Iglesias-Candal E, Pombo-Castro M. Is PRP useful in alveolar cleft reconstruction? Platelet-rich plasma in secondary alveoloplasty. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(4):619–23.
  36. Paganelli C, Fontana P, Porta F, Majorana A, Pazzaglia UE, Sapelli PL. Indications on suitable scaffold as carrier of stem cells in the alveoloplasty of cleft palate. *J Oral Rehabil.* 2006;33(8):625–9.
  37. Ferreira S, De Oliveira D, Duailibe D, Okamoto R. Evaluation of the Different Biomaterials Used in Alveolar Cleft Defects in Children. *Ann Maxillofac Surg.* 2018;8(2):315–9.
  38. Sindet-Pedersen S, Enemark H. Reconstruction of alveolar clefts with mandibular or iliac crest bone grafts: a comparative study. *J Oral Maxillofac Surg.* 1990;48(6):554–8.
  39. Koole R, Bosker H, van der Dussen F. Late secondary autogenous bone grafting in cleft patients comparing mandibular (ectomesenchymal) and iliac crest (mesenchymal) grafts. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 1989;17:28–30.
  40. Kusiak J, Zins J, Whitaker L. The early revascularization of membranous bone. *Plast Reconstr Surg.* 1985;76(4):510–516.
  41. Park Y-W, Lee J-H. Use of mandibular chin bone for alveolar bone grafting in cleft patients. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2016;38(1):2–7.
  42. Koole R, Bosker H, Dussen F. Late secondary autogenous bone grafting in cleft patients comparing mandibular (ectomesenchymal) and iliac crest (mesenchymal) graft. *J Craniomaxillofac Surg.* 1989;17(Suppl 1):28–30.
  43. Faverani LP, Ramalho-Ferreira G, Santos PH dos, Rocha EP, Garcia Júnior IR, Pastori CM, et al. Técnicas cirúrgicas para a enxertia óssea dos maxilares – revisão da literatura. *Rev Col Bras Cir.* 2014;41(1):61–7.
  44. Beu C, Guedes N, De Quadros A. Tecido conjuntivo. 2017 [cited 2019 ago 15]. Available from:[http://projetos.unioeste.br/projetos/microscopio/index.php?option=com\\_phocagallery&view=category&id=40&Itemid=120](http://projetos.unioeste.br/projetos/microscopio/index.php?option=com_phocagallery&view=category&id=40&Itemid=120)
  45. Trujillo R, Kadioglu O, Currier G, Smith K, Yetkiner E. Volumetric Cleft Changes in Treatment With Bone Morphogenic Protein/ $\beta$ -Tricalcium Phosphate Versus Grafts From the Iliac Crest or Symphysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(9):1991–7.

46. Yamada Y, Ueda M, Naiki T, Takahashi M, Hata K, Nagasaka T. Autogenous injectable bone for regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: tissue-engineered bone regeneration. *Tissue Eng.* 2004;10:955–64.
47. Yuan J, Cui L, Zhang W, Liu W, Cao Y. Repair of canine mandibular bone defects with bone marrow stromal cells and porous beta-tricalcium phosphate. *Biomaterials.* 2007;28:1005–13.
48. Verma S, Domb A, Kumar N. Nanomaterials for regenerative medicine. *Nanomedicine (Lond)* 2011;6:157–81.
49. Behnia H, Khojasteh A, Kiani MT, Khoshzaban A, Mashhadi Abbas F, Bashtar M, et al. Bone regeneration with a combination of nanocrystalline hydroxyapatite silica gel, platelet-rich growth factor, and mesenchymal stem cells: A histologic study in rabbit calvaria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(2):e7–15.
50. Pradel W, Lauer G. Tissue-engineered bone grafts for osteoplasty in patients with cleft alveolus. *Ann Anat.* 2012;194(6):545–8.
51. Shirzadeh A, Rahpeyma A, Khajehahmadi S. A Prospective Study of Chin Bone Graft Harvesting for Unilateral Maxillary Alveolar Cleft During Mixed Dentition. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(1):180–8.
52. Kilinc A, Saruhan N, Ertas U, Korkmaz I, Kaymaz I. An Analysis of Mandibular Symphyseal Graft Sufficiency for Alveolar Cleft Bone Grafting. *J Craniofac Surg.* 2017;28(1):147–50.
53. G1 Bauru e Marília. Parceria com ONG internacional ajuda Centrinho a aliviar fila por cirurgia em Bauru. [Internet]. G1 Bauru e Marília. 2017 [cited 2019 Ago 8]. Available from: <https://g1.globo.com/sp/bauru-marilia/noticia/parceria-com-ong-internacional-ajuda-centrinho-a-aliviar-fila-por-cirurgia-em-bauru.ghtml>
54. Jornal da Cidade Bauru Ltda. Mutirão no Centrinho opera 74 pessoas. Bauru. 2019 [cited 2019 Ago 8]. Available from: <https://www.jcnet.com.br/noticias/geral/2019/05/548137-mutirao-no-centrinho-opera-74-pessoas.html>
55. G1 MS. Cirurgia de enxerto ósseo para lábio leporino é feita pela 1ª vez em MS. Mato Grosso do Sul. 2016 [cited 2019 Ago 8]. Available from: <http://g1.globo.com/mato-grosso-do-sul/noticia/2016/09/cirurgia-de-enxerto-osseo-para-labio-leporino-e-feita-pela-1-vez-em-ms.html>
56. Machado M. Com 240 na fila, MS não tem hospital credenciado a cirurgia de fissura labial. Mato Grosso do Sul. 2017 [cited 2019 Ago 8]. Available from: <https://www.campograndenews.com.br/cidades/capital/com-240-na-fila-ms-nao-tem-hospital-credenciado-a-cirurgia-de-fissura-labial>