

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**ARTHUR FELIPPE GEMINIANO LEITE**

**ESTUDO COMPARATIVO DO USO DE HIDROXIAPATITA E NANO  
HIDROXIAPATITA NO TRATAMENTO DE DEFEITOS ÓSSEOS PERIODONTAIS:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

**João Pessoa  
2018**

**ARTHUR FELIPPE GEMINIANO LEITE**

**ESTUDO COMPARATIVO DO USO DE HIDROXIAPATITA E NANO  
HIDROXIAPATITA NO TRATAMENTO DE DEFEITOS ÓSSEOS PERIODONTAIS:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação  
em Odontologia, da Universidade  
Federal da Paraíba em cumprimento  
às exigências para conclusão.

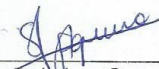
Orientador(a): Profa. Dra. Sabrina Garcia de Aquino


João Pessoa  
2018

**ARTHUR FELIPPE S. LEITE**


Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação  
em Odontologia, da Universidade  
Federal da Paraíba em cumprimento às  
exigências para conclusão.

Monografia aprovada em 30/10/2018

  
\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Sabrina Garcia de Aquino  
(Orientadora – UFPB)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Ennyo Sobral Crispim da Silva  
(Examinador – UFPB)

\_\_\_\_\_  
Prof. André Ulisses Dantas Batista  
(Examinador – UFPB)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Ricardo Dias de Castro  
(Examinador – UFPB)

**“O esforço vence o talento, quando o talento não se esforça”**

**Autor desconhecido**

## **AGRADECIMENTOS**

Nesse momento tão especial da minha vida, gostaria primeiramente de dedicar a Deus, por tantas graças concedidas a mim, sem ele nada disso seria possível. Em segundo lugar gostaria de dedicar essa conquista a minha família em especial aos meus pais, por todo amor e carinho que sempre me foi dado, todo o suporte e segurança necessários para que eu sempre tivesse forças para sair de casa e ir em busca de um futuro melhor, e também a minha avó por todo o carinho e apoio ao longo desses quase 6 anos.

A minha namorada, Renally Mariane, que há 3 anos e 8 meses vem contribuindo significativamente em minha vida, me colocando sempre pra cima, me incentivando e apoiando nos momentos mais felizes e principalmente nos momentos de tristeza, sou grato por sua dedicação, seu carinho, seu empenho em sempre fazer as coisas darem certo e o seu amor, te amo.

A professora Sabrina Garcia Aquino, minha orientadora, pela confiança depositada, pela forma de condução das orientações, sabedoria, paciência e lapidação desse trabalho, tens minha admiração.

Gostaria também de agradecer a amizade de três amigos muito especiais, Amanda Machado, Jéssica Pontes e Paulo Renan, por tornar os dias na universidade menos monótonos, grato pela amizade de vocês.

Aos colegas de curso, agradeço pela amizade de vocês, foi muito bom poder partilhar da amizade de vocês durante todo esse caminho.

Aos professores Marcos Antônio Farias de Paiva, Fábio Correia Sampaio e Socorro Aragão, agradeço pelas oportunidades concedidas, as experiências proporcionadas foram muito gratificantes.

Aos demais professores agradeço pelos ensinamentos passados, lições, e frustrações com notas e provas, tenho certeza que o conhecimento transmitido por vocês foi muito importante para edificar essa trajetória.

As demais pessoas que contribuíram de maneira direta ou indiretamente nesse momento, também gostaria de agradecer-las.

## RESUMO

A Hidroxiapatita (HAp) aparece como alternativa aos autos enxertos, sendo um constituinte mineral formado por fosfato de cálcio cristalino, que figura como alternativa viável para a regeneração óssea. Esse material tem propriedades químicas e semelhanças cristalográficas com componentes inorgânicos das matrizes ósseas e dentais, com excelente osteocondutividade, podendo ser utilizado como material de enxertia para o reparo dos defeitos ósseos periodontais. Esse trabalho tem como objetivo responder a seguinte pergunta qual a forma de hidroxiapatita é mais efetiva no tratamento de defeitos intraósseos periodontais? Método: Foi realizada uma busca nas principais bases científicas de estudos empregando alguma forma de HAp no tratamento de defeitos ósseos periodontais. Como critérios de inclusão para essa revisão foram considerados ensaios clínicos randomizados, com acompanhamento mínimo de 6 meses, sem restrição de ano de publicação ou idioma. Resultados: Oito artigos foram selecionados para esta revisão. O tratamento de defeitos ósseos periodontais com materiais à base de hidroxiapatita se mostraram eficazes nos artigos selecionados, principalmente após o acompanhamento de 6 meses. Porém devido ao baixo número de pacientes dos artigos, esses resultados têm apenas representatividade interna. A hidroxiapatita e a nano hidroxiapatita (NHAp) se mostraram bem toleradas aos tecidos, não sendo relatada nenhuma complicação com o uso e promoveram um preenchimento similar dos defeitos periodontais. Conclusão: É imprescindível que novos estudos sejam realizados para que se possa determinar com uma maior confiabilidade a aplicabilidade desses materiais no tratamento de defeitos ósseos periodontais.

**Palavras-chave:** *Durapatita, Regeneração óssea, Xenoenxertos.*

## **ABSTRACT**

Hydroxyapatite (HAp) appears as an alternative to autograft grafts, being a mineral constituent formed by crystalline calcium phosphate, which is a viable alternative for bone regeneration. This material has chemical properties and crystallographic similarities with inorganic components of the bone and dental matrices, with excellent osteoconductivity and can be used as grafting material for the repair of periodontal bone defects. This work aims to answer the following question which form of hydroxyapatite is most effective in the treatment of periodontal intraosseous defects? Method: A search was made in the main scientific bases of studies using some form of HAp in the treatment of periodontal bone defects. Inclusion criteria for this review were randomized clinical trials, with a minimum follow-up of 6 months, without restriction of year of publication or language. Results: Eight articles were selected for this review. The treatment of periodontal bone defects with hydroxyapatite-based materials was shown to be effective in the selected articles, especially after the 6-month follow-up. However, due to the low number of patients in the articles, these results have only internal representativeness. Hydroxyapatite and nano hydroxyapatite (NHAp) were shown to be well tolerated to tissues and no complications were reported with use and promoted a similar filling of periodontal defects. Conclusion: It is imperative that new studies be carried out in order to determine with greater reliability the applicability of these materials in the treatment of periodontal bone defects.

**Key words:** *Durapatite, Bone Regeneration, Heterografts-*

## **SIMBOLOGIA E ABREVIACÃO**

HAp – Hidroxiapatita

NHAp – Nano hidroxiapatita

CL - Clínico

RD - Radiográfico

CFC – Cimento fosfato de cálcio

DESB – Desbridamento

PS - Profundidade de sondagem

EOA - enxerto ósseo autógeno

NCS – Carbonato de Cálcio Natura (Biocoral 450®)

NCI – Nível clínico de inserção

NMG – Nível da margem gengival

TMD – Teste de mobilidade dentária

RG – Recessão gengival

FG – Fluido Gengival

IG – Índice gengival

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	1
2 MATERIAIS E MÉTODOS .....	3
3 RESULTADOS.....	6
4 DISCUSSÃO .....	11
5 CONCLUSÃO .....	16
6 REFERÊNCIAS.....	17

## INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica de caráter multifatorial induzida primariamente por biofilme que resulta em perda de tecido conjuntivo periodontal e suporte ósseo alveolar devido sobretudo a uma exacerbada resposta imunoinflamatória do hospedeiro frente o desafio microbiano. Estudos de longo prazo têm demonstrado que a doença periodontal não tratada pode resultar em alto grau de perda óssea e, conseqüentemente, na perda do elemento dentário<sup>1</sup>

O processo de perda óssea inicialmente ocorre através de um desequilíbrio entre bactérias e defesas do hospedeiro que leva a alterações vasculares e à formação de exsudado inflamatório. Esta situação, definida como Gengivite, promove a fragilização das estruturas, o que possibilita um maior acesso dos agentes bacterianos agressores e/ou seus produtos às áreas subjacentes, podendo resultar na formação de bolsas periodontais, com perda óssea e uma contínua migração apical do epitélio. Este tipo de epitélio oferece menos resistência aos agentes agressores o que perpetua o processo inflamatório<sup>2</sup>.

O tratamento periodontal convencional de terapia mecânica de raspagem, alisamento radicular e controle do biofilme é o padrão ouro para estabilização da doença ao reduzir a infecção e o processo inflamatório. No entanto, a recuperação dos tecidos de suporte perdidos muitas vezes não é possível e estes defeitos ósseos se constituem uma seqüela da doença. Neste sentido, a recuperação dos tecidos de sustentação dos dentes deve ser buscada através de diferentes terapias, como a enxertia óssea, o condicionamento radicular e a regeneração tecidual guiada (RTG)<sup>3</sup>.

O enxerto ósseo e a RTG são as técnicas atualmente recomendadas para o tratamento de defeitos ósseos periodontais, visando obter um melhor e mais previsível reparo do periodonto perdido visto que o desbridamento convencional, na maioria das vezes, leva à formação de um epitélio juncional longo<sup>3</sup>. Na realização do enxerto ósseo, *scaffolds* regeneradores de tecidos, osso natural (autoenxertos, aloenxertos e derivados ósseos) ou materiais osteocondutores sintéticos são depositados no local do defeito e se integram ao osso do hospedeiro, participando da remodelação do defeito<sup>4</sup>.

A Hidroxiapatita (HAp) aparece como alternativa aos autos enxertos, sendo um constituinte mineral formado por fosfato de cálcio cristalino [HA, Ca<sub>10</sub> (OH)<sub>2</sub> (PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>] que apresenta propriedades interessantes para a regeneração óssea. Isso porque

esse material tem propriedades químicas e semelhanças cristalográficas com componentes inorgânicos das matrizes ósseas e dentais, com excelente osteocondutividade. É clinicamente usado como revestimento bioativo em implantes dentários, permitindo a adesão e proliferação de células osteoblásticas na superfície protética, resultando em fixação biológica entre os tecidos ósseos e o implante<sup>5</sup>. A hidroxiapatita sintética possui propriedades de biocompatibilidade e osteointegração, o que a torna opção viável para substituir o osso humano para colocação de implantes<sup>6</sup>.

Em estudos *in-vitro* e *in-vivo*, a hidroxiapatita em partículas nanométricas forneceu uma liberação de íons cálcio semelhante à da apatita óssea e significativamente mais rápida do que outros substitutos ósseos<sup>7</sup>. No campo da engenharia tecidual, as propriedades de materiais em escala nanométrica gera grande interesse e têm crescente aplicabilidade em diversos campos. Materiais de tamanho nanométrico geralmente exibem propriedades diferenciadas em relação aos demais materiais de tamanho comum. Entre elas, o aumento da superfície de contato e interação com os tecidos<sup>8</sup>.

Dentre os materiais de escala nanométrica aparece o Ostim-Pastes (Ostim®, Osartis, Obernburg, Alemanha), um material relativamente novo, essa pasta nano cristalina injetável [ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ] consiste de uma suspensão de HAp em partículas nanométricas puras em água. É caracterizada por uma grande área de superfície bioativa específica, assemelha-se ao osso humano, sendo totalmente reabsorvida e rapidamente substituída por tecido ósseo<sup>9</sup>.

Considerando a prevalência de casos de perda óssea alveolar e visando a regeneração óssea, bem como identificar o nível de evidências clínicas com maior nível de confiabilidade sobre o uso da hidroxiapatita e sua importância do reparo ósseo na prática clínica atual e não havendo revisões sobre esse escopo disponível, o objetivo do presente estudo de revisão é responder a seguinte questão: Qual a forma de hidroxiapatita mais efetiva no tratamento de defeitos intraósseos periodontais? A hipótese nula deste estudo foi avaliar se a HAp convencional ou a pasta NHAp não levam à regeneração óssea.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi feita a seguinte pergunta “Qual a forma de hidroxiapatita mais efetiva no tratamento de defeitos intraósseos periodontais”? Desenho de estudo: Para aprimorar o relato estrutural dos artigos, o cenário de revisão foi realizado de acordo com as diretrizes de Itens Preferenciais de Relatórios para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA)<sup>10</sup>.

### *Estratégia de busca*

Uma estratégia de busca baseada em PICO: Pacientes com perda óssea alveolar (P, população) Hidroxiapatita (I, intervenção) Regeneração óssea (O, desfecho) foi definida (Tabela 1). Foram realizadas buscas nas principais bases de dados: PubMed, Web of Science, Lilacs e Scopus. A busca foi realizada sem restrição de idioma ou ano de publicação, onde se utilizou, por lógica *booleana* (palavras combinadas por “OR”) os seguintes termos *Mesh*: *Alveolar bone loss*, *Durapatite*, *Bone regeneration* e seus termos relacionados expressos na tabela 1. Não foi possível utilizar um comparador para a chave de busca, devido a carência de evidências de estudos com altos níveis de evidência, o enxerto autógeno, bem como outros biomateriais foram considerados para essa revisão.

O procedimento de busca foi conduzido manualmente até maio de 2018, depois o software Mendeley Desktop foi usado para remoção de artigos duplicados, cruzamento de correspondências, evitar a falta de dados e exclusão de artigos que não se encaixavam nos critérios de inclusão e exclusão desse estudo.

### *Seleção de estudos*

Após a busca nas bases de dados, os artigos duplicados foram removidos utilizando o software Mendeley Desktop; inicialmente foram excluídos relatos de caso, séries de caso e estudos *in-vivo*. Posteriormente os artigos foram selecionados por título e resumo e finalmente foi realizada uma primeira avaliação de todos os títulos e resumos coletados. Após essa primeira fase, foi realizada uma nova seleção desses artigos baseadas nos critérios de inclusão e exclusão. Esta avaliação foi feita em pares, por dois revisores independentes. Em casos de discordâncias, os artigos eram analisados por um terceiro avaliador.

Critérios de inclusão:

- 1 – Apenas ensaios clínicos randomizados (utilizando delineamento em paralelo ou de boca dividida)
- 2 –Intervenção: utilização de NHAp ou HAp para o tratamento de defeitos periodontais.
- 3 – Acompanhamento mínimo de 6 meses
- 4 – Avaliação de no mínimo 10 pacientes
- 5 – Intervenção em pacientes com profundidade de sondagem (PS) >4mm

Critérios de exclusão:

- 1 – Ensaios clínicos prospectivos, series de casos, relatos de casos
- 2 – Estudos *in-vivo* e *in-vitro*
- 3 – Estudos onde o resultado final não era a regeneração óssea periodontal

*Avaliação de qualidade dos estudos selecionados*

Os estudos foram submetidos ao Cálculo da Pontuação de Jadad para avaliação crítica e redução do risco de vieses<sup>11</sup>. Os textos completos desses artigos foram reunidos e foram pontuados os critérios que cada artigo preenchia. Esses dados são visualizados na **tabela 2**. Foram consideradas as seguintes questões: A randomização foi mencionada? A randomização descrita foi apropriada? O estudo foi descrito como duplo-cego? O método duplo-cego foi apropriado? O destino de todos os pacientes é conhecido? Eles foram classificados da seguinte forma: 1-2 baixa qualidade, 3 moderada e 4-5 alta qualidade (Tabela 2). Dois estudos obtiveram escore considerado alto<sup>11,12</sup> os demais estudos obtiveram escore moderado. Todos os estudos revisados foram ensaio clínico randomizado, em que apenas um foi descrito como simples cego<sup>14</sup>, dois estudos como duplo cego<sup>12,13</sup>, os demais estudos não descreveram o desenho de estudo (Tabela 3)<sup>15</sup>.

População	((((Alveolar bone loss [Mesh Terms]) OR Alveolar bone losses[Title/Abstract]) OR Alveolar process atrophy [Title/Abstract]) OR Alveolar process atrophies[Title/Abstract]) OR Alveolar resorption[Title/Abstract]) OR Alveolar resorptions[Title/Abstract]) OR Bone loss, periodontal[Title/Abstract]) OR Bone Losses, periodontal[Title/Abstract]) OR Periodontal bone losses[Title/Abstract]) OR Periodontal bone loss [Title/Abstract]) OR Periodontal Resorption[Title/Abstract]) OR Periodontal resorptions[Title/Abstract]) OR Alveolar bone atrophy[Title/Abstract]) OR Alveolar bone atrophies[Title/Abstract]) OR bone atrophy, alveolar[Title/Abstract]) OR Bone loss, alveolar[Title/Abstract])
-----------	--

Intervenção	(((((Durapatite [Mesh Terms]) OR Hydroxylapatite [Title/Abstract]) OR Calcium Hydroxyapatite[Title/Abstract]) OR Calcitite[Title/Abstract]) OR Interpore-200[Title/Abstract]) OR Interpore-500[Title/Abstract]) OR Periograf[Title/Abstract]) OR Alveograf[Title/Abstract]) OR Ossein-Hydroxyapatite Compound[Title/Abstract]) OR Ossopan[Title/Abstract]) OR Osteogen[Title/Abstract]) OR Osprovit[Title/Abstract])
Resultado	(((((Bone regeneration ([Mesh Terms]) OR Bone regenerations[Title/Abstract]) OR Regeneration, Bone[Title/Abstract]) OR Regenerations, bone[Title/Abstract]) OR Osteoconduction[Title/Abstract])

**TABELA 1** – Chave de busca (PubMed)

Autores	CHITSAZY et al. 2011	KENNEY, et al. 1988	RAJESH, et al. 2009	HEINZ, KASAJ e TEICH. 2009	KASAJ, et al. 2008	MORA e OUHAYOUN. 1995	KAMBOJ, ARORA e GUPTA. 2016	KENNEY et al. 1987
A randomização é mencionada?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
A randomização descrita foi apropriada?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
O estudo foi descrito como duplo cego?	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
O método duplo-cego foi apropriado?	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
O destino de todos os pacientes é conhecido?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Resultados	5	3	3	3	5	3	3	3
Qualidade do estudo	ALTA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	ALTA	MODERADA	MODERADA	MODERADA

**TABELA 2:** Cálculo da pontuação de Jadad dos estudos selecionados. (SIM = 1 Ponto/Não = 0 ponto)

## RESULTADOS

A partir da metodologia empregada um total de 940 artigos foram encontrados através da pesquisa inicial. Após a remoção dos artigos duplicados, 615 foram mantidos, dos quais 13 estudos foram considerados para leitura na íntegra, dos quais 8 foram selecionados para essa revisão sistemática (Figura 1). Os textos completos de todos os artigos selecionados foram lidos para o processo de revisão, que teve início com a extração dos seguintes dados: autores, ano de publicação, desenho do estudo, objetivos, número de participantes (média de idade, gênero), método de

diagnóstico, método de tratamento para regeneração de defeitos periodontais intraósseos, testes clínicos empregados no diagnóstico, tempo de acompanhamento dos estudos e resultados clínicos obtidos. Também foram avaliados os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes, procedimento cirúrgico adotado por artigo e acompanhamento pós-cirúrgico; contudo, esses dados não se mostraram relevantes para os resultados desta revisão.

Com relação à qualidade dos estudos, pode-se ressaltar que todos os estudos selecionados apresentavam um método de randomização adequado, definição clara dos critérios de inclusão e exclusão e destino definido de todos os pacientes. Os desenhos de estudo foram definidos em paralelo e boca dividida. Os estudos de KASAJ, et al, (2008)<sup>12</sup> e CHITSAZY et al, (2011)<sup>13</sup> apresentaram baixo risco de viés, obtendo assim um escore alto, os demais estudos apresentaram risco moderado de viés. Apenas dois estudos foram descritos como duplo cego<sup>12,13</sup>, sendo importante ressaltar que o cegamento dos estudos não é comum em pesquisas clínicas que envolvam procedimentos cirúrgicos, uma vez que a intervenção é geralmente conhecida pelo investigador<sup>11,15</sup> (Tabela 2).

Acerca do problema clínico, quatro estudos utilizaram a pasta NHAp para tratamento de defeitos periodontais intraósseos em comparação com outros materiais<sup>12,13,14,16</sup>. Os demais estudos utilizaram um enxerto de HAp para tratamento dos defeitos ósseos em comparação com outros materiais<sup>17,4,18,19</sup> (Tabela 3)<sup>15</sup>. Os métodos terapêuticos e tipos de tratamento empregados estão expressos na *Tabela 4*.

O período de acompanhamento pós-cirúrgico variou entre 6 a 12 meses, o total de pacientes envolvidos somando todos os estudos foi de 167, variando entre 10 a 60 pacientes. A média de idade dos pacientes variou entre 32,7 anos a 52,6. O exame clínico foi o método diagnóstico mais utilizado (oito estudos) o exame radiográfico foi utilizado em seis. O parâmetro clínico de eleição para todos os estudos foi a profundidade de sondagem (PS) para determinar a presença de bolsa periodontal, o nível clínico de inserção (NCI) foi registrado em cinco estudos e a recessão gengival (RG) em outros cinco estudos. Os demais parâmetros clínicos avaliados estão expostos no quadro 1.

Os protocolos cirúrgicos adotados pelos estudos selecionados foram semelhantes, consistindo em: anestesia local, incisões intrasulculares e retalho mucoperiosteal, raspagem e alisamento radicular das superfícies radiculares expostas

com o uso de instrumentos manuais ou ultrassônicos e por fim, enxerto do material utilizado em cada estudo. O protocolo pós-cirúrgico estabelecido pelos artigos também foi bastante semelhante, consistindo em bochechos com digluconato de clorexidina a 0,2%, reforço da higiene oral e medicações sistêmicas (anti-inflamatório e antibióticos) por uma a duas semanas após a cirurgia.

Os resultados dos estudos selecionados evidenciam que, quando são comparados grupos enxertados com alguma forma de HAp ou NHAp ao desbridamento isolado, apesar de ambos os métodos de tratamento serem eficazes e mostrarem consideráveis melhoras clínicas, os grupos enxertados com alguma forma de HAp mostram melhores desempenhos clínicos ao longo do tempo de acompanhamento, tendo ótimos resultados principalmente após seis meses<sup>4,12,14,18,19</sup>. Quando se comparou a efetividade da pasta de NHAp com EOA, as diferenças foram estatisticamente significantes entre os dados obtidos no baseline e no pós-operatório após seis meses. Não foram significantes as diferenças entre os grupos no tratamento dos defeitos ósseos<sup>13</sup>. Kenney (1988) comparou o enxerto de duas formas de HAp porosa, sendo elas HAp sólida e HAp granulosa, não encontrando diferenças estatisticamente significantes entre as formas de apresentação dessa HAp porosa. Ao comparar a pasta NHAp com a HAp microcristalina, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ao longo do período de avaliação do estudo em nenhum dos parâmetros clínicos avaliados, não sendo possível determinar qual material é mais eficaz para o tratamento desses defeitos<sup>16</sup>.

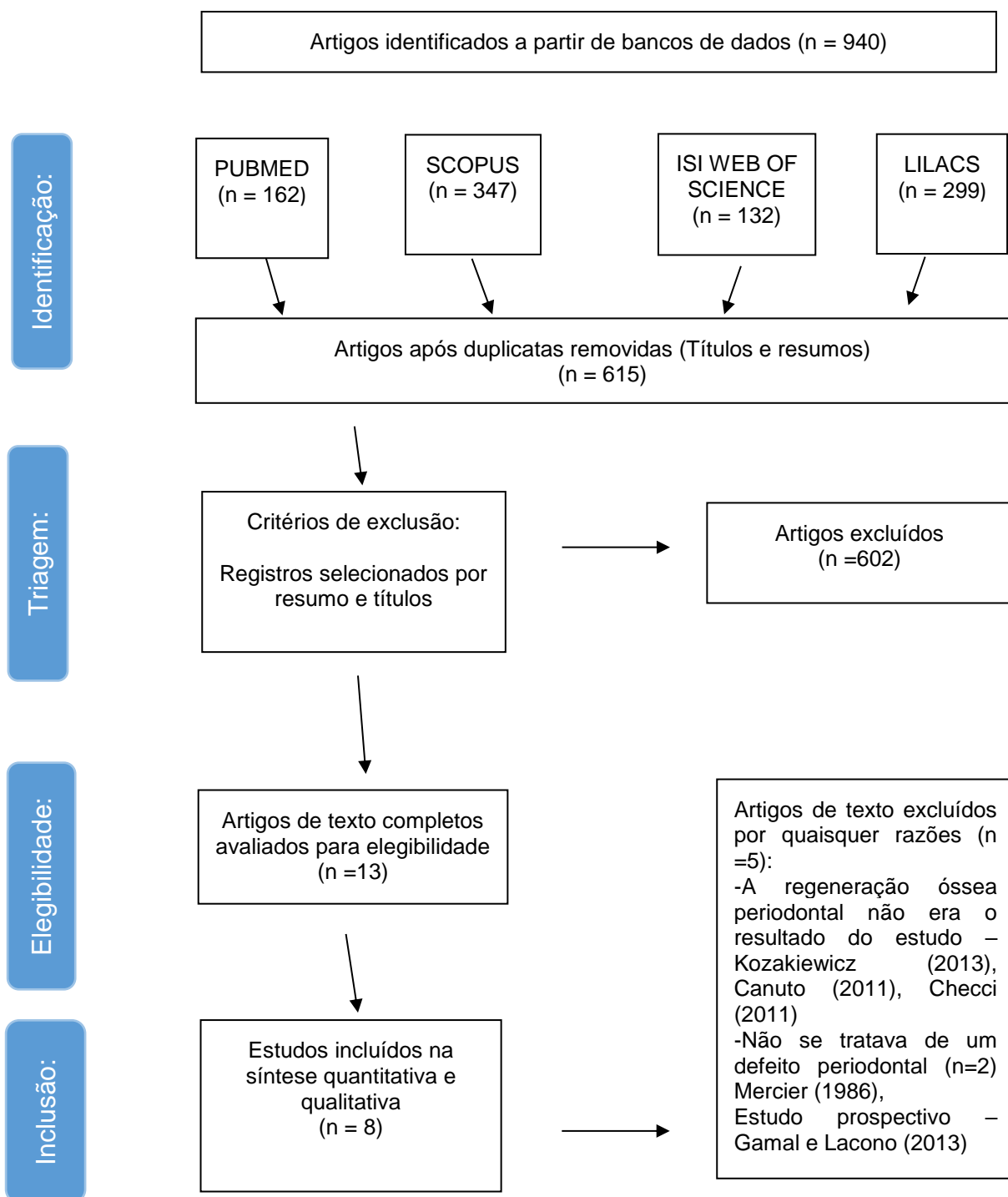
Autor	Desenho de estudo	Objetivos	Nº de pacientes	Média de idade	Métodos de diagnóstico
CHITSAZY, et al. 2011	Duplo cego/ Boca dividida	Comparar a eficácia do enxerto autógeno e da pasta NHAp no tratamento de defeitos ósseos periodontais	12	38	CL e RD
KENNEY, et al. 1988	Boca dividida	Comparar HAp porosa sólida e granular no tratamento de defeitos periodontais angulares	10	33,8	CL
RAJESH, et al. 2009	Paralelo	Comparar CFC com HAp no tratamento de defeitos ósseos periodontais	60	32,7	CL e RD
HEINZ, KASAJ e TEICH. 2009	Simples cego/ Boca dividida	Cirurgia de preservação de papila com enxerto de HAp	14	38 e 50	CL e RD
KASAJ, et al. 2008	Duplo cego/ Paralelo	Comparar NHAp com o desbridamento no tratamento de defeitos ósseos periodontais	28	52,6	CL e RD
MORA e OUHAYOUN. 1995	Boca dividida	Comparar NCS com HAp no tratamento de defeitos ósseos periodontais	10	42,7	CL e RD
KAMBOJ, ARORA e GUPTA. 2016	Paralelo	Comparar a eficácia da NHA com a HAp microcristalina no tratamento de defeitos ósseos periodontais	10	<55	CL e RD
KENNEY, et al. 1987	Paralelo	Comparar a eficácia da HAp com o desbridamento no tratamento de defeitos de furca de classe II	23	43,2	CL

TABELA 3: Detalhamento dos artigos selecionados

EOA - enxerto ósseo autógeno  
NCS - Biocoral 45

LEGENDA: HAp – Hidroxiapatita  
NHAp – Nano hidroxiapatita  
CL - Clínico  
RD - Radiográfico

CFC – Cimento fosfato de cálcio  
DESB – Desbridamento  
PS - Profundidade de sondagem



**Figura 1.** PRISMA diagrama de fluxo dos resultados de pesquisa dos bancos de dados

Autor	Tipo de tratamento	Testes clínicos	Tipo de defeito	Acompanhamento	Resultados
CHITSAZY et al. 2011	Controle; EOA Teste: NHAp	PS + NCI + NMG	Defeitos intraósseos periodontais. (2 ou 3 paredes) (>5mm)	6 meses	Em comparação com os dados do baseline, o teste e o controle mostraram diferenças estatisticamente significativas. Não foram encontradas diferenças significantes quando comparados um grupo ao outro
KENNEY, et al. 1988	Grupo 1 recebeu HAp porosa granular Grupo 2 recebeu enxerto de HAp sólida	PS + TMD + RG + FG	Defeitos angulares (6mm)	3, 6 meses	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Ambos os grupos apresentaram melhoras clínicas estatisticamente significantes.
RAJESH, et al. 2009	Grupo controle: DESB Grupo teste 1: CPC Grupo teste 2: HAp	PS + RG + NCI	Defeitos angulares (3 paredes) ( $\geq$ 5mm)	3,6,9,12 meses	Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos teste, ambos os grupos foram superiores ao controle. As diferenças entre as medidas pré e pós cirúrgicas são estatisticamente superiores para os grupos teste.
HEINZ, KASAJ e TEICH. 2009	Controle: cirurgia de preservação de papila Teste: cirurgia de preservação de papila com NHAp	PS	Defeitos periodontais intraósseos ( $\geq$ 4mm)	6 meses	O ganho ósseo de sondagem no período de controle aos 6 meses foi estatisticamente significativa para ambos os grupos.
KASAJ, et al. 2008	Grupo controle: DESB Grupo teste: NHAp	PS + RG + IG + NCI	Defeitos periodontais intraósseos ( $\geq$ 6mm)	6 meses	Após 6 meses todos os parâmetros clínicos foram aumentados para ambos os grupos, sendo estatisticamente significativa em comparação as medidas da linha de base. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos
MORA e OUHAYOUN. 1995	Controle :DESB Teste 1: NCS Teste 2: HAp	PS + NCI + RG	Defeitos angulares ( $\geq$ 6mm)	12 meses	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos teste, os grupos teste foram superiores ao controle na cicatrização dos defeitos ósseos.
KAMBOJ, ARORA e GUPTA. 2016	Grupo teste 1: NHAp Grupo teste 2: HAp microcristalina	PS + NCI	Defeitos intraósseos periodontais. (2 ou 3 paredes) ( $\geq$ 5mm)	3, 6 meses	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos parâmetros clínicos avaliados.
KENNEY et al. 1987	Grupo controle: DESB Grupo teste: HAp	PS + RG	Defeitos de furca grau II com PS (1,5 a 4 mm)	6 meses	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes no pós-operatório imediato. No controle após 6 meses, os locais implantados com HÁ, foram estatisticamente superiores em todos os parâmetros clínicos.

### QUADRO 1: Agrupamento de estudos, testes clínicos e resultados clínicos significativos dos artigos.

LEGENDA: HAp – Hidroxiapatita  
NHAp – Nano hidroxiapatita  
CL - Clínico  
RD - Radiográfico  
CFC – Cimento fosfato de cálcio

DESB – Desbridamento  
PS - Profundidade de sondagem  
EOA - enxerto ósseo autógeno  
NCS - Biocoral 450  
NCI – Nível clínico de inserção

NMG – Nível da margem gengival  
TMD – Teste de mobilidade dentária  
RG – Recessão gengival  
FG – Fluido Gengival  
**IG – Índice gengival**

## DISCUSSÃO

Apesar da HAp ser um material utilizado clinicamente desde a década de sessenta, não foram encontradas revisões sistemáticas publicadas sobre seu uso como material de enxerto para o tratamento de defeitos ósseos periodontais. A comparação feita com a pasta NHAp foi definida devido a esta apresentação nanoparticulada ser um material mais novo, com a vantagem de ser mais solúvel e apresentar uma composição química correspondente ao mineral ósseo humano<sup>13</sup>. Dessa forma, a hipótese nula desta revisão foi avaliar se ambas as substâncias (HAp e NHAp) eram capazes de promover reparo ósseo periodontal, sendo esta a hipótese nula rejeitada em todos os estudos selecionados.

Segundo Sackett et al, (1996)<sup>20</sup> a revisão sistemática da literatura é pautada no conceito da “Medicina Baseada em Evidências” (do inglês Evidence-Based Medicine). Essa filosofia é baseada no uso criterioso das melhores evidências atuais, auxiliando na tomada de decisões sobre os cuidados de pacientes individuais, optando por pesquisas clinicamente relevantes, realizadas com métodos e protocolos de reconhecido valor científico, onde se possa obter melhores resultados clínicos. A filosofia dessa prática baseada em evidências pode ser utilizada por diversas outras áreas, como por exemplo na odontologia, sendo assim denominada odontologia baseada em evidências.

Os níveis de evidência são mais altos em estudos clínicos prospectivos e randomizados, cegos ou não-cegos, por isso estes são a opção de escolha em revisões sistemáticas conforme os estudos selecionados na presente revisão. Quando os resultados de uma revisão sistemática permitem comparação de trabalhos entre si, por semelhança no método, é possível a comparação por análise matemática, denominada metanálise<sup>21</sup>. A possibilidade de se preparar uma meta-análise foi considerada, porém, devido à heterogeneidade dos dados coletados, com uso de diferentes tipos de materiais, populações distintas e parâmetros clínicos variáveis, não foi possível a realização de metanálise para o presente estudo.

Chitsazy, et al (2011) compararam o EOA com o uso da pasta NHAp para o tratamento de defeitos ósseos periodontais. Os resultados mostraram que todos os grupos apresentaram melhoras estatisticamente significantes nos parâmetros de tecidos moles e duros após 6 meses de acompanhamento, porém, sem diferença de eficácia entre os tratamentos. É importante mencionar a falta de padronização dos defeitos ósseos selecionados, sendo estes defeitos de duas ou três paredes, não havendo definição sobre qual material seria utilizado em determinada condição, o que reflete um viés em relação ao padrão de cicatrização entre os pacientes. Um único acompanhamento foi feito (após 6 meses), onde o tempo de ação da pasta NHAp é mais eficaz, dando a falsa impressão de equivalência entre os materiais.

Portanto, são necessários outros estudos que reproduzam resultados semelhantes, para que possamos dizer que há equivalência entre os enxertos autógeno e da pasta NHAp para esse tipo de procedimento.

#### *HAp sólida versus HAp granulosa*

Kenney et al (1988) comparou duas formas de HAp porosa (sólida e granulosa) no tratamento de defeitos ósseos periodontais. Esse estudo produziu bons resultados, demonstrando uma melhora clínica em todos os parâmetros avaliados para ambas as modalidades de tratamento. Contudo, foram observadas falhas metodológicas graves: uma amostra bastante restrita, critérios de inclusão simplistas e ausência de critérios de exclusão. O estudo não possuía um grupo controle. Clinicamente, a redução na PS e a melhora do NCI observadas em áreas preenchidas com HAp granular ou sólida demonstra que ambas as formas de hidroxiapatita porosa têm um curso clínico semelhante após a cirurgia periodontal, sendo modalidades bem toleradas pelo organismo, sugerindo que a forma de apresentação desse material pouco interfere no resultado final.

#### *HAp versus desbridamento isolado*

O estudo de Rajesh et al (2009) comparou dois grupos teste: a HAp (PERIOBONE-G) e o CPC (cimento a base de água, que, após implantação, é convertido em HAp) ao desbridamento isolado (controle). Os resultados mostram que

ambos os materiais obtiveram resultados estatisticamente significantes de preenchimento quando comparados ao baseline, bem como ao desbridamento isolado. Esses dados sugerem que ambas as substâncias são capazes de potencializar cicatrização desses defeitos. Nesse estudo a casuística de 60 pacientes, apesar de ser a maior entre os estudos, foi dividida em três grupos, o que dificulta a análise estatística, aumentando assim sua margem de erro. Outro ponto importante, é que o desenho de estudo em paralelo, se mostra como uma dificuldade a mais nos resultados, tendo em vista que os defeitos são distribuídos em maxila e mandíbula o que acarreta em uma mudança no padrão de reparo.

No estudo de Mora e Ouhayoun (1995), comparou-se o tratamento de defeitos periodontais com NCS (substituto ósseo reabsorvível, produzido através do carbonato de cálcio) ou HAp *versus* o desbridamento isolado (controle). Os resultados clínicos obtidos pelo uso de NCS e HAp foram semelhantes, sendo ambas as substâncias significativamente superiores ao grupo controle. Entretanto, esse estudo apresentou uma amostra bastante reduzida (10 pacientes) e a casuística foi dividida em três grupos, o que aumenta a margem de erro estatística, uma casuística tão limitada dividida em três grupos, não consegue demonstrar a eficiência de determinado produto, pois, as diferenças costumam aparecer em amostras maiores.

A efetividade da HAp também foi demonstrada por Kenney et al (1987) mas no tratamento de defeitos ósseos associados a lesões de furca Grau 2 tratadas com HAp ou desbridamento isolado. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos teste e controle no pós-operatório imediato, após o acompanhamento de seis meses, os locais implantados com HAp mostraram um melhor resultado clínico em todos os parâmetros avaliados. Este foi o único estudo em que se optou por tratar defeitos ósseos periodontais em área de lesão de furca, o que pode justificar diferenças de resultados em relação aos demais estudos.

Os resultados destes estudos demonstram a efetividade da HAp como material para o tratamento dos defeitos periodontais, apresentando um padrão de reparo semelhante entre os estudos e sendo superiores aos locais tratados apenas com o desbridamento, contudo, uma avaliação criteriosa deve ser feita, por se tratarem de estudos com amostras reduzidas, não sendo possível determinar sua total eficácia. Um preenchimento progressivo do defeito foi observado nesses estudos, evidenciando que a HAp produz melhores resultados clínicos com o passar do tempo. Pequenas diferenças de valores são encontradas devido ao uso de diferentes

metodologias. Neste contexto, o estudo de Rajesh et al. (2009)<sup>3</sup> apresentou um melhor delineamento, utilizando uma amostra maior e padronizando os defeitos três paredes, com um período de acompanhamento de 12 meses, o que refletiu na obtenção de resultados superiores em relação aos outros estudos.

#### *NHAp versus desbridamento isolado*

O estudo de Heinz, Kasaj e Teich (2009) comparou a pasta NHAp ao desbridamento isolado com retalho de preservação de papila em 14 pacientes, sendo destes 4 fumantes. Tanto a NHAp quanto o desbridamento isolado promoveram uma melhora significativa nos parâmetros clínicos avaliados: o ganho ósseo médio foi significativamente maior ( $4,3 \pm 1,4$  mm) após a aplicação da pasta NHAp (teste) em comparação com o ganho de  $2,6 \pm 1,4$  mm após a cirurgia de retalho para acesso isolada (controle). Este resultado sugere que a pasta de NHAp é eficaz no tratamento de defeitos ósseos periodontais para a população desse estudo, porém, a inclusão de pacientes fumantes neste estudo e a ausência de informações discriminando o tratamento nestes indivíduos podem ter influenciado os resultados. Além disso esse estudo utilizou uma técnica cirúrgica diferente dos demais (retalho com preservação de papila), o que pode gerar uma diferença no desfecho final.

Shirmohammadi A et al, (2017)<sup>22</sup>, compararam a pasta NHAp com o BiOss® (xenoenxerto de origem bovina) no levantamento de seio maxilar e obtiveram um aumento ósseo considerável em ambas as modalidades de tratamento, tendo a pasta de NHAp resultado semelhante ao BiOss®, um material consagrado na literatura e amplamente utilizado na prática clínica, o que comprova o potencial osteocondutor da NHAp.

Kasaj et al (2008) comparam o uso da pasta de NHAp (teste) ao desbridamento isolado (controle) em defeitos ósseos periodontais. Entretanto, apesar de os locais tratados apresentarem resultados positivos nos parâmetros clínicos avaliados de PS e NIC, estes não foram diferentes entre os grupos teste e controle. Esse foi o único estudo que não demonstrou superioridade da pasta NHAp em relação ao desbridamento isolado. Uma possível explicação para esta diferença pode ser o desenho de estudo em paralelo, que pode contribuir com esse resultados, e a média de idade da população foi a maior entre os estudos, 52,7 anos, sabendo que pessoas com mais idade tendem a ter um padrão de cura deficitário em relação a pacientes jovens.

### *Comparação entre NHAp e HAp microcristalina*

Kamboj, Arora e Gupta (2011) compararam o uso da pasta NHAp e da HAp microcristalina no tratamento de defeitos ósseos periodontais de três paredes. Ambas as substâncias foram eficazes no tratamento de defeitos ósseos periodontais, apresentando parâmetros clínicos de cicatrização superiores aos do grupo controle. Zaffe et al. (2011)<sup>23</sup> mostraram em seu estudo que a pasta NHAp, quando enxertada como material de substituição óssea em defeitos periodontais, apresentava excelentes resultados pós-operatórios, onde, após 7 meses de implantação, quase todo o material havia sido reabsorvido e substituído por osso neoformado, o que demonstra o grande potencial cicatrizador desse material. Esses achados reforçam a hipótese de que os materiais a base de HAp obtêm melhores resultados clínicos após um período de 6 meses de acompanhamento.

De maneira geral, os estudos que utilizaram a HAp ou a pasta NHAp para o preenchimento de defeitos periodontais confirmam que esse material é bem tolerado pelos tecidos. Nenhuma reação ao uso desses materiais foi relatada. Os artigos selecionados para essa revisão apresentam resultados satisfatórios de preenchimento do defeito, melhora nos parâmetros clínicos e no padrão de cicatrização, apesar das diferenças metodológicas apresentadas, mesmo quando comparados a outros biomateriais indicados para essa finalidade. É importante ressaltar que o protocolo cirúrgico e os cuidados pós-operatórios não foram fatores determinantes para justificar diferenças nos resultados, tendo em vista que todos optaram por padrões semelhantes de protocolo cirúrgico e cuidados pós-operatórios. Estes achados demonstram a eficácia dos materiais a base de hidroxiapatita eficazes no tratamento de defeitos ósseos periodontais nas populações estudadas, não sendo considerada como validade externa para outros estudos.

**Em relação aos resultados dos estudos, mostram que os materiais atenderam aos requisitos clínicos propostos, como material de substituição óssea dentro dos limites do cenário experimental de cada estudo, porém, os estudos apresentam apenas validade interna, pois, tratam-se de estudos com pequena quantidade amostral.**

## **CONCLUSÃO**

De acordo com os ensaios clínicos randomizados disponíveis, conclui-se que o tratamento de defeitos ósseos periodontais com os materiais à base de hidroxiapatita (convencional ou nanoparticulada) se mostrou eficaz, levando a melhorias similares nos parâmetros clínicos e radiográficos, principalmente após o acompanhamento de 6 meses. Porém esses resultados não garantem a total aplicabilidade desses materiais, uma vez que o número das amostras desses estudos era muito pequeno, tendo assim, apenas validade interna.

Esses materiais se mostraram bem tolerados aos tecidos, não sendo relatada nenhuma complicação com o uso. Considerando o reduzido número de estudos com bons níveis de evidência, é imprescindível que novos estudos com amostras maiores sejam realizados para que se possa determinar com uma maior confiabilidade a aplicabilidade desses materiais no tratamento de defeitos ósseos periodontais.

## REFERÊNCIAS

1. Balta MG, Loos BG, Nicu EA. Emerging concepts in the resolution of periodontal inflammation: A role for resolvin E1. *Front Immunol*. 2017;8(DEC):1–11.
2. Almeida RF, Lima C. Radiative forcing. *Science (80- )* [Internet]. 1997;275(5307):1713f. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.275.5307.1713f>
3. Fatima G, Shivamurthy R, Thakur S, Baseer M. Evaluation of anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix/cell binding peptide as a bone graft material in the treatment of human periodontal infrabony defects: A clinico-radiographic study. *J Indian Soc Periodontol* [Internet]. 2015;19(6):651. Available from:
4. Rajesh JB, Nandakumar K, Varma HK, Komath M. Calcium phosphate cement as a “barrier-graft” for the treatment of human periodontal intraosseous defects. *Indian J Dent Res* [Internet]. 2009;20(4):471–9.
5. Li M, Xiong P, Yan F, Li S, Ren C, Yin Z, et al. An overview of graphene-based hydroxyapatite composites for orthopedic applications. *Bioact Mater* [Internet]. 2018;3(1):1–18.
6. Costa ACFM, Lima MG, Lima LHMA, Cordeiro V V, Viana KMS. Hidroxiapatita : Obtenção, caracterização e aplicações. *Rev Eletrônica Mater e Process*. 2009;3:29–38.
7. Gamal AY, Iacono VJ. Mixed nano/micro-sized calcium phosphate composite and EDTA root surface etching improve availability of graft material in intrabony defects: an in vivo scanning electron microscopy evaluation. *J Periodontol* [Internet]. 2013;84(12):1730–9.

8. Cunha MA. Síntese e caracterização de Hidroxiapatita nanoestruturada obtidos por aspersão de solução em chama. 2010;60.
9. Canuto RA, Pol R, Martinasso G, Muzio G, Gallesio G, Mozzati M. Hydroxyapatite paste Ostim((R)), without elevation of full-thickness flaps, improves alveolar healing stimulating BMP- and VEGF-mediated signal pathways: an experimental study in humans. *Clin Oral Implants Res* [Internet]. 2013 Aug;24(A100):42–8.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Bmj* [Internet]. 2009;339(jul21 1):b2535–b2535.
11. Halpern S, Douglas M. Appendix: Jadad Scale for Reporting Randomized Controlled Trials. *Evidence-based Obstet Anesth* [Internet]. 2005;237–8.
12. Kasaj A, Röhrig B, Zafiroopoulos G-G, Willershausen B. Clinical evaluation of nanocrystalline hydroxyapatite paste in the treatment of human periodontal bony defects - A randomized controlled clinical trial: 6-month results. *J Periodontol* [Internet]. 2008;79(3):394–400.
13. Chitsazi MT, Shirmohammadi A, Faramarzie M, Pourabbas R, Rostamzadeh A. A clinical comparison of nano-crystalline hydroxyapatite (Ostim) and autogenous bone graft in the treatment of periodontal intrabony defects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 May 1;16(3):e448-53.
14. Heinz B, Kasaj A, Teich M, Jepsen S. Clinical effects of nanocrystalline hydroxyapatite paste in the treatment of intrabony periodontal defects: A randomized controlled clinical study. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2010;14(5):525–31.
15. Araújo JF de, Valois ÉM, Cruz MCFN da. Desenhos de estudos epidemiológicos boca-dividida e paralelo: uma revisão da literatura. 2016;60–3.
16. Kamboj M, Arora R, Gupta H. Comparative evaluation of the efficacy of synthetic nanocrystalline hydroxyapatite bone graft (Ostim<sup>®</sup>) and synthetic microcrystalline hydroxyapatite bone graft (Osteogen<sup>®</sup>) in the treatment of human periodontal intrabony defects: . *J Indian Soc Periodontol* [Internet]. 2016;20(4):423.
17. Kenney EB, Lekovic V, Carranza FA, Dimitrijevic B, Han T, Takei H. A comparative clinical study of solid and granular porous hydroxylapatite implants in human periodontal osseous defects. *J Biomed Mater Res* [Internet]. 1988;22(12):1233–43.
18. Mora F, Ouhayoun JP. Clinical-Evaluation of Natural Coral and Porous Hydroxyapatite Implants in Periodontal Bone-Lesions - Results of a 1-Year Follow-Up. *J Clin Periodontol*. 1995;22(11):877–84.
19. Kenney EB, Lekovic V, Carranza FA, Takei HH. Treatment II, Furcation II Porous Hydroxylapatite Periodontal Defects Implant in. 1987;67–72.
20. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray J a M, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J* [Internet]. 1996;312(7023):71–2.
21. Zabeu JLA, Mercadante MT. Substitutos ósseos comparados ao enxerto ósseo autólogo em cirurgia ortopédica: revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Ortop*. 2008;43(3):59–68.
22. Shirmohammadi A, Roshangar L, Chitsazi MT, Pourabbas R, Faramarzi M, Rahmanpour N. Corrigendum to “Comparative Study on the Efficacy of Anorganic Bovine Bone (Bio-Oss) and Nanocrystalline Hydroxyapatite (Ostim) in Maxillary Sinus Floor Augmentation”. Vol. 2017, International scholarly research notices. United States; 2017. p. 7258513.
23. Zaffe D, Traversa G, Mozzati M, Morelli F, D'Angeli G. Behavior of aqueous nanocrystalline hydroxyapatite in oral bone regeneration. *J Appl Biomater Biomech* [Internet]. 2011;9(1):19–25.