



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

PEDRO HENRIQUE DA HORA SALES

**EFETIVIDADE DE RHBMP-2 VERSUS ENXERTO AUTÓGENO DE CRISTA
ILÍACA EM CIRURGIA RECONSTRUTIVA DE PACIENTES FISSURADOS: Uma
revisão guarda chuva**

**Recife
2020**

PEDRO HENRIQUE DA HORA SALES

**EFETIVIDADE DE RHBMP-2 VERSUS ENXERTO AUTÓGENO DE CRISTA
ILÍACA EM CIRURGIA RECONSTRUTIVA DE PACIENTES FISSURADOS: Uma
revisão guarda chuva**

Dissertação apresentada ao colegiado do programa de pós graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Odontologia.

Área de concentração: Clínica Integrada

Orientador: Prof. Dr. Jair Carneiro Leão

Co-orientador: Prof. Dr. Fernando José Camello de Lima

Recife

2020

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S163e Sales, Pedro Henrique da Hora.
Efetividade de rhBMP-2 versus enxerto autógeno de crista ilíaca em
cirurgia reconstrutiva de pacientes fissurados: uma revisão guarda chuva
/ Pedro Henrique da Hora Sales. – 2020.
55 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Jair Carneiro Leão.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
CCS. Pós-graduação em Odontologia. Recife, 2020
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Fissura palatina. 2. Enxerto ósseo. 3. Ilíaco. 4. rhBMP-2. I. Leão,
Jair Carneiro (Orientador). II. Título.

617.6 CDD (20.ed.)

UFPE (CCS2020-202)

PEDRO HENRIQUE DA HORA SALES

**EFETIVIDADE DE RHBMP-2 VERSUS ENXERTO AUTÓGENO DE CRISTA
ILÍACA EM CIRURGIA RECONSTRUTIVA DE PACIENTES FISSURADOS: Uma
revisão guarda chuva**

Dissertação apresentada ao colegiado do programa de pós graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Odontologia.

Aprovada em: 14/10/2020

BANCA EXAMINADORA

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

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

Prof. Dra. Nádia do Lago Costa (Examinador Externo)
Universidade Federal de Goiás

Dedico este trabalho a minha família, base da minha vida. Meu filho Bento e minha esposa Priscila, e a Deus acima de todos.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus a benção de poder realizar meu mestrado no programa de pós graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco e pela conclusão desse trabalho. Foi caminho árduo que sem dúvidas seria impossível sem a proteção e as providencias do Senhor.

A Minha família, Priscila minha esposa e Bento meu filho, pela paciência, os sacrifícios que fizeram durante minha ausência tanto física quanto mental. Tudo isso também foi feito por vocês e para vocês.

A meus pais e irmãs que deram um suporte fundamental, especialmente quando estive ausente por estar em Recife.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jair Carneiro Leão, que sempre acolheu minhas ideias e foi favorável desde o início com o tema proposto para essa dissertação.

Ao meu Co-orientador, Prof. Dr. Fernando José Camello de Lima, que sempre esteve presente no processo de elaboração desse trabalho e de outros trabalhos que tivemos a felicidade de publicarmos juntos, sem essa participação certamente esse trabalho não seria concluído.

A todos os meus amigos que contribuíram de alguma forma para o desenvolvimento desse trabalho como os amigos Olavo Barbosa, Igor Lerner e Clarisse Andrade, esses destaco porque tiveram participação direta nessa etapa da minha vida.

Por fim, gostaria de agradecer a todos os professores que fazem parte do programa de pós graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, os quais com seus ensinamentos, possibilitaram meu crescimento pessoal e profissional e conseqüentemente também contribuíram para a construção desse trabalho.

Meu muito obrigado a todos!

RESUMO

O enxerto ósseo alveolar é um procedimento essencial na reabilitação de pacientes com fissuras labiopalatinas. A utilização do enxerto ósseo autógeno de crista ilíaca é tido como padrão ouro nesse tipo de reabilitação, entretanto está associado a diversos graus de morbidade e complicações, bem como pode apresentar processo de reabsorção imprevisível, desse modo, especialmente na última década, novos materiais de engenharia tecidual, tem sido propostos para essa reabilitação como a proteína óssea morfogenética recombinante humana-2 (rhBMP-2). O objetivo desse trabalho é através de uma revisão guarda chuva, determinar a efetividade do rhBMP-2 em cirurgia reconstrutiva de pacientes fissurados, através da avaliação do preenchimento ósseo e do volume ósseo neoformado na área da fenda. Foi realizada uma busca sistematizada nas bases de dados Pubmed/Medline, Scopus, Dare Cochrane, LILACS e Sigle via Open Grey até junho de 2020, seguindo o protocolo estabelecido pelo Prisma. Também foi realizado o processo de avaliação do risco de viés dos estudos incluídos através da ferramenta ROBIS. 2.739 artigos foram identificados e seis deles foram incluídos para avaliação final baseados nos critérios de inclusão e exclusão. O grupo rhBMP-2 apresentou uma taxa de preenchimento ósseo de 74,23% e o grupo autógeno 72,38%. Todos os artigos avaliados foram unânimes em afirmar que não há diferença estatisticamente significativa entre a efetividade do rhBMP-2 e o enxerto autógeno na reconstrução da fenda alveolar, entretanto é possível observar grande heterogeneidade entre os estudos. Em relação ao risco de viés, nenhum artigo avaliado apresentou baixo risco de viés, quatro artigos apresentaram risco incerto e dois, alto risco de viés. A utilização do rhBMP-2 em cirurgia reconstrutiva de pacientes fissurados apresenta efetividade semelhante ao do osso autógeno, colocando-o como uma opção viável para este uso terapêutico, entretanto o risco de viés elevado e a heterogeneidade dos estudos incluídos podem gerar insegurança nos resultados aqui obtidos. É necessário que novas revisões sistemáticas bem delineadas e com baixo risco de viés sejam realizadas afim de determinar com segurança o uso do rhBMP-2 em cirurgia reconstrutiva de pacientes fissurados.

Palavras chaves: Fissura Palatina. Enxerto ósseo. Ilíaco. rhBMP-2.

ABSTRACT

The alveolar bone graft is an essential procedure in the rehabilitation of patients with cleft lip and palate. The use of autologous bone graft with iliac crest is considered the gold standard in this type of rehabilitation, however it is associated with different degrees of morbidity and complications, as well as presenting an unpredictable reabsorption process, thus, especially in the last decade, new materials of tissue engineering, has been proposed for this rehabilitation as the recombinant human morphogenetic bone protein-2 (rhBMP-2). The objective of this work is through a umbrella review, determine the effectiveness of rhBMP-2 in reconstructive surgery of cleft patients, through the evaluation of bone filling and the newly formed bone volume in the cleft area. A systematic search was carried out in the databases Pubmed / Medline, Scopus, Dare Cochrane, LILACS and Sigle via Open Grey until June 2020, following the protocol established by Prisma. The process of assessing the risk of bias in the studies included through the ROBIS tool was also carried out. 2,739 articles were identified and six of them were included for final evaluation based on the inclusion and exclusion criteria. The rhBMP-2 group had a bone filling rate of 74.23% and the autogenous group 72.38%. All the articles evaluated were unanimous in stating that there is no statistically significant difference between the effectiveness of rhBMP-2 and the autogenous graft in the reconstruction of the alveolar cleft, however it is possible to observe great heterogeneity between the studies. Regarding the risk of bias, none of the articles evaluated had a low risk of bias, four articles had an uncertain risk and two high risk of bias. The use of rhBMP-2 in reconstructive surgery for cleft patients has similar effectiveness to that of autogenous bone, placing it as a viable option for this therapeutic use, however the risk of high bias and the heterogeneity of the included studies may generate uncertainty in the results here obtained. It is necessary that new well-designed systematic reviews with a low risk of bias be carried out in order to safely determine the use of rhBMP-2 in reconstructive surgery for cleft patients.

Key words: Cleft palate. Bone graft. Iliac. rhBMP-2.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 –	Termos de pesquisa específicos para cada banco de dados.....	15
Figura 1 –	Fluxograma do processo de seleção dos artigos.....	19
Tabela 2 –	Tabela sistematizada com os dados dos estudos incluídos.....	21
Tabela 3 –	Medidas de efeito estão relacionadas com a comparação entre o preenchimento da fenda alveolar entre o osso autógeno e rhBMP-2	22
Tabela 4 –	Medidas de efeito estão relacionadas com a comparação entre o volume da fenda alveolar entre o osso autógeno e rhBMP-2	23
Tabela 5 –	Medidas de efeito estão relacionadas com a comparação entre a altura da fenda alveolar entre o osso autógeno e rhBMP-2	24
Tabela 6 –	Risco de viés das revisões avaliadas	25

LISTA DE ABREVIATURAS

BMP -	Proteína óssea morfogenética
ECCR -	Ensaio Clínicos controlados randomizados
FJCL -	Fernando José Camello de Lima
JCL -	Jair Carneiro Leão
MeSH -	Medical Subject Heading
NOS -	New Castle Ottawa Scale
PHHS -	Pedro Henrique da Hora Sales
PICOS -	Pacientes, Intervenção, Comparação, Variáveis, Desenho do estudo
PROSPERO -	International prospective register of systematic reviews
RNA -	Ácido ribonucleico
rhBMP-2 -	Proteína óssea morfogenética recombinante humana 2.
TGF-BETA -	Fator de transformação de crescimento Beta
VIU -	Vida Intra Uterina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	MATERIAIS E MÉTODOS	15
2.1	ESTRATÉGIA DA PESQUISA.....	15
2.2	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	16
2.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	16
2.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	17
2.5	VARIÁVEIS	17
2.5.1	Variável primária	17
2.5.2	Variáveis secundárias	17
2.6	AValiação DO RISCO DE VIÉS	17
2.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	18
3	RESULTADOS	19
3.1	Características DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	19
3.2	PARTICIPANTES	20
3.3	PREENCHIMENTO ÓSSEO	20
3.4	ANÁLISE DAS META ANÁLISES	21
3.5	ANÁLISE DO PREENCHIMENTO ÓSSEO	21
3.6	ANÁLISE DO VOLUME ÓSSEO	22
3.7	ANÁLISE DA ALTURA ÓSSEA	23
3.7	RISCO DE VIÉS DAS REVISÕES	24
4	DISCUSSÃO	26
5	CONCLUSÃO	30
	REFERÊNCIAS	31
	ANEXO A	36

1 INTRODUÇÃO

Fissuras labiopalatinas são más formações congênitas, caracterizadas por fissuras que envolvem o lábio superior, palato e estruturas adjacentes como dentes, processo alveolar, nariz e musculatura do palato mole, podendo apresentar-se como unilateral ou bilateral, sendo sua incidência em torno de 1 a cada 700 nascidos vivos^{1,2}.

O processo de formação da face é extremamente complexo e requer uma coordenação entre migração celular, crescimento, desenvolvimento e apoptose, ocorrendo a sua formação entre a 4^o e a 12^o semana de vida intrauterina(VIU) ³.

No final da 4 semana de VIU a placa nasal é subdividida em dois processos. O processo nasal medial e o lateral. No final da sexta semana de VIU o processo nasal medial e os laterais, fundem-se ao processo maxilar formando o lábio superior e o palato primário (pré-maxila). Nesse período podem ocorrer eventos teratogênicos que podem impedir ou dificultar os processos de fusão dos processos, ocasionando as fissuras labiais^{1,3}.

A formação do palato ocorre inicialmente durante a sexta semana de VID, com o crescimento dos processos maxilares através das placas patinas no interior da cavidade bucal, paralelamente a língua. A partir da 7^o semana de VID as placas palatinas são direcionadas em sentido horizontal e para cima ocorrendo sua fusão a linha mediana formando o palato secundário, e também sua fusão com o palato primário (pré-maxila). Esse processo de fusão estará completo por volta de 10^o a 12^o semanas de VIU^{1,3}. A formação das fissuras palatinas portanto ocorre entre a 6^o e a 12^o semanas de VID em um evento posterior as fissuras labiais.

As causas para formação das fissuras labiopalatinas ainda não estão totalmente esclarecidas, embora já se saiba que elas podem ser originadas por fatores genéticos, ambientais ou ambos e que cerca de 30% dos pacientes podem apresentar síndromes associadas as fissuras^{4,5,6}.

Fatores de risco clássico relatados na literatura para a formação de fissuras labiopalatinas são: histórico familiar, deficiência de ácido fólico, casamentos consanguíneos, consumo de álcool durante a gestação, exposição a inseticidas, metais pesados e consumo de drogas ilícitas⁶⁻⁸.

O tratamento do paciente fissurado inicia do momento do nascimento até a fase adulta, envolvendo diversos procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos tais como:

queiloplastia, palatoplastia, terapias para a voz, ortodontia e enxertos ósseos. Por conta da grande variedade de procedimentos é imperativo que o tratamento seja feito sempre com uma equipe multidisciplinar^{6,9} que em geral é composta de pediatras, cirurgiões plásticos, cirurgiões bucomaxilofaciais, ortodontistas, fonoaudiólogos, psicólogos dentre outros⁹.

Como consequência de uma fissura que envolve o processo alveolar maxilar, ocorre a formação de uma fenda alveolar na maxila, gerando frequentemente fístulas oro-nasais e problemas fonação e na dentição¹⁰.

O tratamento da fenda alveolar em pacientes fissurados ocorre através de enxerto ósseo. Esse enxerto ósseo pode ser classificado em primário, quando é realizado na dentição decídua, secundário quando realizado na dentição mista e terciário quando realizado na dentição permanente¹¹.

A reconstrução alveolar é parte fundamental no tratamento de pacientes fissurados, sendo uma rotina nos grandes centros de reabilitação ao redor do mundo. Os objetivos principais da cirurgia incluem: suporte ósseo para a asa do nariz, suporte ósseo e periodontal para a erupção do canino permanente, redução da mobilidade da pré-maxila em fissuras bilaterais, melhora das condições clínicas para movimentação ortodôntica, fechamento de fístulas oro-nasais e reabilitação com implantes dentários^{12,13,14}.

A técnica de enxerto ósseo alveolar secundário, preconiza a realização da cirurgia antes da erupção do canino permanente, ou seja, na fase de dentição mista, o que permite melhor adaptação do enxerto, menor interferência no crescimento da maxila, facilidade no movimento ortodôntico e condições ósseas e periodontais para a erupção correta do canino permanente^{13,15}.

Diversos tipos de enxertos vêm sendo utilizados para a reconstrução da fenda alveolar. O enxerto autógeno é o único que apresenta as características de osteogênese, osteoindução e osteocondução, importantes no processo de neoformação óssea. A osteogênese, caracteriza-se pelo processo de formação óssea que ocorre a partir da produção de matriz óssea pelos osteoblastos, a osteoindução é o processo pelo qual a osteogênese é induzida, que ocorre pelo processo de estimulação de células imaturas em osteoblastos e a osteocondução é o processo de crescimento ósseo através de algum tipo de superfície¹⁶.

Muitas áreas doadoras autógenas vem sendo utilizadas para a reconstrução da fenda alveolar, mas sem dúvidas o osso da crista ilíaca é o mais utilizado, por

possuir grande quantidade de osso medular disponível, possuir menor morbidade em relação a outros sítios doadores autógenos como a tíbia e a costela e pode ser removido no momento do enxerto secundário sem causar prejuízos ao crescimento, entretanto embora o osso autógeno da crista ilíaca apresente boas propriedades que o façam ser escolhido com mais frequência para esse procedimento ele não está livre de complicações como: aumento do tempo cirúrgico, morbidade do sítio doador, problemas na marcha e reabsorção óssea imprevisível^{13,17,18}.

Como alternativa aos enxertos ósseos autógenos, matérias sintéticas como osso bovino liofilizado vem sendo utilizados nessa reconstrução com graus de sucesso variados¹⁹. Atualmente grande atenção vem sendo dada as técnicas de engenharia tecidual, com enfoque importante para a proteína óssea morfogenética recombinante humana 2, rhBMP-2²⁵⁻²⁸.

A proteína óssea morfogenética (BMP) foi descrita inicialmente por Urist 1965²⁴, após a observação de formação óssea ectópica em região subcutânea e intramuscular de ratos. Urist observou que a formação óssea ocorrida em áreas ectópicas ocorreu pela diferenciação de células mesenquimais pluripotentes na área de implantação de uma matriz óssea desmineralizada. O isolamento das substâncias que induziram a formação de osso ectópico revelou a presença de algumas proteínas específicas que foram denominadas de proteínas morfogenéticas ósseas²⁵.

As BMP's fazem parte da superfamília de fatores de crescimento transformador Beta (TGF-Beta), sendo formadas por mais de 12 proteínas sendo que nove delas possuem propriedades osteoindutoras em células mesenquimais indiferenciadas, entretanto sua quantidade nos tecidos humanos não permitia seu uso clínico para regeneração óssea^{26,27}.

A aplicação de RNA recombinante na engenharia genética permitiu o desenvolvimento de quantidades ilimitadas de rhBMP-2, facilitando a utilização desse grupo de proteínas em estudos animais e humanos mais extensos e conseqüentemente sua aplicação clínica²⁸.

Essa proteína uma vez utilizada na reconstrução alveolar em fissuras labiopalatinas induz a formação óssea através de suas propriedades osteoindutoras que favorecem a diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos produzindo matriz óssea. sendo sua utilização em reconstrução alveolar de pacientes fissurados bastante promissora²⁰⁻²³.

Diversos estudos têm sido realizados especialmente nos últimos anos em relação a este tema inclusive revisões sistemáticas mostrando evidências nos resultados da efetividade do rhBMP-2 em cirurgia reconstrutiva de pacientes fissurados. As revisões sistemáticas estão no topo da pirâmide de evidência científica, e seus resultados costumam ser importantes e levados em consideração na tomada de decisão clínica por diversos profissionais, entretanto não estão isentas de erros. Esses erros nas revisões sistemáticas podem ocorrer em diversas etapas do estudo como no processo de seleção dos artigos, síntese dos dados e na análise estatística, podendo gerar vieses importantes nos resultados e insegurança clínica²⁹.

As revisões guarda chuvas ou umbrella reviews como são conhecidas em inglês, são estudos que se propõem a avaliar o nível de viés de revisões sistemáticas, bem como compilar os dados de diversas revisões em um estudo só, facilitando a compreensão dos dados pela comunidade acadêmica e estabelecendo resultados mais homogêneos, ao mesmo tempo que pode detectar falhas nas revisões analisadas e propor melhorias para novos estudos secundários²⁹.

Este estudo tem como objetivo responder a seguinte pergunta de pesquisa: O rhBMP-2 possui efetividade semelhante ao enxerto autógeno do osso ilíaco, em cirurgia reconstrutiva de pacientes fissurados?

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esse estudo trata-se de uma revisão guarda chuva e foi conduzido de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA)³⁰, registrado no PROSPERO com o protocolo CRD42020192069, e o processo de elaboração seguiu a seguinte estratégia do PICOS:

P- Pacientes fissurados com necessidade de enxerto em fenda alveolar.

I- Enxerto ósseo alveolar com rhBMP-2.

C- Enxerto ósseo alveolar com osso autógeno da crista ilíaca.

O- Taxa de formação óssea e preenchimento da fenda alveolar, Volume e altura óssea formada.

S- Revisões sistemáticas com meta-análise.

2.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

A pesquisa foi realizada na Medline via pubmed (1966 até 2020), Lilacs (1982 até 2020), Dare Cochrane (2020) Sigle via Opengrey (1980 até 2020) e Scopus(1966 até 2020) e nestes bancos de dados de artigos científicos foi inserida uma estratégia de busca formatada no Medical Subject Heading (MeSH), com os seguintes descritores: "Cleft Palate" e "Bone Transplantation" Foi realizada também uma busca manual nas referências dos artigos selecionados e nos arquivos de artigos científicos dos pesquisadores. A estratégia de busca completa pode ser visualizada abaixo na Tabela 1.

Tabela 1: Termos de pesquisa específicos para cada banco de dados

Base de dados	Estratégia de busca utilizada	Artigos encontrados
Palavras chave	Cleft Palate; Bone Transplantation	
	"Cleft Palate"[MeSH] = "Cleft Palates" OR "Palate, Cleft" OR "Palates, Clefts" OR "Cleft Palate, Isolated"	
	"Bone Transplantation"[MeSH] = "Grafting, Bone" OR "Bone Grafting" OR "Transplantation, Bone"	
PubMed	((((("Cleft Palate"[MeSH]) OR "Cleft Palates") OR "Palate, Cleft") OR "Palates, Cleft") OR "Cleft Palate, Isolated") AND	1226

	((((("Bone Transplantation"[MeSH]) OR "Grafting, Bone") OR "Bone Grafting") OR "Transplantation Bone")		
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Cleft Palate" OR "Cleft Palates" OR "Palate, Clefts" OR "Palates, Clefts" OR "Cleft Palate, Isolated") AND TITLE-ABS-KEY ("Bone Transplantation" OR "Grafting Bone" OR "Bone Grafting" OR "Transplantation, Bone")	1368	
COCHRANE DARE	<p>ID Search Hits</p> <p>#1 "Cleft Palate" OR "Cleft Palates" OR "Palate, Cleft" OR "Palates, Clefts" OR "Cleft Palate, Isolated :ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#2 "Bone Transplantation" OR "Grafting, Bone" OR "Bone Grafting" OR "Transplantation, Bone":ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	38	
LILACS	(tw:("Cleft Palate" OR "Cleft Palates" OR "Palate, Cleft" OR "Palates, Clefts" OR "Cleft Palate, Isolated)) AND (tw:("Bone Transplantation" OR "Grafting, Bone" OR "Bone Grafting" OR "Transplantation, Bone"))	104	
OpenGrey	Cleft and Bone	3	

2.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O processo de busca pelos artigos foi conduzido por dois revisores (PHHS) e (FJCL), e um terceiro revisor (JCL) foi consultado para os casos de discordância em que não houvesse consenso entre os dois primeiros revisores. Esses revisores realizaram uma triagem através da leitura dos títulos e resumos, estes artigos tiveram a sua elegibilidade avaliada pela sua leitura na íntegra para assim selecionar os artigos inclusos submetê-los à avaliação do risco de viés. Foram buscadas Revisões sistemáticas com meta-análise que compararam a efetividade do rhBMP-2 versus enxerto ósseo autógeno de osso ilíaco em cirurgia reconstrutiva de pacientes fissurados.

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram a efetividade do enxerto ósseo de osso ilíaco e o rhBMP-2 em cirurgia reconstrutiva de pacientes fissurados; estudos realizados em humanos sem restrição de idade, sexo e etnias ou tempo de publicação; as fendas alveolares reconstruídas puderam ser unilaterais ou bilaterais; foram considerados estudos em quaisquer idiomas.

2.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Estudos de relatos e séries de casos, revisões sistemáticas sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados ou não, e estudos observacionais, cartas ao editor, estudos em pacientes sindrômicos ou outras comorbidades sistêmicas; estudos em duplicata e/ou que não relataram resultado após o término da pesquisa; estudos realizados com experimentos em animais, ex vivo ou in vitro.

2.5 VARIÁVEIS

2.5.1 Variável primária

A variável primária desse estudo foi avaliar a efetividade do enxerto ósseo autógeno e do rhBMP-2 em cirurgia reconstrutiva de pacientes fissurados. Essa efetividade foi observada através da taxa de formação óssea na área operada ou do volume ósseo formado, expresso em percentual.

2.5.2 Variáveis secundárias

- Nível de viés das revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram a efetividade do enxerto ósseo de osso ilíaco versus o rhBMP-2 em cirurgia reconstrutiva de pacientes fissurados, através da ferramenta ROBIS³¹, classificando-as como de viés baixo, alto ou incerto.

- Altura óssea formada. Essa altura foi registrada nos estudos incluídos em milímetros e determina quanto de altura em relação a crista óssea alveolar dos dentes adjacentes a fenda alveolar foi ganha.

2.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado através da ferramenta ROBIS³¹. Com essa ferramenta é possível classificar o viés como alto, baixo ou incerto, através de 3 fases. A fase 1 avalia a relevância do estudo e se está dentro dos critérios definidos pelos pesquisadores. A fase 2 é subdividida em 4 domínios (elegibilidade, identificação e seleção dos estudos, coleta e análise dos dados e síntese dos dados). As questões desta fase são respondidas com “sim”,

“provavelmente sim”, “provavelmente não”, “não”, e “nenhuma informação”, e então cada domínio dessa fase é julgado como “alto”, “baixo” ou “incerto” em relação ao nível de viés. A fase 3 sintetiza o risco de viés da revisão baseado nas fases anteriores. Todas as etapas dessa avaliação foram realizadas por dois pesquisadores (PHHS) e (FJCL) e os dados discordantes foram resolvidos por um terceiro avaliador (JCL). O índice de Kappa foi calculado para que fosse obtido o nível de concordância entre os avaliadores nesse processo.

2.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

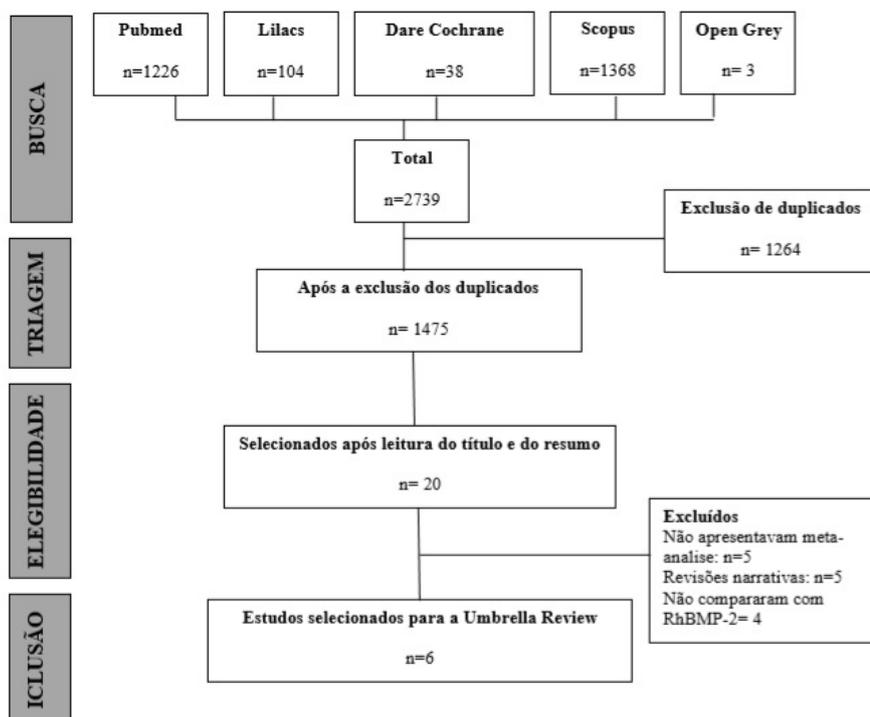
Uma abordagem estatística descritiva quantitativa através de média aritmética referente ao percentual de preenchimento ósseo na área da fenda com o rhBMP-2 e o enxerto autógeno do osso ilíaco foi calculado, a fim de se obter um valor total referente a esse preenchimento. Em caso de o estudo não relatar o percentual de preenchimento, será utilizado o cálculo do percentual de preenchimento a partir dos dados fornecidos pelos estudos primários desde que estes estejam descritos na revisão sistemática que está sendo avaliada. Esse cálculo será realizado através de média ponderada considerando o peso dos estudos primários analisados.

Uma abordagem estatística narrativa foi usada para descrever os dados das demais variáveis. O Microsoft Excel 2010 foi utilizado para o processamento dos dados e obtenção das médias aritméticas da variável primária.

3 RESULTADOS

Na Busca realizada foram encontrados um total de 2.739 resultados: 1.226 no Medline via Pubmed, 104 no Lilacs, 38 na DARE Cochrane, 1368 no Scopus e 3 no sigle via Opengrey. Desses foram excluídos 1.264 duplicados e 1455 após leitura do título e resumo. 20 foram lidos na íntegra e mais 14 foram excluídos. Os motivos foram: Não apresentavam meta análise=5; Revisões narrativas= 5; não compararam com rhBMP-2= 4. Ao final dessa etapa de seleção 6 artigos foram selecionados para compor essa revisão sistemática^{13,33-36}. Os detalhes do processo de seleção podem ser vistos abaixo na figura 1 (fluxograma).

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os seis estudos selecionados nessa revisão guarda chuva, trabalharam juntos com uma amostra de 12 estudos primários^{25-28,37-44}, verificados após excluirmos os estudos duplicados, destes cinco foram de ensaios clínicos randomizados^{25,26,27,40,43}, dois ensaios clínicos não randomizados^{27,42} e cinco estudos de caso

controle^{28,37,38,41,44}. Os seis estudos dessa revisão guarda chuva trabalharam ao todo com amostras provenientes de seis países sendo dois estudos da China^{13,36}, um do Brasil³⁴, um da Itália³³, um do Chile³⁵ e um da Alemanha³².

3.2 PARTICIPANTES

Os estudos selecionados apresentaram uma amostra total de 722 pacientes, sendo 354 o grupo rhBMP-2 e 368 no grupo autógeno e 354 do gênero feminino e 368 do gênero masculino. Quatro estudos primários não relataram a quantidade de mulheres e homens incluídos^{20,21,42,43}. Os estudos relataram um acompanhamento mínimo de seis meses. Apenas dois estudos^{34,35} relataram o acompanhamento de 12 meses.

3.3 PREENCHIMENTO ÓSSEO

Apenas um estudo³⁶ descreveu o percentual de preenchimento da fenda alveolar entre os dois grupos após o período de acompanhamento, entretanto Kamal³², Da Rosa³⁴, Xiao³⁶, e Wu¹³, descreveram os dados dos estudos primários e foi possível calcular o percentual de preenchimento através da média ponderada. Apenas Xiao³⁶ demonstrou uma taxa de preenchimento maior para o osso autógeno (82,3% contra 79,2% do grupo rhBMP-2). Da Rosa³⁴ também descreveu um preenchimento maior pelo osso autógeno no período de 6 meses (69,6% contra 66,46%), entretanto na análise de 12 meses demonstrou maior preenchimento pelo rhBMP-2 (80,5% contra 68,9%). Apenas scalzone³³ não descreveu dados referentes ao preenchimento ósseo. Ao final foi calculado uma média aritmética e os desvios padrões entre os percentuais obtidos, sendo o grupo rhBMP-2 com 74,23% de preenchimento da fenda mais eficaz que o grupo autógeno que apresentou 72,38% de preenchimento.

Todos os dados referentes as características dos estudos, pacientes e preenchimento ósseo podem ser vistos abaixo na tabela 2.

Tabela 2: Tabela sistematizada com os dados dos estudos incluídos

Autor e ano	Amostra	Gênero M/H	Amostr a rhBMP-2	Taxa de preenchimento da fenda % rhBMP-2*	Amostra Autógeno	Taxa de preenchimento da fenda % autógeno*	Número de estudos incluídos	Tipos dos estudos incluídos
Kamal et al, 2018	68	22/30	37	77,4%	31	70,9%	5	4 ECCR 1 Estudo retrospectivo
Scalzone et al, 2019	56	19/21	27	**	29	**	4	4 ECR
Da Rosa et al, 2018	213	268/332	119	66,46 6 M 80,5 12 M	94	69,6% 6 M 68,9 12 M	10	4 ECCR 5 Estudos retrospectivos 1 ECCNR
Wu et al, 2018	224	87/80	117	81%	107	83,2%	9	5 ECCR 4 ECCNR
Uribe et al, 2019	89	19/21	46	61,11%	43	59,12%	5	4 ECCR 1 ECCNR
Xiao et al 2020	717	263/318	351	79,2%	366	82,3%	9	9 estudos de caso controle
Média arit (desvio padrão)				74,23% (8,39)		72,38% (9,07)		

M= mulher; H=Homem; rhBMP-2= Proteína óssea morfogenética recombinante humana 2; ECCR= Ensaio clínico controlado randomizado; ECNR= Ensaio clínico controlado não randomizado; Média arit= Média Aritimética.

*Relatados na meta-análise

** Não relata percentual.

3.4 ANÁLISE DAS META ANÁLISES

As meta-análises dos estudos incluídos foram avaliadas através de 3 variáveis diferentes através da comparação entre o enxerto autógeno e o rhBMP-2: preenchimento ósseo, volume ósseo e altura óssea.

3.5 ANÁLISE DO PREENCHIMENTO ÓSSEO

Apenas um estudo realizou meta análise com acompanhamento de 6 meses e 12 meses³⁴. 3 estudos utilizaram medida de efeito aleatória^{13,34,36} e 1 efeito fixo³⁵. Dois estudos^{13,35} utilizaram a diferença média como variável para medir o efeito e outros dois^{34,36} a diferença média padronizada. Dois estudos^{32,33} não realizaram meta análise sobre o preenchimento ósseo. Os dados completos podem ser observados abaixo na tabela 3.

Tabela 3

Medidas de efeito estão relacionadas com a comparação entre o preenchimento da fenda alveolar entre o osso autógeno e rhBMP-2. *=Não houve diferença entre rhBMP-2 e autógeno. **= favoreceu o rhBMP-2. *** favoreceu o autógeno.

Estudo	Heterogeneidade				Mensuração de efeitos		
	Teste	Valor(%)	P	Modelo de efeito	Variável	Valor	Intervalo de confiança
Kamal et al, 2018	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Scalzone et al, 2019	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Da Rosa et al, 2018	6 meses I ² 12 meses I ²	70 90	0.00 5 <0.0001	Aleatório	DMP DMP	0.20* -0.39*	-0.5, 0.90 -2.11, 1.33
Wu et al, 2018	I ²	62	0.05	Aleatório	DM	-2.16*	-10.10, 5.78
Uribe et al, 2019	I ²	0	0.83	Fixo	DM	-208.76**	-253.59, -163.93
Xiao et al 2020	I ²	56	0.08	Aleatório	DMP	-0.05*	-0.79, 0.69

DMP= Diferença média padronizada

DM- Diferença média

NI- Não informado

3.6 ANÁLISE DO VOLUME ÓSSEO

2 estudos realizaram meta análise com acompanhamento de 6 meses e 12 meses^{33,34}. Todos os estudos analisados utilizaram medida de efeito aleatória. Apenas Scalzone³³ utilizou a diferença média como variável para medir o efeito, os outros^{32,34,36} a diferença média padronizada. dois estudos^{13,35} não realizaram meta análise sobre o volume ósseo formado. Os dados completos podem ser observados na tabela 4.

Tabela 4

Medidas de efeito estão relacionadas com a comparação entre o volume da fenda alveolar entre o osso autógeno e rhBMP-2. *=Não houve diferença entre rhBMP-2 e autógeno. **= favoreceu o rhBMP-2. *** favoreceu o autógeno.

Estudo	Teste	Heterogeneidade de		Modelo de efeito	Mensuração de efeitos		
		Valor(%)	P		Variável	Valor	Intervalo de confiança
Kamal et al, 2018	Autógeno	77,3	<0,001	Aleatório	DMP	-1.91*	-2.25, -1.57
	no I ² ET I ²	68,7	0,001	Aleatório	DMP	-1.95*	-2.64, -1.27
Scalzone et al, 2019	6 meses	NI	0	Aleatório	DM	-	-22.392, -
	12 meses	NI	0.582	Aleatório	DM	14.410* **	6.428 -15.967, 28.422
Da Rosa et al, 2018	6 meses	9	0.36	Aleatório	DMP	0.24*	-0.35, 0.83
	I ² 12 meses I ²	0	0.42	Aleatório	DMP	0.02*	-0.58, 0.62
Wu et al, 2018	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Uribe et al, 2019	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Xiao et al 2020	I ²	50	0.13	Aleatório	DMP	-0.42*	-1.44, 0.60

DMP= Diferença média padronizada

DM- Diferença média

NI= Não informado

3.7 ANÁLISE DA ALTURA ÓSSEA

Apenas dois estudos^{33,36} realizaram meta análise para essa variável, tendo scalzone³³ realizado com acompanhamento de 6 meses e 12 meses. Em relação medida de efeito, Scalzone³³ realizou medida aleatória, enquanto Xiao³⁶ a fixa e ambos utilizaram a diferença média para calcular o efeito. Os dados completos podem ser observados na tabela 5.

Tabela 5

Medidas de efeito estão relacionadas com a comparação entre a altura da fenda alveolar entre o osso autógeno e rhBMP-2. *=Não houve diferença entre rhBMP-2 e autógeno. **= favoreceu o rhBMP-2. *** favoreceu o autógeno.

Estudo	Teste	Heterogeneidade			Variável	Mensuração de efeitos	
		Valor(%)	P	Modelo de efeitos		Valor	Intervalo de confiança
Kamal et al, 2018	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Scalzone et al, 2019	6 meses I ²	NI	0.139	Aleatório	DM	-18.737*	-45.550, -6.067
	12 meses I ²	NI	0.742	Aleatório	DM	-4.401*	-30.636, 21.834
Da Rosa et al, 2018	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Wu et al, 2018	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Uribe et al, 2019	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Xiao et al 2020	I ²	80	0.03	Fixo	DM	-21.38**	-23.0, -19.76

DMP= Diferença média padronizada

DM- Diferença média

NI= Não informado

3.8 RISCO DE VIÉS DAS REVISÕES

O risco de viés foi definido através da utilização da ferramenta ROBIS. Essa avaliação foi realizada por dois pesquisadores de maneira independente (PHHS) e (FJCL) e os itens em discordância foram resolvidos por um terceiro avaliador (JCL). O Processo de avaliação com as respostas dadas por cada avaliador podem ser vistos no anexo 1.

Ao final desse processo os estudos foram classificados de acordo com os critérios do ROBIS em de Alto risco de viés, Baixo risco de viés e risco incerto. Quatro estudos foram classificados como de risco incerto de viés^{13,32,33,35} e dois como de alto risco de viés^{34,36}. Ao final do processo de avaliação o índice Kappa entre os pesquisadores foi de 0.644 com 95% de intervalo de confiança (0.565 – 0.7230, apresentando 82% de nível de concordância (os detalhes referentes ao risco de viés podem ser vistos na tabela 6.

Tabela 6: Risco de viés das revisões avaliadas

<i>Estudo</i>	<i>Fase 1</i>		<i>Fase 2</i>			<i>Fase 3</i>	
	Relevância	Critério de elegibilidade do estudo	Identificação e seleção do estudo	Coleta de dados e análise	Síntese	Risco de viés da revisão	
<i>Kamal et al 2018</i>			?			?	
<i>Scalzone et al 2019</i>			?			?	
<i>Da Rosa 2018</i>				?			
<i>Wu et al 2018</i>						?	
<i>Uribe et al 2019</i>		?	?			?	
<i>Xiao et al 2020</i>			?	?			

Legenda: Viés baixo  ; Viés incerto ? ; Viés alto 

4 DISCUSSÃO

O enxerto ósseo autógeno, removido da crista ilíaca é definido como padrão ouro para a reconstrução alveolar em pacientes fissurados, pois apresenta grande quantidade de osso medular e por ser abundante pode ser utilizado em fendas unilaterais ou bilaterais, entretanto sua utilização não é livre de riscos, incluindo parestesias locais, dificuldades na marcha, cicatriz visível, formação de serona e tempo operatório aumentado^{37,45}

Muitos cirurgiões utilizam enxertos autógenos de outras regiões como mandíbula, tibia ou calvária, com o objetivo de diminuir as complicações associadas ao uso do osso ilíaco, porém essas outras áreas doadoras também podem apresentar desvantagens significativas como: morbidade elevada, exposição de dura máter, lesões dentárias ou quantidade óssea insuficiente^{13,46-49}.

Diversos estudos nos últimos 10 anos^{23,32,50,51} têm se preocupado com isso e sugerido a utilização de materiais de engenharia tecidual como substituto do enxerto autógeno, especialmente por esses materiais apresentarem uma menor morbidade, quantidade ilimitada para a cirurgia e em geral menor tempo de cirurgia quando comparado ao enxerto autógeno^{23,32,50,51}.

Um dos materiais mais promissores para a reconstrução óssea estudado na atualidade é o rhBMP-2. Essa proteína possui propriedades de osteoindução que estimulam as células osteoblásticas a produzir matriz óssea, apresentando excelentes resultados^{13,20,21}. Isso pode ser evidenciado nesse estudo, em que a taxa média de preenchimento da fenda pelo rhBMP-2 foi semelhante ao do osso autógeno (74,23% e 72,38% respectivamente), e dos 6 estudos selecionados, apenas dois estudos^{13,36} apresentaram taxas de formação óssea superior para o osso autógeno em comparação com o rhBMP-2, entretanto nas conclusões relatam que a diferença não foi estatisticamente significativa.

Uma característica interessante avaliada nos estudos é o tempo de acompanhamento. Nos estudos que avaliaram o acompanhamento dos grupos controle e intervenção no período de 6 e 12^{33,34} meses encontramos diferenças importantes no preenchimento da fenda alveolar. No período de 6 meses a formação do rhBMP-2 é semelhante ou menor do que a do enxerto autógeno, entretanto quando avaliamos em um período de 12 meses a formação óssea no grupo rhBMP-2

apresenta-se maior do que a do enxerto autógeno. Isso provavelmente tem duas explicações: a primeira é que o rhBMP-2 apresenta uma menor densidade do que o enxerto autógeno nos períodos iniciais de formação óssea e portanto poderia não ser bem evidenciado na análise tomográfica de 6 meses, porém melhor visualizado na de 12 meses⁵². A segunda é que o enxerto autógeno tende a sofrer reabsorção ao longo do tempo, que pode ser imprevisível, fazendo com que sua taxa de preenchimento seja maior aos 6 meses do que aos 12⁵³. Esses dois fatos são extremamente relevantes nessa análise, sendo, portanto, imprescindível que os estudos primários fornecessem acompanhamentos maiores para que os resultados possam ser mais confiáveis. Nessa revisão guarda chuva, apenas Sclazone et al 2019³³ deixou claro que sua meta análise foi realizada com estudos que relataram acompanhamento de 12 meses para a taxa de altura óssea e volume ósseo e Da Rosa et al 2019³⁴ também relatou esse acompanhamento para volume ósseo.

Quatro estudos realizaram meta-análise para comparar o preenchimento da fenda alveolar entre os grupos rhBMP-2 e autógeno^{13,34-36}. Três estudos não observaram diferença estatística entre os grupos^{13,34,36}. Apenas Uribe et al 2019³⁵, relatou haver vantagem estatisticamente significativa no preenchimento alveolar no grupo rhBMP-2. Observa-se que apenas o estudo de Uribe et al 2019³⁵, utilizou um modelo de efeito fixo para analisar essa variável na meta análise não apresentando heterogeneidade, entretanto incluiu apenas 3 estudos primários nessa análise. O pequeno número de estudos pode ter influenciado no resultado, entretanto observa-se também que nos outros 3 estudos^{13,34,36} que realizaram meta análise, a mesma foi realizada com estudos com desenhos metodológicos diferentes como ECCR e retrospectivos. Esse tipo de análise não é adequado, e pode gerar confusão nos dados estatísticos e por conta dessa grande heterogeneidade entre esses estudos foi utilizado um modelo de efeito aleatório.

É importante ressaltar que todas as revisões aqui analisadas foram enfáticas em dizer que o não houve diferença estatisticamente significativa entre a efetividade de formação óssea entre o enxerto autógeno e o rhBMP-2, embora as metodologias e as análises estatísticas tenha sido bastante diferentes entre os estudos. Esse fato por si só se mostra relevante já que a morbidade, o tempo operatório e as complicações tendem a ser favoráveis ao rhBMP-2^{36,50,51}.

Quando analisamos os estudos individualmente vemos de maneira mais clara essas discrepâncias. O estudo de Xiao et al 2020³⁶ por exemplo, classifica os 9

estudos que incluiu como caso controle, entretanto os estudos das outras revisões, que incluíram alguns os mesmos artigos, classificam os estudos de Alonso et al 2010²⁰ e Canan et al 2012²¹ por exemplo, como ensaios clínicos randomizados. Essa não é apenas uma questão semântica, e sim metodológica, e, portanto, como estudos distintos, precisam ser avaliados de forma específica por ferramentas distintas, portanto, sendo interpretados equivocadamente, geram resultados equivocados e não condizentes com a realidade clínica. O estudo de Xiao et al 2020³⁶ inclusive utiliza como método de avaliação do risco de viés, o New Castle Ottawa Scale (NOS), entretanto essa ferramenta deve ser utilizada apenas para estudos observacionais, o que invalida a análise do viés desse estudo já que ela foi usada também pelo autor para avaliar estudos de ensaios clínicos.

Em relação a altura óssea formada apenas dois estudos^{33,36}, avaliaram essa variável e apresentaram resultados discrepantes entre ambas. No estudo de Sclazone et al 2019³³, não houve variação estatisticamente significativa sobre essa variável e em Xiao et al 2020³⁶, essa variável foi favorável ao rhBMP-2, entretanto os dois estudos utilizaram os mesmos estudos primários para a realização estatística. A diferença é que Sclazone et al 2019³³ utilizou um modelo de efeito aleatório em sua análise e Xiao et al 2020³⁶, um modelo fixo. Como foram utilizados apenas dois estudos primários para essa análise^{20,21} e ambos do mesmo grupo, com metodologias semelhantes e pequena heterogeneidade entre eles, o modelo de efeito fixo é o mais adequado para essa análise pois apresenta maior precisão do que o modelo aleatório que deve ser utilizado preferencialmente quando os estudos são mais heterogêneos.

O risco de viés observado nessa revisão guarda chuva, deixa claro que os dados apresentados pelas revisões sistemáticas incluídas devem ser vistos com bastante cautela. Nenhum estudo apresentou risco de viés baixo, após a aplicação dos critérios do ROBIS. 4 estudos^{13,32,33,35} apresentaram risco incerto e dois estudos^{34,36}, risco alto, o que caracteriza graves falhas no processo de elaboração na revisão tornando os dados de suas conclusões menos confiáveis.

Em relação a avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas, observamos que no item identificação e seleção da fase 2, nenhum estudo obteve baixo risco de viés, destacando que o processo de seleção dos estudos primários das revisões incluídas nessa revisão guarda chuva, mostraram falhas como a ausência de buscas na literatura cinzenta, restrições a idiomas e base de dados insuficientes, o que consequentemente pode excluir potenciais estudos que poderiam ser analisados.

Os estudos analisados nessa revisão guarda chuva concluíram que não houve variação estatisticamente significativa entre a efetividade do rhBMP-2 em relação ao osso autógeno para a reconstrução alveolar em pacientes fissurados. É importante observar, portanto que houve uma vantagem em relação ao uso da proteína já que a mesma não exige um sitio doador extra como o osso autógeno, apresenta menor morbidade e tempo operatório reduzido, minimizando o trauma cirúrgico e o tempo de internação hospitalar.

As revisões sistemáticas com meta análise estão no topo da pirâmide de evidência científica, sendo importantes para a tomada de decisão por clínicos e cirurgiões de todo o mundo, portanto uma condução com o mínimo de erros é fundamental para embasar as condutas clínicas e portanto os pesquisadores e clínicos devem estar cientes de quais revisões apresentam um maior risco de viés e as que apresentam um menor risco de viés^{29,54}. Deve-se ter especial atenção no processo de seleção e elegibilidade dos estudos primários que irão compor essas novas revisões. Nessa revisão guarda chuva, nenhuma das seis revisões sistemáticas analisadas apresentaram baixo risco de viés no quesito seleção e elegibilidade do ROBIS, havendo portanto, falhas consideráveis nessas revisões que podem colocar em dúvida os resultados apresentados por elas.

Os resultados apresentados nessa revisão guarda chuva, indicam que estudos com maior rigor metodológico devem ser realizados, já que nenhuma das revisões sistemáticas com meta-análise avaliadas nesse estudo^{13,32-36} apresentaram baixo risco de viés, apresentando, portanto, resultados menos confiáveis.

5 CONCLUSÃO

Observa-se nessa revisão guarda chuva que o rhBMP-2 apresentou taxa de preenchimento ósseo e redução de volume da fenda alveolar semelhante ao osso autógeno da crista ilíaca em pacientes com fissura labiopalatina, entretanto as revisões sistemáticas aqui avaliados apresentaram risco de viés alto ou incerto. Novas revisões sistemáticas devem ser realizadas com melhor delineamento metodológico e baixo risco de viés afim de assegurar resultados mais seguros e promover uma maior confiança para clínicos e pacientes que utilizam esse tipo de terapia.

REFERÊNCIAS

- 1- Mossey PA, Munger JLRG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft Lip and Palate. *Lancet*.2009; 21: 1773-85.
- 2- Mossey P, Castillia E. Global registry and database on craniofacial anomalies. Geneva. World Health Organization,2003.
- 3- Sperberg GH. Formation of the primary and secondary palate. In:Wyszynski DF. Ed: Cleft Lip and palate. From origin to tratment. New York: Oxford University Press. 2002: 5-24.
- 4- Setó-Salvia N, Stanier P. Genetics of cleft lip and/or cleft palate: Association with other common anomalies. *Eur J Med Genet*. 2014; 57: 381-93.
- 5- Araújo TK, Secolin R, Félix TM, Souza LT, Fontes MITB, Monlleó IL et al. A multicentric association study between 39 genes na nonsyndromic cleft lip and palate in a brazilian population. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016; 44: 16-20.
- 6- Gil-da-Silva-Lopes V, Monlleo IL. Risk factors and prevention of oral clefts. *Braz Oral Res*. 2014; 28:1-5.
- 7- Mbuyi-Musanzayi S, Kayembe TJ, Kashal MK, Lukusa PT, Kalenga PM, Tshilombo F et al. Non-Syndromic cleft lip and/or cleft palate: Epidemiology and risk factors in Lubumbashi(DR Congo), a case-control study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018; 46: 1051-1058.
- 8- Jamilian A, Sarkarat F, Jafari M, Neshandar M, Amini E, Khosravi S et al. Family History and risk factors for cleft lip and palate patients and their associated anomalies. *Stomatologija*. 2017;19: 78-83.
- 9- Sainsbury DCG, Davies A, Wren Y, Southby L, Chadha A, Slator R et al. The cleft multidisciplinary collaborative: Establishing a network to support cleft lip and palate research in the United Kingdon. *Cleft Palate Craniofac J*. 2019; 56: 502-507.
- 10- Sankar VA, Snyder-Warwick A, Skolnick GB, Woo AS, Patel KB. Incidence of palatal fistula at time of secondary alveolar cleft reconstruction. *Cleft Palate Craniofac J*. 2018; 55: 999-1005.
- 11- Eppley B L, Sadove A M. Management of alveolar cleft boné grafting state of art. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000;37: 229-233.
- 12-Seifeldin AS. Is alveolar cleft reconstruction still controversial?(review of literature). *Saudi Dent J*. 2016;28:3-11.
- 13- Wu C, Pan W, Feng C, Su Z, Duan Z, Zheng Q et al. Grafting materials for alveolar cleft reconstruction: A systematic review and best-evidence synthesis. 2018;47:345-356.

- 14-Sales PHH, Oliveira-Neto OB, Torres TS, de Lima FJ. Effectiveness of dental implants placed in bone graft area of cleft patientes. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 48: 1109-1114.
- 15-Boyne PJ, Sands NR. Secondary bone grafting of residual alveolar palatal clefts. *J Oral Surg.* 1972;30:97-02.
- 16-Alberktsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J.* 2001; 10(supple 2): S96-101.
- 17-Wheeler J, Sanders M, Loo S, Moavebni Z, Bartlett G, Keall H et al. Iliac crest donor site for children with cleft lip and palate undergoing alveolar bone grafting: A long-term assessment. *J Craniofac Surg.* 2016;27:598-601.
- 18- Amin K, Khor WS, Rosich-Medina A, Beale V. Alveolar bone grafting: Donor site review of 100 consecutive cases in cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2017; 54:137-141.
- 19- 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: 134-40.
- 20-Alonso N, Tanikawa DYS, Freitas RS, Canan Jr L, Ozawa TO, Rocha DL. Evaluation of maxillary alveolar reconstruction using resorbable collagen sponge with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in cleft lip and palate patients. *Tissue Eng Part C Methods.* 2010; 16: 1183-9.
- 21-Canan Jr LW, Freitas RS, Alonso N, Tanikawa DYS, Rocha DL, Coelho JCU. Human Bone Morphogenetic protein-2 use for maxillary reconstruction in cleft lip and palate patients. *J Craniofac Surg.* 2012; 23:1627-33.
- 22-Liang F, Yen SL-K, Imahiyerobo T, Sanborn L, Yen LYen D et al. Three-dimensional cone beam computed tomography volumetric outcomes of rhBMP-2/ demineralized bone matrix versus iliac crest bone graft for alveolar cleft reconstruction. *Plasr Reconstr Surg.* 2017; 140: 767-774.
- 23-Hammoudeh JA, Fahradyan A, Gould DJ, Liang F, Imahiyerobo T, Urbinelli L et al. A comparative analysis of recombinant human bone morphogenetic protein-2 with a demineralized bone matrix versus iliac crest bone graft for secondary alveolar bone grafts in patients with cleft lip and palate: Review of 501 cases. *Plast Reconst Surg.* 2017; 140:318e-325e.
- 24-Urist MRI. Bone: formation by autoinduction. *Science.* 1995; 150: 893-9.
- 25-Bauer FC, Urist MR. Human Osteosarcoma-derived soluble bone morphogenetic protein. *Clin Orthop.* 1981; 154: 291-5.
- 26-Reddi AH. Bone and cartilage differentiation. *Curr Genet Dev.* 1994; 4: 737-744.

- 27-Israeli DI, Nove J, Kerns KM, Moutsatsos IK, Kaufman RJ. Expression and characterization of bone morphogenetic protein-2 in Chinese hamster ovary cell. *Growth Factors*. 1992; 7: 139-150.
- 28-Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ et al. Novel regulators of bone formation: Molecular clones and activities. *Science*. 1988; 242: 1528-34.
- 29-Sales PHH, Leão JC. Why perform overviews and umbrella reviews in oral and maxillofacial surgery? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020 Aug 11; S0266-4356(20)30391-0. Online ahead of print.
- 30-Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The Prisma Statement. *PLoS Med*. 2009;6: e1000097.
- 31-Whiting P, Savovic J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016; 69:225-34.
- 32- Kamal M, Ziyab AH, Bartella A, Mitchell D, Al-Asfour A, Holzle F et al. Volumetric Comparison of Autogenous Bone and Tissue-Engineered Bone replacement materials in alveolar cleft repair: A systematic review and Meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 201;56:453-462.
- 33- Scalzone A, Flores-Mir C, Carozza D, d'Apruzzo F, Grassia V, Perillo L. Secondary alveolar bone grafting using autologous versus alloplastic material in the treatment of cleft lip and palate patients: Systematic review and meta-analysis. *Prog Orthod*. 2019;20:6.
- 34-Da Rosa WLO, Silva TM, Galarça AD, Piva E, Silva AF. Efficacy of rhBMP-2 in cleft lip and palate defects: Systematic review and meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2019; 104: 115-129.
- 35- Uribe F, Alister JP, Zaror C, Olate S, Fariña R. Alveolar cleft reconstruction using morphogenetic protein (rhBMP-2): A systematic review and meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J*. 2020; 57: 589-598.
- 36- Xiao WL, Jia KN, Yu G, Zhao N. Outcomes of bone morphogenetic protein-2 and iliac cancellous bone transplantation on alveolar cleft bone grafting: A meta-analysis. *J plast reconstr Aesthet Surg*. 2020; 73: 1135-1142.
- 37- Herford AS, Boyne PJ, Rawson R, Williams RP. Bone Morphogenetic protein-induced repair of the premaxillary cleft. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:2136-41.
- 38- Balaji SM. Use of recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2) in reconstruction of maxillary alveolar clefts. *J Maxillofac Oral Surg*. 2009;8:211-7.

- 39-Dickinson BP, Ashley RK, Wasson KL, O'Hara C, Gabbay J, Heller JB, Bradley JP. Reduced morbidity and improved healing with bone morphogenetic protein-2 in older patients with alveolar cleft defects. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 121:209-17.
- 40- Neovius E, Lemberger M, Skogh ACD, Hilborn J, Engstrand T. Alveolar bone healing accompanied by severe swelling in cleft children treated with bone morphogenetic protein-2 delivered by hydrogel. *Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66:37-42.
- 41-Francis CS, Mobin SS, Lypka MA, Rommer E, Yen S, Urata MM, Hammoudeh JA. rhBMP-2 with a demineralized bone matrix scaffold versus autogenous iliac crest bone graft for alveolar cleft reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:1107-15.
- 42-She X, Zhang Q, Tian K, Yang L, Xiong FG. Clinical research on repairing alveolar cleft with osteoinduction active materials. *West China J Stomatol* 2010;28:391-4. [In Chinese, English abstract].
- 43-Wang SM, Sun Y. Application of bone morphogenetic protein-2 combined with granulo-b-tricalcium phosphate in alveolar cleft reconstruction. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res* 2011;15:9687-90. [In Chinese, English abstract].
- 44-Alonso N, Risso GH, Denadai R, Raposo-Amaral CE. Effect of maxillary alveolar reconstruction on nasal symmetry of cleft lip and palate patients: a study comparing iliac crest bone graft and recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(9):1201-8.
- 45-Brudnicki A, Rachwalski M, Wiepszowski L, Sawicka E. Secondary alveolar bone grafting in cleft lip and palate: A comparative analysis of donor site morbidity in different age groups. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019; 47:165-169.
- 46- Amin K, Khor WS, Rosich-Medina A, Beale V. Alveolar bone grafting: Donor site review of 100 consecutive cases in cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*. 2017; 54:137-141.
- 47- Al Harbi H, Al Yamani A. Long-term follow-up of tibial bone graft for correction of alveolar cleft. *Ann Maxillofac Surg*. 2012; 2:146-52.
- 48- Andersen K, Norholt SE, Knudsen J, Kuseler A, Jensen J. Donor site morbidity after reconstruction of alveolar bone defects with mandibular symphyseal bone grafts in cleft patients- 111 consecutive patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 43: 428-32.
- 49- Da Hora Sales PH, Pinho Filho JET, Cetira Filho EL, Cunha Filho JF. Mandibular Symphysis Bone Graft for Alveolar Reconstruction in Cleft Patients: An Alternative Technique With a Particular Surgical Drill. *Minerva Stomatol*. 2019; 68:273-274.

- 50- Janssen NG, Weijs WL, Koole R, Rosenberg AJWP, Meijer G. Tissue engineering strategies for alveolar cleft reconstruction: a systematic review of the literature. *Clin Oral Investig*. 2014; 18: 219-26.
- 51- Liang F, Leland H, Jedrzejewski, Auslander A, Maniskas S, Swanson J et al. Alternatives to Autologous Bone Graft in Alveolar Cleft Reconstruction: The State of Alveolar Tissue Engineering. *J Craniofac Surg*. 2018; 29:584-593.
- 52- Burkus JK, Dorchark JD, Sanders DL. Radiographic Assessment of Interbody Fusion Using Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein Type 2. *Spine(Phila Pa 1976)*. 2003; 15: 372-7.
- 53- Kamal M, Gremse F, Rosenhain S, Bartella AK, Holzle F, Kessler P et al. Comparison of bone grafts from various donor sites in human bone specimens. *J Craniofac Surg*. 2018;29: 1661-1665.
- 54- Oliveira-Neto OB, Barbosa FT, Sousa-Rodrigues CF, Lima FJC. Risk of bias assessment of systematic reviews regarding dental implants placement in smokers: An Umbrella systematic review. *J prosthet Dent*. 2018; 120: 198-203.

ANEXO A

Avaliação do Risco de viés das revisões incluídas realizadas através da ferramenta ROBIS.

As respostas dadas pelo pesquisador PHS estão em preto e as dadas pelo pesquisador FJCL estão em vermelho.

ROBIS - Kamal et al 2018

Fase 1

PICO equivalente	Perguntas alvo
Pacientes/populações	Pacientes com fissura labial e palatina congênita com defeitos da fenda alveolar.
Intervenções	Intervenções cirúrgicas com substitutos ósseos de engenharia de tecidos.
Comparações	Intervenções cirúrgicas com enxerto ósseo autógeno.
Variáveis	Volume da fenda e / ou porcentagem de depósito ósseo.

Avaliação de relevância		Raciocínio
A pergunta abordada pela revisão corresponde à pergunta que você está tentando responder (por exemplo, na sua visão geral ou orientação)?	Sim Sim	O estudo tem como pergunta da pesquisa definir a efetividade de reconstrução alveolar entre o osso autógeno e materiais de engenharia tecidual.

Fase 2 - Identificando preocupações com o processo de revisão

Domínio 1 - Critérios de elegibilidade do estudo

Pergunta de sinalização Classificação		Raciocínio
A revisão seguiu objetivos predefinidos e critérios de elegibilidade?	Sim Sim	Os autores especificaram claramente que os objetivos era comparara a efetividade do enxerto ósseo autógeno versus matérias de engenharia tecidual em reconstrução alveolar de pacientes fissurados. Um protocolo separado forneceu a pergunta de revisão específica Em pacientes com fissura labiaopalatina congênita com fenda alveolar, qual é a eficácia de diferentes cirurgias de enxerto intervenções (osso autógeno ou manipulado por tecidos substitutos) no preenchimento do defeito da fenda alveolar com osso, detectado por imagem volumétrica radiográfica? Acho que falou imagens
Onde os critérios de elegibilidade são apropriados para a pergunta de revisão?	Sim Provável sim	Foram descritos a população, intervenção, grupos controles e variáveis a serem analisadas na pesquisa. Incluiu série de casos que não tem controle
Os critérios de elegibilidade eram inequívocos?	Sim Sim	Os critérios de elegibilidade foram claramente definidos pelos autores.
Todas as restrições nos critérios de elegibilidade com base nas características do estudo foram adequadas?	Sim Sim	As restrições baseadas no tipo e desenho dos estudos foram bem definidas.
Houve alguma restrição nos critérios de elegibilidade com base nas fontes de informação?	Sim Sim	Não foram realizadas exclusões por idioma ou período de tempo. Também faltaram sexo e etnia

Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Baixo Baixo	Todos os itens foram respondidos com SIM. Quase todas
--	----------------	--

Domínio 2 Identificação e seleção de estudos

Pergunta de sinalização	Classificação	Raciocínio
A pesquisa incluiu uma gama apropriada de bancos de dados / fontes eletrônicas para relatórios publicados e não publicados?	Sim Não	Medline, Embase, Scopus, Web of Science. Ausência de Banco de dados de literatura cinzenta
Onde métodos adicionais à pesquisa de banco de dados foram usados para identificar relatórios relevantes?	Sim Não	Foi realizada busca na literatura cinzenta e em referencias relevantes. Não buscou nas referências
Os termos e a estrutura da estratégia de pesquisa poderiam recuperar o maior número possível de estudos elegíveis?	Pro Não Pro Não	Faz referencia aos termos pesquisados, mas não detalha a estratégia de busca.
As restrições com base na data, formato da publicação ou idioma são apropriadas?	Sim Pro Sim	Não foram feitas restrições ao idioma, tipo de publicação ou data. Não relata
Foram feitos esforços para minimizar o erro na seleção dos estudos?	Sim Sim	Dois pesquisadores realizaram a busca e seleção de maneira independente além de um terceiros pesquisador em caso de discordância.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Baixo Incerto	Os autores não detalham a estratégia de busca e entretanto citam os descritores. As demais perguntas foram respondidas com SIM.

Domínio 3: Coleta de dados e avaliação do estudo

		Raciocínio
Foram feitos esforços para minimizar erros nos dados	Sim Sim	Dois revisores independentes realizaram as buscas e seleções. Casos dúbios foram avaliados por um terceiro revisor.
Foram suficientes as características do estudo disponíveis para os autores e leitores da revisão para poder interpretar os resultados?	Sim Não	As características dos estudos incluídos foram bem descritas pelos autores. Faltou n dos GI e GC
Todos os resultados relevantes do estudo foram coletados para uso na síntese?	Sim Não	Os resultados colhidos foram adequados para a realização de um meta-analise. Na tab síntese falta comparação entre GI e GC
O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	Não Não	Uma ferramenta apropriada para avaliação do risco de viés foi utilizada. Os dados foram organizados em tabelas e expostos nos resultados do estudo. Como incluiu diferentes tipos de estudo, precisava de diferentes ferramentas
Os esforços foram necessários para minimizar o erro no risco de avaliação de viés?	Não Não	Não está descrito no estudo se a avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Incerto Alto	Todo o processo de avaliação e seleção foram realizados por dois pesquisadores de modo independente com exceção da

avaliação do risco de viés que não foi descrito.

Domínio 4: Síntese e descobertas

Pergunta de sinalização Classificação		Raciocínio
A síntese incluiu todos os estudos que deveria?	Sim Sim	<p>Todos os estudos incluídos na pesquisa foram utilizados na meta-análise.</p> <p>Uma análise pré-definida foi registrada no PROSPERO.</p> <p>Na meta-análise houve uma mistura de desenhos de estudos sendo na mesma estatística avaliados ECR e estudos retrospectivos por exemplo.</p> <p>Houve um heterogeneidade grandes provavelmente pelos diferentes desenhos dos estudos.</p> <p>O gráfico de funil foi utilizado e descrito nos resultados do estudo entretanto a imagem não aparece para que seja observado.</p> <p>A revisão avaliou o risco de viés dos estudos incluídos e relatou sua possível interferência nos resultados da meta-análise em especial com ênfase na heterogeneidade dos resultados.</p> <p>A meta-análise avaliou estudos com desenhos diferentes, o que gerou bastante heterogeneidade e comprometeu a avaliação.</p>
Todos os relatórios de análise predefinidos para partidas foram explicados?	Sim Sim	
A síntese foi apropriada, dada a natureza e a semelhança nas questões de pesquisa, desenhos e resultados dos estudos entre os estudos incluídos?	Não Não	
A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi mínima ou abordada na síntese?	Não Não	
A localização foi robusta, p. como demonstrado através de análises de sensibilidade do funil?	Pro sim Pro sim	
Os vieses nos estudos primários foram mínimos abordados na síntese?	Sim Sim	
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Alto Alto	

Fase 3: Julgando o risco de viés.

Resuma as preocupações identificadas durante a avaliação da Fase 2:

Pergunta	Conceito	Fundamentação do conceito
1. Preocupações com a especificação dos critérios de elegibilidade do estudo	Baixo Baixo	Os critérios de elegibilidade dos estudos foram bem claros e definidos.
2. Preocupações com relação aos métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos	Baixo Incerto	Os critérios de seleção dos estudos foram bem definidos. Entretanto a estratégia de busca utilizada não foi citada.
3. Preocupações com relação à coleta de dados e avaliação de estudos	Baixo Alto	Os métodos de avaliação dos estudos incluídos foram bem conduzidos. Foi realizada uma avaliação do risco de viés, entretanto não está clara se essa avaliação foi realizada por dois revisores.
4. Preocupações em relação à síntese e descobertas	Alto Alto	Houve muita heterogeneidade. Além disso estudos com diferentes metodologias foram compilados na mesma meta-análise.

Risco de vies da revisão

Descreva se as conclusões foram apoiadas pelas evidências:

A. A interpretação das notícias abordou todas as preocupações identificadas nos domínios 1 a 4?	Pro sim Pro sim
B. A relevância dos estudos identificados para a questão de pesquisa da revisão foi considerada adequadamente?	sim Pro sim
C. As revisões evitaram enfatizar os resultados com base em sua significância estatística?	Pro sim Sim
Risco de viés	Incerto Incerto

ROBIS - Scalzone et al 2019**Fase 1**

PICO equivalente	Perguntas alvo
Pacientes/populações	Pacientes com fenda labiopalatina unilateral.
Intervenção	Enxerto ósseo com rhBMP-2
Comparação	Enxerto ósseo com osso autógeno
Variáveis	Volume de formação óssea na área da fenda e porcentagem de preenchimento ósseo.

Avaliação da relevância		Raciocínio
A pergunta abordada pela revisão corresponde à pergunta que você está tentando responder (por exemplo, na sua visão geral ou orientação)?	Sim Sim	Compara a efetividade de enxerto alógeno ou rhBMP-2 versus enxerto autógeno na reconstrução alveolar de pacientes fissurados.

Fase 2 - Identificando preocupações com o processo de revisão**Domínio 1 - Critérios de elegibilidade do estudo**

Pergunta de sinalização Classificação		Raciocínio
A revisão seguiu objetivos predefinidos e critérios de elegibilidade?	Sim Sim	Os autores especificaram claramente que os objetivos era comparar a efetividade do enxerto ósseo autógeno versus enxerto alógeno ou rhBMP-2 em reconstrução alveolar de pacientes com fenda labiopalatina unilaterais. Um protocolo separado forneceu a pergunta de revisão específica Em pacientes com fissura labiopalatina congênita com fenda alveolar unilateral.
Onde os critérios de elegibilidade são apropriados para a pergunta de revisão?	Sim Sim	Foram descritos a população, intervenção, grupos controles e variáveis a serem analisadas na pesquisa.
Os critérios de elegibilidade eram inequívocos?	Sim Sim	Os critérios de elegibilidade foram claramente definidos pelos autores.
Todas as restrições nos critérios de elegibilidade com base nas características do estudo foram adequadas?	Não Não	Houve restrições há somente estudos de ensaios clínicos randomizados, e apenas para pacientes com fendas unilaterais, reduzindo a possibilidade de inclusão de outros estudos.
Houve alguma restrição nos critérios de elegibilidade com base nas fontes de informação?	Sim Sim	Não foram realizadas exclusões por idioma ou período de tempo.

Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação: Baixo
Baixo

Domínio 2 Identificação e seleção de estudos

Questão sinalizadora	Classificação	Raciocínio
A pesquisa incluiu uma gama apropriada de bancos de dados / fontes eletrônicas para relatórios publicados e não publicados?	Não Não	Medline, Embase, Cochrane Library and LILACS. Faltou base de dados literatura cinzenta
Onde métodos adicionais à pesquisa de banco de dados foram usados para identificar relatórios relevantes?	Pro Não Sim	Foram realizadas buscas nas referencias dos artigos selecionados, porém não é citada busca em literatura cinzenta. Adicionais
Os termos e a estrutura da estratégia de pesquisa poderiam recuperar o maior número possível de estudos elegíveis?	Pro Não Pro Não	Faz referencia aos termos pesquisados mas não detalha a estratégia de busca.
As restrições com base na data, formato da publicação ou idioma são apropriadas?	Sim Sim	Não foram feitas restrições ao idioma, tipo de publicação ou data.
Foram feitos esforços para minimizar o erro na seleção dos estudos?	Sim Sim	Dois pesquisadores realizaram a busca e seleção de maneira independente, as discordâncias foram resolvidas em consenso.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Incerto Incerto	A falta de busca de artigos na literatura cinzenta bem como a ausência de uma estratégia de busca para cada base de dados configura risco de viés.

Domínio 3: Coleta de dados e avaliação do estudo

Pergunta de sinalização	Classificação	Raciocínio
Foram feitos esforços para minimizar erros?	Sim Sim	Dois revisores independentes realizaram as buscas e seleções. Casos dúbios foram resolvidos em consenso.
Foram suficientes as características do estudo disponíveis para os autores e leitores da revisão para poder interpretar os resultados?	Sim Sim	Poucos estudos com poucos pacientes foram utilizados para avaliar os resultados, entretanto foram utilizados apenas ECR.
Todos os resultados relevantes do estudo foram coletados para uso na síntese?	Sim Sim	Os resultados colhidos foram adequados para a realização de um meta-análise.
O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	Sim Sim	Uma ferramenta apropriada para avaliação do risco de viés (GRADE) foi utilizada. Os dados foram organizados em tabelas e expostos nos resultados do estudo. Usou o TRV da Cochrane + GRADE
Os esforços foram necessários para minimizar o erro no risco de avaliação de viés?	Sim Sim	A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizado por 2 pesquisadores.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos.	Baixo Baixo	O fato de utilizar apenas ECR reduziu o número de estudos

Fundamentação da preocupação:

incluídos fornecendo dados limitados a cerca dos resultados.

Domínio 4: Síntese e descobertas

Pergunta de sinalização Classificação		Raciocínio
A síntese incluiu todos os estudos que deveria?	Sim Sim	Todos os estudos incluídos na pesquisa foram utilizados na meta-análise.
Todos os relatórios de análise predefinidos para partidas foram explicados?	Sim Sim	Uma análise pré-definida foi registrada no PROSPERO.
A síntese foi apropriada, dada a natureza e a semelhança nas questões de pesquisa, desenhos e resultados dos estudos entre os estudos incluídos?	Sim Sim	Foram utilizados apenas ECR nessa revisão. Os dados estão bem organizados.
A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi mínima ou abordada na síntese?	Sim Sim	Há pouca? (Substancial=50%) heterogeneidade nos estudos avaliados na meta-análise.
A localização foi robusta, p. como demonstrado através de análises de sensibilidade do funil?	Não Não	Não foi relatado ou visto gráfico de funil em nenhuma parte do texto Entretanto poucos estudos para isso
Os vieses nos estudos primários foram mínimos abordados na síntese?	Sim Sim	A revisão avaliou o risco de vies dos estudos incluídos e relatou sua possível interferência nos resultados da meta-análise em especial com ênfase na heterogeneidade dos resultados.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Baixo Baixo	Apesar do “não” para o gráfico do funil, pode-se entender que não se aplica

Fase 3: Julgando o risco de vies.

Resuma as preocupações identificadas durante a avaliação da Fase 2:

Pergunta	Conceito	Fundamentação para o conceito
1. Preocupações com a especificação dos critérios de elegibilidade do estudo	Baixo Baixo	As restrições nos critérios de elegibilidade podem ser acompanhadas de um risco de vies incerto.
2. Preocupações com relação aos métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos	Incerto Incerto	A falta de busca de artigos na literatura cinzenta bem como a ausência de uma estratégia de busca para cada base de dados configura risco de vies
3. Preocupações com relação à coleta de dados e avaliação de estudos	Baixo Baixo	O fato de utilizar apenas ECR reduziu o número de estudos analisados, entretanto aumentou a confiança dos resultados.
4. Preocupações em relação à síntese e descobertas	Baixo Baixo	Meta-análise bem executada.

Risco de vies da revisão

Descreva se as conclusões foram apoiadas pelas evidências:

A. A interpretação das notícias abordou todas as preocupações identificadas nos domínios 1 a 4?	Possível Sim Possível Sim
B. A relevância dos estudos identificados para a questão de pesquisa da revisão foi considerada adequadamente?	Sim Sim
C. As revisões evitaram enfatizar os resultados com base em sua significância estatística?	Sim Sim
Risco de vies da revisão	Incerto Incerto

ROBIS – da Rosa et al 2018

Fase 1

PICO equivalente	Perguntas alvo
Pacientes/populações	Pacientes com fissure labiopalatinas
Intervenção	Enxerto ósseo em fenda alveolar com rhBMP-2
Comparação	Enxerto ósseo em fenda alveolar com osso autógeno
Variáveis	Volume ósseo formado na área da fenda e porcentagem de preenchimento.

Avaliação de relevância		Raciocínio
A pergunta abordada pela revisão corresponde à pergunta que você está tentando responder (por exemplo, na sua visão geral ou orientação)?	Sim Sim	O rhBMP-2 mostra formação óssea similar ou osso ilíaco em paciente com fissuralabiopalatina.

Fase 2 - Identificando preocupações com o processo de revisão

Domínio 1 - Critérios de elegibilidade do estudo

Pergunta de sinalização	Classificação	Raciocínio
A revisão seguiu objetivos predefinidos e critérios de elegibilidade?	Sim Pro Sim	Os autores especificaram claramente que os objetivos era comparar a efetividade do enxerto ósseo autógeno de ilíaco versus rhBMP-2 em reconstrução alveolar de pacientes com fenda labiopalatinas. Um protocolo de registro no Prospero foi fornecido. Não ficou textualmente claro no "objetivo" que o rhBMP-2 seria avaliado junto ou não ao enxerto (não se pode deduzir, mesmo que óbvio... experiências podem mudar condutas)
Onde os critérios de elegibilidade são apropriados para a pergunta de revisão?	Não Não	Foram descritos a população, intervenção, grupos controles e variáveis a serem analisadas na pesquisa. Não foi textualmente exposto os critérios e inclusão e exclusão, as partes acima estavam no planejamento de extração dos dados

Os critérios de elegibilidade eram inequívocos?	Não Não	Os critérios de elegibilidade foram claramente definidos pelos autores. Precisou subentender que os critérios estavam contidos no item extração de dados
Todas as restrições nos critérios de elegibilidade com base nas características do estudo foram adequadas?	Não Não	Os autores detalham claramente os tipos de estudos buscados e os critérios de inclusão e exclusão. Aqui não se refere não apenas ao tipo de estudo também ao conteúdo deles, sem claros critérios de inclusão e exclusão ficou comprometido
Houve alguma restrição nos critérios de elegibilidade com base nas fontes de informação?	Não Pro não	Foram incluídos apenas estudo em inglês. Não estava textualmente dito, mas aparentemente só considerou em inglês
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Incerto Alto	Embora quase todas as perguntas tenham sido respondidas com SIM, a aceitação apenas de estudo em língua inglesa limita o estudo podendo gerar exclusão de artigos importantes.

Domínio 2 Identificação e seleção de estudos

Pergunta de sinalização	Classificação	Raciocínio
A pesquisa incluiu uma gama apropriada de bancos de dados / fontes eletrônicas para relatórios publicados e não publicados?	Não Não	Medline, Web of Science, Lilacs, Ibecs, BBO, Scopus and The Cochane Library. Banco de literatura cinzenta e Embase (Eur) ausentes
Onde métodos adicionais à pesquisa de banco de dados foram usados para identificar relatórios relevantes?	Pro Não Pro Não	Foram realizadas buscas nas referencias dos artigos selecionados, porém não é citada busca em literatura cinzenta.
Os termos e a estrutura da estratégia de pesquisa poderiam recuperar o maior número possível de estudos elegíveis?	Pro Sim Pro Não	Faz referencia aos termos pesquisados citando apenas a estratégia de busca utilizada no Medline.
As restrições com base na data, formato da publicação ou idioma são apropriadas?	Não Não	Foram selecionados apenas artigos em inglês. Sem referência a data de pesquisa
Foram feitos esforços para minimizar o erro na seleção dos estudos?	Sim Sim	Dois pesquisadores realizaram a busca e seleção de maneira independente.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Alto Alto	A falta de busca de artigos na literatura cinzenta bem como a presença apenas de artigos em língua inglesa constituem alto risco de viés.

Domínio 3: Coleta de dados e avaliação do estudo

Pergunta de sinalização	Classificação	Raciocínio
Foram feitos esforços para minimizar erros?	Sim Pro Não	Dois revisores independentes realizaram as buscas e seleções. Casos dúbios foram resolvidos em consenso. Não estava no texto

		essa extração de dados feitas individualmente
Foram suficientes as características do estudo disponíveis para os autores e leitores da revisão para poder interpretar os resultados?	Sim Sim	Houve um quantidade adequada de estudos selecionados.
Todos os resultados relevantes do estudo foram coletados para uso na síntese?	Sim Sim	Os resultados colhidos foram adequados para a realização de um meta-análise.
O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	Sim Não	O risco de viés foi analisado, apresentando baixo risco para os estudos incluídos. Não usou ferramenta para estudo observacional, mesmo incluindo-os
Os esforços foram necessários para minimizar o erro no risco de avaliação de viés?	Sim Pro Não	A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizado por 2 pesquisadores. Mesmo com dois revisores, as ferramentas erradas para alguns estudos impedem um bom nível de acerto
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	baixo Incerto	Todas as resposta SIM.

Domínio 4: Síntese e descobertas

Pergunta de sinalização Classificação		Raciocínio
A síntese incluiu todos os estudos que deveria?	Sim Sim	Todos os estudos incluídos na pesquisa foram utilizados na meta-análise.
Todos os relatórios de análise predefinidos para partidas foram explicados?	Sim Sim	Uma análise pré-definida foi registrada no PROSPERO.
A síntese foi apropriada, dada a natureza e a semelhança nas questões de pesquisa, desenhos e resultados dos estudos entre os estudos incluídos?	Não Não	As análises da meta análise foram realizadas com estudos de desenhos diferentes como ECR e retrospectivos.
A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi mínima ou abordada na síntese?	Não Não	Os dados em geral foram heterogêneos. Isso pode ser explicado pela análise ter sido realizada com estudos de desenhos diferentes.
A localização foi robusta, p. como demonstrado através de análises de sensibilidade do funil?	Não Pro Não	Não foi relatado ou visto gráfico de funil em nenhuma parte do texto Todas as variáveis analisadas tiveram menos de 10 estudos incluídos, não sendo adequado o gráfico em funil para estes casos
Os vieses nos estudos primários foram mínimos abordados na síntese?	Sim Sim	Os estudos incluídos apresentavam baixo risco de viés. O principal não é o resultado, pois isso não seria viés da RS, mas o importante é a abordagem
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Alto Alto	Alto nível de resultados heterogêneos por conta de erros na síntese dos estudos.

Fase 3: Julgando o risco de viés.

Resuma as preocupações identificadas durante a avaliação da Fase 2:

Pergunta	Conceito	Raciocínio para o conceito
1. Preocupações com a especificação dos critérios de elegibilidade do estudo	Incerto Alto	Embora quase todas as perguntas tenham sido respondidas com SIM, a aceitação apenas de estudo em língua inglesa limita o estudo podendo gerar exclusão de artigos importantes.
2. Preocupações com relação aos métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos	Alto Alto	A falta de busca de artigos na literatura cinzenta bem como a presença apenas de artigos em língua inglesa constituem alto risco de viés.
3. Preocupações com relação à coleta de dados e avaliação de estudos	baixo Incerto	Todas as resposta SIM.
4. Preocupações em relação à síntese e descobertas	Alto Alto	Estudos com desenhos diferentes foram incluídos na mesma meta-análise o que gerou dados heterogêneos.

Risco de vies da revisão

Descreva se as conclusões foram apoiadas pelas evidências:

A. A interpretação das notícias abordou todas as preocupações identificadas nos domínios 1 a 4?

Não

Não

B. A relevância dos estudos identificados para a questão de pesquisa da revisão foi considerada adequadamente?

Sim

Sim

C. As revisões evitaram enfatizar os resultados com base em sua significância estatística?

Sim

Sim

Risco de vies da revisão

Alto

Alto

ROBIS - WU et al 2018

Fase 1

PICO equivalente	Perguntas alvo
Pacients/populações	Pacientes com fissure labiopalatina com defeitos alveolares.
Intervenção	Reconstrução alveolar com materiais alternativos incluindo rhBMP-2.
Comparação	Reconstrução óssea alveolar com enxerto autólogo do osso ilíaco.
Outcomes(s)	Volume ósseo, altura óssea, densidade óssea, espessura óssea.

Avaliação de relevancia		Raciocínio
A pergunta abordada pela revisão corresponde à pergunta que você está tentando responder (por exemplo, na sua visão geral ou orientação)?	Sim Sim	O estudo tem como pergunta da pesquisa Comparar a efetividade de materiais alternativos versus osso ilíaco em reconstrução alveolar de pacientes fissurados.

Fase 2 - Identificando preocupações com o processo de revisão

Domínio 1 - Critérios de elegibilidade do estudo

Pergunta de sinalização Classificação		Raciocínio
A revisão seguiu objetivos predefinidos e critérios de elegibilidade?	Sim Sim	Os autores especificaram claramente que os objetivos era comparar a efetividade do enxerto ósseo de osso ilíaco versus materiais alternativos em reconstrução alveolar de pacientes fissurados. Um protocolo separado forneceu a pergunta de revisão específica. O estudo apresentou o registro do PROSPERO.
Onde os critérios de elegibilidade são apropriados para a pergunta de revisão?	Sim Sim	Foram descritos a população, intervenção, grupos controles e variáveis a serem analisadas na pesquisa.
Os critérios de elegibilidade eram inequívocos?	Sim Sim	Os critérios de elegibilidade foram claramente definidos pelos autores.
Todas as restrições nos critérios de elegibilidade com base nas características do estudo foram adequadas?	Sim Sim	As restrições baseadas no tipo e desenho dos estudos foram bem definidas.
Houve alguma restrição nos critérios de elegibilidade com base nas fontes de informação?	Sim Sim	Não foram realizadas exclusões por idioma ou período de tempo.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Baixo Baixo	Todos os itens foram respondidos com SIM.

Domínio 2 Identificação e seleção de estudos

Pergunta de sinalização	Classificação	Raciocínio
A pesquisa incluiu uma gama apropriada de bancos de dados / fontes eletrônicas para relatórios publicados e não publicados?	Não Não	Medline, Embase, Cochrane Central, Chinese Biomedical literature database, China National Knowledge Infrastructure. Banco de dados de Lit cinzenta ausente
Onde métodos adicionais à pesquisa de banco de dados foram usados para identificar relatórios relevantes?	Pro Sim Não	Foi realizada buscas em referencias de periódicos relevantes, porém não foram descritas buscas na literatura cinzenta. Não foi posto busca nas referências
Os termos e a estrutura da estratégia de pesquisa poderiam recuperar o maior número possível de estudos elegíveis?	Pro Não Pro Não	Faz referencia aos termos pesquisados mas não detalha a estratégia de busca.
As restrições com base na data, formato da publicação ou idioma são apropriadas?	Sim Sim	Não foram feitas restrições ao idioma, tipo de publicação ou data.
Foram feitos esforços para minimizar o erro na seleção dos estudos?	Sim Sim	Dois pesquisadores realizaram a busca e seleção de maneira. Os casos discordantes foram resolvidos através de discussão.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Incerto Alto	Os autores não detalham a estratégia de busca e busca na literatura cinzenta, entretanto citam os descritores. As demais perguntas foram respondidas com SIM.

Domínio 3: Coleta de dados e avaliação do estudo

Pergunta de sinalização	Classificação	Raciocínio
Foram feitos esforços para minimizar erros?	Sim Sim	Dois revisores independentes realizaram as buscas e seleções. Casos dúbios foram resolvidos entre eles após discussão.
Foram suficientes as características do estudo disponíveis para os autores e leitores da revisão para poder interpretar os resultados?	Sim Sim	As características dos estudos incluídos foram bem descritas pelos autores.
Todos os resultados relevantes do estudo foram coletados para uso na síntese?	Sim Sim	Os resultados colhidos foram adequados para a realização de um meta-análise.
O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	Sim Sim	Uma ferramenta apropriada para avaliação do risco de viés foi utilizada. Oxford Center for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. Os dados foram organizados em tabelas e expostos nos resultados do estudo.
Os esforços foram necessários para minimizar o erro no risco de avaliação de viés?	Sim Sim	O processo de avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foram realizados por dois pesquisadores.

Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos.
Fundamentação da preocupação:

Baixo
Baixo

Todo o processo de avaliação e seleção foram realizados por dois pesquisadores de modo independente.

Domínio 4: Síntese e descobertas

Pergunta de sinalização Classificação		Raciocínio
A síntese incluiu todos os estudos que deveria?	Não Não	Muitos estudos foram excluídos da meta análise apresentaram baixo nível de evidencia científica.
Todos os relatórios de análise predefinidos para partidas foram explicados?	Sim Sim	Uma análise pré-definida foi registrada no PROSPERO.
A síntese foi apropriada, dada a natureza e a semelhança nas questões de pesquisa, desenhos e resultados dos estudos entre os estudos incluídos?	Não Não	Meta análise realizada com estudos de diferentes tipos com ECR e retrospectivos.
A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi mínima ou abordada na síntese?	Não Sim	Os dados apresentam-se muito heterogêneos. A culpa da heterogeneidade não é da RS... a mesma foi ABORDADA
A localização foi robusta, p. como demonstrado através de análises de sensibilidade do funil?	Pro não Pro Não	Não foi previsto o gráfico do funil, embora nenhuma variável foi analisada com 10 ou mais artigos
Os vieses nos estudos primários foram mínimos abordados na síntese?	Pro Sim Sim	A revisão avaliou o risco de vies dos estudos incluídos e relatou sua possível interferência nos resultados da meta-análise em especial com ênfase na heterogeneidade dos resultados. Entretanto afirma que o enxerto do mento é mais efetivo do que o do ilíaco sem ter realizado meta-análise desses dois grupos e baseado em estudos com baixo nível de evidencia científica.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Alto Alto	Nível de heterogeneidade muito grande.

Fase 3: Julgando o risco de viés.

Resuma as preocupações identificadas durante a avaliação da Fase 2:

Pergunta	Conceito	Fundamentação do conceito
1. Preocupações com a especificação dos critérios de elegibilidade do estudo	Baixo Baixo	Os critérios de elegibilidade dos estudos foram bem claros e definidos.
2. Preocupações com relação aos métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos	Incerto Alto	Os critérios de seleção dos estudos foram bem definidos. Entretanto a estratégia de busca utilizada não foi citada.
3. Preocupações com relação à coleta de dados e avaliação de estudos	Baixo Baixo	Os métodos de avaliação dos estudos incluídos foram bem conduzidos. Foi realizada uma avaliação do risco de viés,.
4. Preocupações em relação à síntese e descobertas	Alto Alto	Nível de heterogeneidade muito grande.

Risco de viés da revisão

Descreva se as conclusões foram apoiadas pelas evidências:

- A. A interpretação das notícias abordou todas as preocupações identificadas nos domínios 1 a 4? Pro Sim
Pro Sim
- B. A relevância dos estudos identificados para a questão de pesquisa da revisão foi considerada adequadamente? Sim
Sim
- C. As revisões evitaram enfatizar os resultados com base em sua significância estatística? Sim
Sim
- Risco de vies da revisão Incerto
Incerto

Uribe et al 2019**Fase 1**

PICO equivalente	Perguntas alvo
Pacientes/populações	Pacientes com fissure labiopalatina com fenda alveolar.
Intervenção	Reconstrução óssea alveolar com rhBMP-2.
Comparação	Reconstrução óssea alveolar com enxerto de osso ilíaco.
Variáveis	Volume ósseo, Altura de formação óssea.

Avaliação de relevância		Raciocínio
A pergunta abordada pela revisão corresponde à pergunta que você está tentando responder (por exemplo, na sua visão geral ou orientação)?	Sim Sim	O estudo tem como objetivo encontrar evidências de que o rhBMP-2 é eficaz em promover formação e volume ósseo em pacientes fissurados.

Fase 2 - Identificando preocupações com o processo de revisão**Domínio 1 - Critérios de elegibilidade do estudo**

Pergunta de sinalização	Classificação	Raciocínio
A revisão seguiu objetivos predefinidos e critérios de elegibilidade?	Sim Pro Sim	Os autores especificaram claramente que os objetivos era comparar a efetividade do enxerto ósseo de osso ilíaco versus rhBMP-2. em reconstrução alveolar de pacientes fissurados. Um protocolo separado forneceu a pergunta de revisão específica. O estudo apresentou o registro do PROSPERO. Não deixou textualmente claro se o rhBMP2 seria associado ao enxerto de ilíaco
Onde os critérios de elegibilidade são apropriados para a pergunta de revisão?	Pro Sim Pro sim	Não está claramente descrito os grupos controle e intervenção, embora seja possível interpretar o texto e defini-los.
Os critérios de elegibilidade eram inequívocos?	Sim Sim	Os critérios de elegibilidade foram claramente definidos pelos autores.
Todas as restrições nos critérios de elegibilidade com base nas características do estudo foram adequadas?	Sim Sim	As restrições baseadas no tipo e desenho dos estudos foram bem definidas.
Houve alguma restrição nos critérios de elegibilidade com base nas fontes de informação?	Não Não	Não foram realizados exclusão por tempo, entretanto apenas artigos em Inglês e espanhol foram selecionados.

Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Incerto Incerto	Houve exclusões importantes por idioma o que pode limitar o número de estudos e aumentar o risco de viés.
---	--------------------	---

Domínio 2 Identificação e seleção de estudos

Pergunta de sinalização	Classificação	Raciocínio
A pesquisa incluiu uma gama apropriada de bancos de dados / fontes eletrônicas para relatórios publicados e não publicados?	Sim Não	Medline, Embase, Cochrane Central, Lilacs, Cinahl e Scopus. Falta base de Lit zinzentá
Onde métodos adicionais à pesquisa de banco de dados foram usados para identificar relatórios relevantes?	Não Não	Não relata se realizou buscas na literatura cinzenta, tampouco em referências de artigos selecionados ou busca manual em periódicos de referência. Eu argumento apenas a falta de busca em referências
Os termos e a estrutura da estratégia de pesquisa poderiam recuperar o maior número possível de estudos elegíveis?	Sim Sim	Relata a estratégia de busca realizada em cada base de dados.
As restrições com base na data, formato da publicação ou idioma são apropriadas?	Não Não	Foi realizada exclusão por idiomas. Apenas artigos em inglês e espanhol foram aceitos.
Foram feitos esforços para minimizar o erro na seleção dos estudos?	Sim Sim	Dois pesquisadores realizaram a busca e seleção de maneira. Em caso de discordância um terceiro pesquisador foi acionado.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Incerto Incerto	Os autores não realizaram buscas na literatura cinzenta e fizeram restrição de idiomas o que aumentou o risco de viés.

Domínio 3: Coleta de dados e avaliação do estudo

Pergunta de sinalização	Classificação	Raciocínio
Foram feitos esforços para minimizar erros?	Sim Não	Dois revisores independentes realizaram as buscas e seleções. Casos dúbios foram resolvidos por um terceiro revisor. Não está textualmente relatado que 2 revisores fizeram extração de forma independente
Foram suficientes as características do estudo disponíveis para os autores e leitores da revisão para poder interpretar os resultados?	Sim Sim	As características dos estudos incluídos foram bem descritas pelos autores.
Todos os resultados relevantes do estudo foram coletados para uso na síntese?	Sim Sim	Os resultados colhidos foram adequados para a realização de um meta-análise.

O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	Sim Sim	Uma ferramenta apropriada para avaliação do risco de viés foi utilizada. Covidence online software. Os dados foram organizados em tabelas e expostos nos resultados do estudo.
Os esforços foram necessários para minimizar o erro no risco de avaliação de viés?	Sim Sim	O processo de avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foram realizados por dois pesquisadores e um terceiro revisor em casos de discordância.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Baixo Baixo	Todo o processo de avaliação e seleção foram realizados por dois pesquisadores de modo independente. Menos extração de dados

Domínio 4: Síntese e descobertas

Pergunta de sinalização Classificação		Raciocínio
A síntese incluiu todos os estudos que deveria?	Yes Sim	De acordo com os critérios de inclusão estabelecidos na pesquisa apenas ECR e EC não randomizados foram incluídos.
Todos os relatórios de análise predefinidos para partidas foram explicados?	Yes Sim	Uma análise pré-definida foi registrada no PROSPERO.
A síntese foi apropriada, dada a natureza e a semelhança nas questões de pesquisa, desenhos e resultados dos estudos entre os estudos incluídos?	Yes Sim	Apenas EC foram incluídos nessa análise.
A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi mínima ou abordada na síntese?	Yes Sim	Os resultados apresentaram pouca heterogeneidade. O nível de heterogeneidade não é culpa da RS... o importante é ter abordado
A localização foi robusta, p. como demonstrado através de análises de sensibilidade do funil?	Pro não Pro Não	Não foi realizado o gráfico em funil, nem planejado, mas nenhuma variável na meta-análise teve 10 ou mais estudos incluídos
Os vieses nos estudos primários foram mínimos abordados na síntese?	Sim Sim	O risco de vies foi adequadamente planejado e abordado nos resultados
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Baixo Baixo	

Fase 3: Julgando o risco de viés.

Resuma as preocupações identificadas durante a avaliação da Fase 2:

Pergunta	Conceito	Fundamentação do conceito
1. Preocupações com a especificação dos critérios de elegibilidade do estudo	Incerto Incerto	Os critérios de elegibilidade dos estudos estão definidos, entretanto a exclusão por idioma gera um viés importante por excluir artigos que poderiam ser incluídos na meta análise.

2. Preocupações com relação aos métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos	Incerto Incerto	Os autores não realizaram buscas na literatura cinzenta e fizeram restrição de idiomas o que aumentou o risco de viés..
3. Preocupações com relação à coleta de dados e avaliação de estudos	Baixo baixo	Os métodos de avaliação dos estudos incluídos foram bem conduzidos. Foi realizada uma avaliação do risco de viés..
4. Preocupações em relação à síntese e descobertas	Baixo Baixo	Meta –análise bem conduzida

Risco de viés da revisão

Descreva se as conclusões foram apoiadas pelas evidências:

A. A interpretação das notícias abordou todas as preocupações identificadas nos domínios 1 a 4?	Incerto Incerto
B. A relevância dos estudos identificados para a questão de pesquisa da revisão foi considerada adequadamente?	Sim Sim
C. As revisões evitaram enfatizar os resultados com base em sua significância estatística?	Sim Sim
Risco de vies da revisão	Risco de viés incerto Incerto

Wen-lin Xiao et al 2020

Fase 1

PICO equivalente	Pergunta alvo
Pacientes/populações	Pacientes com fissure labiopalatina, com fissura alveolar.
Intervenção	Reconstrução óssea alveolar com rhBMP-2.
Comparação	Reconstrução óssea alveolar com osso ilíaco autógeno.
Variáveis	Volume ósseo, altura de formação óssea.

Avaliação de relevância		Raciocínio
A pergunta abordada pela revisão corresponde à pergunta que você está tentando responder (por exemplo, na sua visão geral ou orientação)?	Sim Sim	O estudo tem como objetivo encontrar evidências de que o rhBMP-2 é eficaz em promover formação e volume ósseo em pacientes fissurados.

Fase 2 - Identificando preocupações com o processo de revisão

Domínio 1 - Critérios de elegibilidade do estudo

Pergunta de sinalização Classificação		Raciocínio
A revisão seguiu objetivos predefinidos e critérios de elegibilidade?	Não Não	Os autores especificaram claramente que os objetivos era comparar a efetividade do enxerto ósseo de osso ilíaco versus rhBMP-2. em reconstrução alveolar de pacientes fissurados. Entretanto não forneceram protocolo de registro prévio no prospero ou relataram registro prévio no texto.
Onde os critérios de elegibilidade são apropriados para a pergunta de revisão?	Pro não Pro Não	As variáveis a serem analisada não estão descritas no método. Os autores relatam de forma errada no PICO, dizendo que ACBG (enxerto de osso em fenda alveolar). Erro

Os critérios de elegibilidade eram inequívocos?	Incerto Incerto	Poucos critérios de inclusão e exclusão foram definidos. Não da para saber por exemplo se o autor procurou por estudos com pacientes sindrômicos.
Todas as restrições nos critérios de elegibilidade com base nas características do estudo foram adequadas?	Sim Sim	As restrições baseadas no tipo e desenho dos estudos foram bem definidas.
Houve alguma restrição nos critérios de elegibilidade com base nas fontes de informação?	Sim Sim	Não foram realizados exclusão por tempo, e idioma.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Alta Alta	Há um viés alto nesse tópico. Os autores não definem bem os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Além disso não descrevem as variáveis que serão analisadas no estudo.

Domínio 2 Identificação e seleção de estudos

Pergunta de sinalização	Classificação	Raciocínio
A pesquisa incluiu uma gama apropriada de bancos de dados / fontes eletrônicas para relatórios publicados e não publicados?	Sim Sim	Medline, Embase, Cochrane Central, google scholar, Ovid, Spriger, elsevier, Chinese national knowledge infrastructure e chinese biomedical databases..
Onde métodos adicionais à pesquisa de banco de dados foram usados para identificar relatórios relevantes?	Sim Pro sim	Faz buscas na literatura cinzenta e em literatura relevante. No fluxo mostrou adições extra, mas no texto não ficou claro se por referências por exemplo
Os termos e a estrutura da estratégia de pesquisa poderiam recuperar o maior número possível de estudos elegíveis?	Não Não	Não relata a estratégia de busca nem os descritores utilizados.
As restrições com base na data, formato da publicação ou idioma são apropriadas?	Sim Sim	Não foram realizadas exclusões por idioma
Foram feitos esforços para minimizar o erro na seleção dos estudos?	Sim Sim	Dois pesquisadores realizaram a busca e seleção.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Incerto Incerto	A identificação e seleção dos estudos sofre um viés importante pois não foram relatados os descritores utilizados na busca muito menos a estratégia utilizada em cada banco de dados.

Domínio 3: Coleta de dados e avaliação do estudo

Pergunta de sinalização	Classificação	Raciocínio
Foram feitos esforços para minimizar erros?	Sim Sim	Dois revisores independentes realizaram as buscas e seleções.
Foram suficientes as características do estudo disponíveis para os autores e leitores da revisão para poder interpretar os resultados?	Sim Sim	As características dos estudos incluídos foram bem descritas pelos autores.
Todos os resultados relevantes do estudo foram coletados para uso na síntese?	Sim Sim	Os resultados colhidos foram adequados para a realização de um meta-análise.

O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	Pro não Não	Os autores utilizaram o New Castell Ottawa Scale (NOS), para avaliar o viés dos estudos selecionados, entretanto o NOS avalia apenas estudos observacionais, e foram incluídos estudos de ECR nos resultados.
Os esforços foram necessários para minimizar o erro no risco de avaliação de viés?	Pro Não Pro Não	O processo de avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foram realizados por dois pesquisadores, entretanto a ferramenta utilizada deve ser usada apenas para estudos observacionais.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Incerto Incerto	Todo o processo de avaliação e seleção foram realizados por dois pesquisadores de modo independente. Entretanto a ferramenta utilizada para avaliar a qualidade dos estudos incluídos não é adequada.

Domínio 4: Síntese e descobertas

Pergunta de sinalização Classificação		Raciocínio
A síntese incluiu todos os estudos que deveria?	Sim Sim	De acordo com os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.
Todos os relatórios de análise predefinidos para partidas foram explicados?	Não Não	Não esta definido em nenhuma parte do texto referencia a registro prévio da pesquisa.
A síntese foi apropriada, dada a natureza e a semelhança nas questões de pesquisa, desenhos e resultados dos estudos entre os estudos incluídos?	Não Não	Houve analises em conjunto de dados de estudos de EC e restrospectivos.
A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi mínima ou abordada na síntese?	Não Sim	Houve uma alta heterognoidade O importante é abordar... notó que está interpretando mal este item
A localização foi robusta, p. como demonstrado através de análises de sensibilidade do funil?	Não Pro Não	Não foi observado. Sem gráfico do funil, porém nenhuma variável na meta-análise teve 10 ou mais estudos incluídos
Os vieses nos estudos primários foram mínimos abordados na síntese?	Pro Não Não	Os autores relatam haver limitações no estudo por conta do pequeno numero de estudos incluídos, entretanto não falam nada em relação ao viés dos estudos primários.
Preocupações com os métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos. Fundamentação da preocupação:	Alto Alto	

Fase 3: Julgando o risco de viés.

Resuma as preocupações identificadas durante a avaliação da Fase 2:

Pergunta	Conceito	Fundamentação do conceito
1. Preocupações com a especificação dos critérios de elegibilidade do estudo	Alto Alto	Há um viés alto nesse tópico. Os autores não definem bem os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Além disso não descrevem as

		variáveis que serão analisadas no estudo.
2. Preocupações com relação aos métodos utilizados para identificar e / ou selecionar estudos	Incerto Incerto	A identificação e seleção dos estudos sofre um viés importante pois não foram relatados os descritores utilizados na busca muito menos a estratégia utilizada em cada banco de dados.
3. Preocupações com relação à coleta de dados e avaliação de estudos	Incerto Incerto	Todo o processo de avaliação e seleção foram realizados por dois pesquisadores de modo independente. Entretanto a ferramenta utilizada para avaliar a qualidade dos estudos incluídos não é adequada..
4. Preocupações em relação à síntese e descobertas	Alto Alto	

Risco de vies da revisão

Descreva se as conclusões foram apoiadas pelas evidências:

A. A interpretação das notícias abordou todas as preocupações identificadas nos domínios 1 a 4?

B. A relevância dos estudos identificados para a questão de pesquisa da revisão foi considerada adequadamente?

C. As revisões evitaram enfatizar os resultados com base em sua significância estatística?

Risco de vies da revisão

Não

Não

Pro Sim

Pro Sim

Sim

Sim

Alto

Alto