



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO DE IMPLANTODONTIA

Gabriel Leonardo Magrin

**Análise tomográfica, histológica e clínica de alvéolos pós-extração preenchidos com biomaterial xenógeno e selados com materiais a base de colágeno: ensaio clínico randomizado**

Florianópolis - SC  
2021

Gabriel Leonardo Magrin

**Análise tomográfica, histológica e clínica de alvéolos pós-extração preenchidos com biomaterial xenógeno e selados com materiais a base de colágeno: ensaio clínico randomizado**

Tese submetida ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Doutor em Odontologia na Área de Concentração de Implantodontia.

Orientador: Prof. Dr. Cesar Augusto Magalhães Benfatti

Coorientadora: Profa. Dra. Elena Riet Correa Rivero

Florianópolis - SC

2021

## Ficha de identificação da obra

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Magrin, Gabriel Leonardo  
Análise tomográfica, histológica e clínica de alvéolos pós  
extração preenchidos com biomaterial xenógeno e selados com  
materiais a base de colágeno: ensaio clínico randomizado /  
Gabriel Leonardo Magrin ; orientador, Cesar Augusto  
Magalhães Benfatti, coorientadora, Elena Riet Correa  
Rivero, 2021.  
81 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós  
Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Preservação do rebordo alveolar. 3.  
Selamento alveolar. 4. Extração dentária. I. Benfatti,  
Cesar Augusto Magalhães. II. Rivero, Elena Riet Correa.  
III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de  
Pós-Graduação em Odontologia. IV. Título.

Gabriel Leonardo Magrin

**Análise tomográfica, histológica e clínica de alvéolos pós-extração preenchidos com biomaterial xenógeno e selados com materiais a base de colágeno: ensaio clínico randomizado**

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Reinhard Gruber  
Medizinische Universität Wien

Profa. Dra. Mônica Yuri Orita Misawa  
Gesitlich Pharma do Brasil

Prof. Dr. Ricardo de Souza Magini  
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Doutor em Odontologia, área de concentração de Implantodontia, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

---

Profa. Dra. Mariane Cardoso Carvalho  
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

---

Prof. Dr. Cesar Augusto Magalhães Benfatti  
Orientador

Florianópolis, 2021.

Dedico este trabalho aos meus pais, de quem o apoio para a realização do Doutorado foi incondicional e indispensável. Esta conquista não é só minha, mas também deles.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a **Deus**, pela vida e por me guiar com sabedoria pelos caminhos que percorri até então. Sempre acreditei que a minha profissão é instrumento divino para ajudar o próximo e auxiliar no cumprimento de minha missão existencial.

Aos meus pais, **Jussara Maria de Oliveira Magrin e Luiz Carlos Magrin**, e à minha irmã, **Milena Giovana Magrin**, pelo amor, apoio e compreensão. Durante os últimos seis (quase sete) anos, eu os privei de minha companhia no ambiente familiar. Porém, em nenhum momento eu deixei de sentir a presença de vocês na minha vida, me dando incentivo, carinho e ajuda em todos os momentos que precisei. Vocês são o que tenho de mais precioso. Suas lições, aprendidas fora dos bancos escolares, perdurarão para sempre na constituição do meu ser.

À minha namorada, **Carolina Rosa**, que foi meu ponto de equilíbrio durante esses últimos anos na pós-graduação da UFSC. Obrigado por cada esforço para me ajudar nas dificuldades e por cada momento de alegria compartilhado. Seu carinho, amor e empenho em nossa relação foram muito importantes. Com você, pude chegar até aqui e espero continuar evoluindo ao seu lado.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Cesar Augusto Magalhães Benfatti**, por orientar meus primeiros passos no mundo acadêmico. Seus ensinamentos foram imprescindíveis na minha formação como Doutor, principalmente pelos exemplos de dedicação e conduta acadêmica. Muito obrigado por enfrentar comigo as adversidades de nossas pesquisas e por acreditar no meu potencial. Acredito que nossa parceria e amizade construída ao longo desses anos continuará e trará muitas coisas boas às nossas vidas.

À minha coorientadora, **Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elena Riet Correa Rivero**, que contribuiu grandemente para o desenvolvimento desta Tese e meu crescimento profissional. Você é um modelo de retidão e comprometimento, sempre disposta a contribuir e auxiliar nas dificuldades. Agradeço também por todo o esforço que você dispensa para tornar o nosso Programa de Pós-Graduação em Odontologia ainda melhor e mais reconhecido.

To my dear mentor, **Prof. Dr. Reinhard Gruber**, whose lessons were decisive for my academic improvement and professional growth. Words cannot express the gratitude I have for all the things you have done for me. I learned a lot during my time in Vienna, and besides our

publications and awards, you taught me how to behave, how to work, and how to enjoy the career of Researcher and Professor. You are an example that I will follow for my whole life.

Ao **Prof. Dr. Ricardo de Souza Magini**, por semear em mim ideias e sonhos de uma vida acadêmica de sucesso. Seu carinho e amizade tornam os momentos mais leves e suas palavras em sala de aula são inspiradoras. Obrigado por mostrar que ser professor tem a ver com paixão e vocação, não com a simples transmissão de conhecimentos.

Ao **Prof. Dr. Marco Aurélio Bianchini**, por servir de modelo de vivência clínica e por oportunizar minhas primeiras publicações científicas. Sua determinação e incentivo à pesquisa me levaram mais longe. Obrigado por confiar em mim, pelas lições de vida que você compartilhou, pela sua dedicação ao trabalho e pelo incentivo ao crescimento dos seus alunos.

Ao **Prof. Dr. Antônio Carlos Cardoso**, cujas palavras de inspiração ecoam na minha cabeça como se tivessem sido ditas momentos atrás, dedico especial agradecimento. Seu senso do dever com relação ao ensino e sua capacidade de transformar seus alunos são características marcantes e serviram de motivação para o meu crescimento profissional. Obrigado por me mostrar que palavras aparentemente rudes, porém verdadeiras, podem conter grandes lições.

Aos demais professores do CEPID, **Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Cláudia Ângela Maziero Volpato e Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ariadne Cristiane Cabral da Cruz**, pelos conhecimentos compartilhados durante as aulas, pela orientação em trabalhos clínicos, pela colaboração em trabalhos científicos e pela amizade compartilhada durante minha trajetória na pós-graduação.

Ao **Centro de Ensino e Pesquisa em Implantes Dentários (CEPID)**, que se tornou a extensão de meu lar e que oportunizou agregar conhecimentos essenciais para a minha formação profissional. As amizades que construí na família CEPID perdurarão para sempre. Dedico os meus mais sinceros agradecimentos a este grupo tão dedicado que transformou a minha vida e que tornou realidade sonhos inalcançáveis até anos atrás.

À **Universidade Federal de Santa Catarina** e ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO)**, pelo acolhimento que recebi nessa casa de ensino e pelo privilégio de fazer parte de seu corpo discente.

À **Prof. Dr.<sup>a</sup>. Mônica Yuri Orita Misawa**, por aceitar fazer parte da banca examinadora desta Tese e por contribuir com sua competência para a elaboração de um trabalho de qualidade.

Ao **Prof. Dr. Guenther Schultd Filho**, por aceitar fazer parte da banca examinadora desta Tese como suplente, por ter feito parte de minha banca de qualificação de Tese, pela amizade e pelo incentivo ao meu doutorado sanduíche em Viena. Você ajudou a abrir as portas deste sonho.

Aos meus amigos do CEPID, **Bruna Barbosa Corrêa, Patrícia Medeiros Araújo, Débora Amgarten Ribeiro, Caroline Freitas Rafael, Carolina Schäffer Morsch, Madalena Lúcia Pinheiro Dias Engler, Roberta Michels, Lenin Israel, Felipe Damerou Ouriques, Miguel Noronha, Eli Jair Ivich, José Daniel Suárez Rodríguez, Leonardo Vieira Bez, Artur Breno Wanderley Alécio, Bernardo Born Passoni, Luiz Fernando Gil, Haline Renata Dalago, Abraão Moratelli Prado, Leticia Moro Bins-Ely, Juan Felipe Dumes Montero, Maurício Assunção Pereira, Gabriella Mercedes Peñarrieta Juanito, José Moisés de Souza Júnior, Camilo Andres Villabona Lopes, Carlos Clessius Ferreira Xavier, Isis Carvalho Encarnação, Cintia Schiochett, Rafaela, Karin Gisel Apaza Bedoya, Adriana Rodriguez Riva, Thaíse Cristina Geremias, Mariane Beatriz Sordi, Brendan Robert Vahey, Gustavo Javier Salazar Littuma, Nathalia Peres Jordão Pinto, Renata Scheeren Brum, Edwin Andrés Ruales Carrera, Patrícia Pauletto, José Joaquín López Marcos, María Elisa Galárraga Vinueza, Hamid Yazdanpanah Asmarz, Joseane Silva, Raissa Borges Curtarelli, Mario Eduardo Escobar Ramos, Suzeli Dias, Rafael Cury Cecato, Fernanda Haverroth Schünemann, Valentina Rega Aguilera, Rebeca Kurihara e Silva, Mariá Pacheco Abraham, Murillo Barreto Cardoso, Marcos Eduardo Garlet Cadó, Luiza De Oliveira Matos, Lara Steiner Back, Francesco Sparano, Eduarda Blasi Magini, Antonio Otávio Marconcin Neves, Giovanni Riva Cavalleti De Rossi, Isabella Schönhofen Manso, Rodrigo Baumgardt Barbosa Lima**, muito obrigado pela amizade e parceria, dentro e fora da Universidade. Eu aprendi muito com vocês. Agradeço pelos momentos de companheirismo e pela presença constante na minha vida nos últimos anos.

To my dear colleagues of the Oral Biology lab at the Medical University of Vienna, in special to **Francesca Di Summa, Zahra Kargarpour, Jila Nasirzade, and Layla Panahipour**, for your friendship and for teaching me how to work in the laboratory. I dedicate a special thanks to **Franz Josef Strauss**, who became a friend, and guided me with his

experience in research. I am also deeply thankful to **Brigitte Hirscheegger**, who received me in Vienna and helped me during my whole stay abroad.

À minha amiga e orientada **Letícia Daros Scarduelli**, pela amizade sincera, pela parceria irretocável e pelos diversos momentos agradáveis compartilhados. Esta pesquisa só foi possível por sua causa. Ter orientado você nesses últimos anos foi umas das melhores experiências que tive durante a pós-graduação. Desejo que você tenha muito sucesso e que nossa amizade seja duradoura. Presto também os meus agradecimentos aos demais orientados e amigos da graduação em Odontologia da UFSC que me auxiliaram nesta jornada, **Álvaro Luiz Socorro Borges Júnior, Camilla Vilela Papaleo e Luana Amarante de Moraes**.

Aos funcionários do Departamento de Odontologia e, de forma especial, às funcionárias do CEPID, **Silvane Costa e Melissa Gayer**, que foram fundamentais para o funcionamento do CEPID e por quem tenho grande admiração. Agradeço a presteza dos seus serviços e o carinho que dispensaram para o bom andamento do curso.

Aos demais **professores e colegas do PPGO, alunos de graduação da Odontologia** e demais **funcionários da UFSC**, por quem tenho admiração e construí amizades, presto aqui os meus agradecimentos. Vocês ajudaram de forma direta ou indireta na elaboração deste trabalho e tornaram mais fácil a minha caminhada para chegar aqui. Muito obrigado!

Ao **Laboratório Multiusuário de Estudos em Biologia da UFSC (LAMEB/UFSC)** pela contribuição com esta pesquisa, disponibilizando o digitalizador de lâminas histológicas bem como o software para análise.

À **Geistlich Pharma do Brasil**, meus mais sinceros agradecimentos. Obrigado por disponibilizar os biomateriais de preenchimento alveolar e de selamento do alvéolo para realização das etapas clínicas desta pesquisa. Foi graças a esta colaboração que este trabalho pôde ser realizado.

À **S.I.N. Implant System**, na figura do **Prof. Dr. Fábio Bezerra**, que apoiou esta pesquisa fornecendo implantes e componentes protéticos para reabilitação dos pacientes. Além da contribuição científica, sua doação tornou melhor a vida de vários pacientes.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pela assistência financeira prestada por meio das bolsas de Mestrado, Doutorado e Doutorado

Sanduíche, sem s quais não seria possível alcançar este sonho. Espero ter retribuído ao menos em parte todo o investimento que meu país e que cada brasileiro depositou em mim por meio da Educação que recebi, na sua maior parte pública e de qualidade.

“Surround yourself with some of the best minds  
in your field, and you’re bound to succeed.”

(P-I Brånemark)

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi comparar diferentes abordagens de selamento de alvéolos na preservação do rebordo alveolar, avaliando a alteração dimensional e as características histológicas dos tecidos moles e duros em um período de 4 a 6 meses. Pacientes com indicação para extração de um único dente na região não molar da maxila foram selecionados para este ensaio clínico controlado randomizado. Uma tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) foi realizada antes da extração dentária minimamente traumática. Os pacientes foram divididos em quatro grupos para a preservação do rebordo alveolar: cicatrização espontânea (grupo controle), osso mineral bovino desmineralizado com 10% de colágeno (DBBM-C) e selamento alveolar com matriz de colágeno (grupo matriz de colágeno), DBBM-C e selamento alveolar com membrana de colágeno exposta à cavidade oral (grupo membrana de colágeno) e DBBM-C e enxerto autógeno de tecido mole proveniente do palato (grupo enxerto autógeno). Uma segunda TCFC foi realizada 4 a 6 meses após a extração para planejamento do implante dentário e biópsias trefinadas com amostras de tecidos moles e duros foram coletadas. Os desfechos desta pesquisa foram as alterações dimensionais do rebordo alveolar nos parâmetros tomográficos altura do osso vestibular, altura do osso palatino, área transversal da crista alveolar e espessura do rebordo ósseo. Além destes, outros desfechos como a análise tomográfica intragrupo e análise histológica foram verificados. Dados de 22 pacientes foram analisados. Alterações dimensionais no período antes e 4 a 6 meses após a extração do dente não mostraram diferenças entre os grupos de selamento de alvéolo ( $p > 0,05$ ). A altura do osso vestibular e a área transversal da crista alveolar foram significativamente menores 4 a 6 meses após a remoção do dente para o grupo controle em uma avaliação intragrupo ( $p = 0,031$ ). A análise histológica revelou que a seleção da abordagem de selamento alveolar não teve impacto na formação de tecidos duros e moles. Estes dados sugerem que o selamento do alvéolo com matriz de colágeno, membrana de colágeno exposta à cavidade oral ou enxerto autógeno de tecido mole são abordagens adequadas para preservação do rebordo alveolar, não apresentando diferenças em termos de manutenção volumétrica e formação tecidual em um período de 4 a 6 meses.

**Palavras-chave:** Preservação do rebordo alveolar. Alvéolo dental. Extração dentária. Selamento do alvéolo. Ensaio clínico randomizado.

## RESUMO EXPANDIDO

### Introdução

O processo de remodelação que ocorre no rebordo alveolar após a extração dentária pode levar a alterações volumétricas e consequências estéticas negativas para os pacientes. Neste contexto, a aplicação de biomateriais se destaca como o principal método para reduzir as alterações pós-extração na arquitetura do rebordo alveolar. No entanto, não há consenso quanto à aplicação de materiais ou técnicas para o selamento alveolar. Este ensaio clínico randomizado comparou os resultados tomográficos, histológicos e clínicos do selamento de alvéolos pós extração (*socket seal*) com biomateriais à base de colágeno - matriz colágena suína e membrana de colágeno suíno - após 4 a 6 meses da cirurgia de exodontia e preenchimento alveolar com biomaterial ósseo xenógeno acrescido de 10 % de colágeno. Comparações com grupos sem tratamento ou com selamento por enxerto de tecido mole do palato associado a biomaterial ósseo xenógeno acrescido de 10 % de colágeno no interior do alvéolo foram realizados como controle negativo e positivo, respectivamente.

### Objetivos

Utilizando parâmetros tomográficos, histológicos e clínicos, o presente estudo comparou diferentes protocolos para selamento do alvéolo na preservação da dimensão do rebordo alveolar, incluindo grupos sem tratamento, com preenchimento alveolar por biomaterial xenógeno e selamento com matriz de colágeno, com preenchimento alveolar por biomaterial xenógeno e selamento com membrana de colágeno e com preenchimento alveolar por biomaterial xenógeno e selamento com enxerto de tecido mole coletado do palato. O desfecho primário foi a mudança dimensional ocorrida 4 a 6 meses após a remoção do dente para o parâmetro tomográfico altura da parede óssea vestibular, sendo os demais parâmetros tomográficos (altura da parede óssea palatina, área transversal da crista alveolar e espessura da crista óssea) desfechos secundários. Outros objetivos avaliados foram a análise intragrupo dos parâmetros tomográficos antes da extração dentária e 4 a 6 meses após a extração, e as características histológicas dos tecidos moles e duros.

### Metodologia

Pacientes com dente unitário indicado para extração na região não molar da maxila foram selecionados para este ensaio clínico controlado e randomizado. Uma tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) foi realizada antes da extração dentária minimamente traumática. Os pacientes foram divididos em quatro grupos para a preservação do rebordo alveolar: cicatrização espontânea (grupo controle), osso mineral bovino desmineralizado com 10% de colágeno (DBBM-C) e selamento alveolar com matriz de colágeno (grupo matriz de colágeno), DBBM-C e selamento alveolar com membrana de colágeno exposta à cavidade oral (grupo membrana de colágeno) e DBBM-C e enxerto autógeno (grupo enxerto autógeno). Uma segunda TCFC foi realizada 4 a 6 meses após a extração para planejamento do implante dentário e biópsias trefinadas com amostras de tecidos moles e duros foram coletadas. O desfecho primário foi a mudança dimensional ocorrida 4 a 6 meses após a remoção do dente para o parâmetro tomográfico altura da parede óssea vestibular, sendo os demais parâmetros tomográficos (altura da parede óssea palatina, área transversal da crista alveolar e espessura da crista óssea) desfechos secundários. Outros desfechos avaliados foram a análise intragrupo dos parâmetros tomográficos em dois momentos, antes da extração dentária e 4 a 6 meses após a extração, e as características histológicas dos tecidos moles e duros coletados por meio de trefinas imediatamente antes da inserção dos implantes dentários.

## **Resultados e Discussão**

Na análise tomográfica comparando a mudança dimensional ocorrida entre os grupos no período antes da extração dentária e 4 a 6 meses após a exodontia, não foi detectada diferença entre os grupos analisados para os parâmetros altura da parede óssea vestibular, altura da parede óssea palatina, área de secção transversal do rebordo alveolar e espessura do rebordo ósseo ( $p > 0,05$ ). Nas análises tomográficas intragrupo, comparando os períodos de avaliação antes da exodontia e 4 a 6 meses após a exodontia, observamos que houve perda significativa para as variáveis altura da parede óssea vestibular e área da secção transversal do rebordo alveolar para o grupo controle ( $p = 0,031$ ). Estes dados confirmam os achados de outros estudos, nos quais a perda óssea se mostrou reduzida nos sítios que passaram por procedimento de preservação dimensional do alvéolo e que grupos sem tratamento apresentaram maior redução volumétrica ao longo do tempo. A ausência de diferença entre os grupos com preservação da dimensão alveolar (matriz de colágeno, membrana de colágeno e enxerto autógeno) indica que essas estratégias de selamento do alvéolo são alternativas viáveis para aplicação clínica, sem repercussões significativas na escolha de uma modalidade de tratamento sobre outra. Com relação aos achados histológicos, o aspecto dominante foi de um tecido mole saudável, com formação de epitélio e tecido conjuntivo compatível com a normalidade e semelhante nos grupos com selamento por material de origem colágena e grupos sem selamento ou com selamento por tecido autógeno. O tecido ósseo encontrado foi majoritariamente imaturo, com grande quantidade de neoformação tecidual e muitas partículas presentes nos grupos onde o alvéolo foi preenchido com biomaterial.

## **Considerações Finais**

Dentro das limitações deste estudo, o selamento do alvéolo com matriz de colágeno, membrana de colágeno exposta à cavidade oral ou enxerto de tecido mole autógeno do palato são abordagens adequadas para preservação do rebordo alveolar, não apresentando diferenças em termos de preservação volumétrica num período de 4 a 6 meses após a remoção do dente. A cicatrização espontânea dos alvéolos de extração teve uma perda dimensional ao longo do tempo para os parâmetros altura da parede óssea vestibular e área da secção transversal do rebordo alveolar. As análises histológicas não mostraram diferenças entre os grupos avaliados, não evidenciando uma influência significativa do material de selamento na formação tecidual. Mais estudos com amostras maiores são necessários para confirmar essas observações.

**Palavras-chave:** Preservação do rebordo alveolar. Alvéolo dental. Extração dentária. Selamento do alvéolo. Ensaio clínico randomizado.

## ABSTRACT

This study compared different approaches for socket sealing in alveolar ridge preservation, assessing the dimensional change and histological characteristics of soft and hard tissues in a 4 to 6 months period. Twenty-two patients with extraction indication of a single tooth in maxillary non-molar region were eligible for this study. After cone beam computed tomography (CBCT), minimally traumatic tooth extraction, and alveolar filling with demineralized bovine bone mineral with collagen (except for control group; n = 6), patients were divided into groups for socket sealing: collagen matrix (n = 5), collagen membrane (n = 5), and autogenous graft (n = 6). A second CBCT was taken 4 to 6 months after extraction for implant placement, and a trephine biopsy of soft and hard tissues was collected. Tomographic dimensional changes were compared between groups. Intra-group tomographic evaluation and histological analysis were also performed. Differences between socket sealing groups were not detected for dimensional changes analysis ( $p > .05$ ). Height of the buccal bone and cross-sectional area of the alveolar ridge were significantly lower 4 to 6 months after extraction for the control group in an intra-group evaluation ( $p = .031$ ). Histological analysis revealed that the socket sealing approach had no impact on hard and soft tissues formation. These data suggest that socket sealing with collagen matrix, collagen membrane exposed to the oral cavity, or autogenous punch graft had no difference in terms of volumetric maintenance and tissue formation in a period of 4 to 6 months.

**Keywords:** Alveolar ridge preservation. Alveolar socket. Tooth extraction. Socket sealing. Randomized clinical trial.

## LISTA DE FIGURAS

Figure 1 – Surgical protocol of the different socket sealing groups.....	56
Figure 2 – Tomographic analysis.. .....	57
Figure 3 – Flowchart of participants included in the research .....	58
Figure 4 – Dot plots showing the tomographic parameters in an intra-group analysis at baseline and 4 to 6 months. ....	59
Figure 5 – Histological analysis. ....	60

## LISTA DE TABELAS

Table 1 – Demographic data of participants.....	52
Table 2 - Tomographic data of mean $\pm$ standard deviation (SD), median, maximum and minimum values. p-value based on the dimensional change analysis (difference between baseline and 4 to 6 months evaluations).....	53

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
1.1	JUSTIFICATIVA .....	21
1.1.1	<b>Problema.....</b>	<b>22</b>
1.1.2	<b>Relevância.....</b>	<b>23</b>
1.2	OBJETIVOS .....	24
1.2.1	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>24</b>
1.2.2	<b>Objetivos Específicos .....</b>	<b>24</b>
<b>2</b>	<b>DESENVOLVIMENTO - ARTICLE (ENGLISH VERSION) .....</b>	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>63</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>64</b>
	<b>ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética.....</b>	<b>70</b>
	<b>ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>	<b>72</b>
	<b>ANEXO C – Produção Científica.....</b>	<b>74</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O sucesso do tratamento com implantes dentários possui critérios bem estabelecidos pela comunidade científica (ALBREKTSSON et al., 1986). Porém, o desenvolvimento da Implantodontia nas últimas décadas trouxe novos desafios e, dentre eles, questões estéticas até aquele momento negligenciadas. A harmonia e a saúde dos tecidos peri-implantares são tão importantes quanto a anatomia da coroa dental sobre o implante e, portanto, o estudo de terapias que minimizem as alterações teciduais após a perda dentária é de fundamental importância para um resultado favorável na terapia com implantes dentários. Contudo, o processo de remodelamento dos tecidos que ocorre após a remoção do dente leva a perdas no volume tecidual e, conseqüentemente, a resultados estéticos pouco previsíveis (AMLER; JOHNSON; SALMAN, 1960; ARAÚJO; LINDHE, 2005; CARDAROPOLI; ARAÚJO; LINDHE, 2003; SCHROPP et al., 2003). Esta redução volumétrica é ainda mais pronunciada em pacientes com espessura de parede óssea vestibular inferior a 1 mm, gerando nestes casos uma perda vertical no osso vestibular de aproximadamente 7,5 mm no primeiro ano após a exodontia (CHAPPUIS et al., 2013).

Uma vez que a instalação imediata de implantes dentários pós-extração como única forma de preenchimento dos alvéolos frescos não demonstrou a capacidade de prevenir a perda tecidual (ARAÚJO et al., 2005; BOTTICELLI; BERGLUNDH; LINDHE, 2004; CANEVA et al., 2012), a aplicação de materiais de enxertia, sejam autógenos, alógenos, xenógenos ou aloplásticos, destaca-se como principal forma de minimizar essas alterações dimensionais do rebordo alveolar após a exodontia. Apesar do osso autógeno ser considerado padrão de referência como material de enxertia, este obteve pior desempenho na manutenção do volume alveolar após a exodontia quando comparado a biomateriais de origem xenógena (ARAÚJO; LINDHE, 2011; CARDAROPOLI; CARDAROPOLI, 2008). Sendo assim, materiais osteocondutores e de reabsorção lenta ganharam a preferência e têm demonstrado melhores resultados na preservação do volume do rebordo alveolar quando analisados ao longo do tempo (ARAÚJO; LINDER; LINDHE, 2011; BOTILDE et al., 2020; CARDAROPOLI et al., 2012). Apesar do enxerto ósseo bovino adicionado de 10% de fibras colágenas não ter apresentado superioridade na preservação do volume do rebordo alveolar pós-extração em comparação ao uso do enxerto ósseo bovino puro (LLANOS et al., 2019; NART et al., 2017), o emprego do

biomaterial com adição de colágeno têm sido preferido devido à sua facilidade de manipulação clínica.

Tão importante quanto o preenchimento da porção interna do alvéolo é o seu selamento. Diversas estratégias têm sido apresentadas para o fechamento do alvéolo enxertado, como a rotação de retalhos palatinos (NEMCOVSKY; ARTZI; MOSES, 2000), enxertos autógenos de tecido mole (BOTILDE et al., 2020; LANDSBERG, 2008; LANDSBERG; BICHACHO, 1994; TAL, 1999), posicionamento de coroas provisórias (SCLAR, 1999), uso de membranas colágenas (CARDAROPOLI et al., 2012; IASELLA et al., 2003; KIM et al., 2017), e utilização de matrizes colágenas ou dérmicas (FOTEK; NEIVA; WANG, 2009; JUNG et al., 2013; MAIORANA et al., 2017; ROMAN et al., 2015). Contudo, não há consenso quanto ao melhor material ou técnica a ser empregada (ATIEH et al., 2015; HÄMMERLE et al., 2012). Por isso, este ensaio clínico randomizado buscou comparar os resultados tomográficos, histológicos e clínicos do selamento de alvéolos pós extração (socket seal) com biomateriais à base de colágeno - matriz colágena suína e membrana de colágeno suíno - após 4 a 6 meses da cirurgia de exodontia e preenchimento alveolar com biomaterial ósseo xenógeno acrescido de 10 % de colágeno. Comparações com grupos sem tratamento ou com selamento por enxerto de tecido mole do palato associado a biomaterial ósseo xenógeno acrescido de 10 % de colágeno no interior do alvéolo foram realizados como controle negativo e positivo, respectivamente.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Buscar a excelência na manutenção e no aumento dos tecidos moles na região alveolar tornou-se um tema de grande relevância na Odontologia. Contudo, o processo de remodelamento tecidual que ocorre após a remoção do dente leva a perdas no volume original do rebordo alveolar e, conseqüentemente, a resultados reabilitadores pouco previsíveis (ARAÚJO et al., 2015; ARAÚJO; LINDHE, 2005; CARDAROPOLI; ARAÚJO; LINDHE, 2003; SCHROPP et al., 2003). Adicionalmente, a perda volumétrica pode dificultar ou impedir o tratamento restaurador implantossuportado na região da extração dental, exigindo manobras reconstrutivas teciduais prévias ou concomitantes à instalação dos implantes dentários (ATIEH et al., 2015). Sabe-se que a preservação volumétrica na região do alvéolo é um procedimento chave para que as dimensões dos tecidos moles e duros sejam mantidas na região da extração, caso a opção do implante imediato seja descartada (MARDAS et al., 2015; VIGNOLETTI et al., 2012). De acordo com esta filosofia, o selamento do alvéolo fresco (socket seal) é um procedimento que visa tanto a proteção do material enxertado no interior do alvéolo para manutenção dimensional do tecido ósseo, quanto a preservação da altura e qualidade do tecido mole na região (BOTILDE et al., 2020; LANDSBERG, 2008).

Uma das maneiras mais utilizadas para fechar a cavidade alveolar após a exodontia é o emprego de enxerto de tecido mole proveniente do palato (LANDSBERG, 2008; LANDSBERG; BICHACHO, 1994; TAL, 1999). Porém, o aumento da morbidade e desconforto pós-operatórios levam, em muitos casos, à não aceitação do procedimento por parte dos pacientes. Dois materiais comerciais são frequentemente empregados com a finalidade de substituir tal técnica de enxertia: a matriz de colágeno e a membrana de colágeno. Em geral, a arquitetura de fibras colágenas de ambos os materiais é semelhante (WILLERSHAUSEN et al., 2014). No entanto, a finalidade destes materiais é distinta: matrizes de colágeno devem ter o potencial de substituir ou estimular a regeneração de tecidos moles, enquanto membranas de colágeno devem agir como barreiras para a formação tecidual seletiva. A matriz de colágeno possui uma camada porosa mais espessa que a membrana de colágeno, favorecendo a disposição de coágulos sanguíneos nesses espaços e induzindo uma maior formação de tecido queratinizado (NEVINS et al., 2011; SANZ et al., 2009). Desta forma, a matriz de colágeno proveria resultados clínicos superiores às membranas de colágeno no selamento de alvéolos

frescos e, portanto, um maior incentivo à utilização de matrizes colágenas deveria ser dado para o selamento alveolar.

Até o momento, nenhuma pesquisa publicada buscou fazer a comparação do selamento alveolar com matrizes ou membranas de colágeno em pacientes no mesmo desenho experimental (ensaio clínico randomizado) do presente estudo. Uma revisão sistemática mostrou que as diferentes metodologias aplicadas por outros estudos neste tópico não permitiram uma conclusão sobre o real efeito dos diferentes materiais de selamento alveolar (ATIEH et al., 2015). Ensaios clínicos randomizados demonstraram que o uso de matriz de colágeno associado a enxertos de osso xenógeno no interior de alvéolos dentários teriam resultados melhores na preservação volumétrica alveolar do que a cicatrização espontânea após a exodontia (BARONE et al., 2008; FESTA et al., 2013; FISCHER et al., 2018; JUNG et al., 2013). Membranas de colágenos também demonstraram um desempenho satisfatório no selamento do material xenógeno enxertado no interior do alvéolo, tanto em estudos pré-clínicos (KIM et al., 2017), como em ensaios clínicos (PERELMAN-KARMON et al., 2012) e revisões sistemáticas (TROIANO et al., 2018). Porém, em todas estas publicações as membranas foram recobertas com retalho cirúrgico. Uma revisão sistemática recente mostrou que, apesar do preenchimento do alvéolo comprovadamente ter um efeito positivo na manutenção volumétrica do alvéolo, o uso de matrizes ou membranas de colágeno expostas ao meio bucal no intuito de oferecer selamento ao alvéolo enxertado ainda não possui evidências suficientes para determinar seus benefícios e que o tema carece de ensaios clínicos randomizados (AVILA-ORTIZ; CHAMBRONE; VIGNOLETTI, 2019). Portanto, o pioneirismo da presente Tese traz uma nova peça no entendimento dos efeitos de diferentes materiais no selamento de alvéolos dentários após preenchimento com biomaterial de origem xenógena e estende o conhecimento atual sobre o tema, justificando sua execução e importância.

### **1.1.1 Problema**

No contexto supracitado, surge a seguinte pergunta de pesquisa: "quais os benefícios do uso de matriz de colágeno ou membrana de colágeno, em comparação com a cicatrização espontânea ou a enxertia com tecido mole oriundo do palato, no selamento do alvéolo pós-extração preenchido com biomaterial xenógeno, considerando a manutenção volumétrica do

rebordo alveolar e formação de tecidos moles e duros?" Devido à maior espessura da camada porosa sob a porção de fibras colágenas densas, a matriz de colágeno apresentaria resultados tomográficos, histológicos e clínicos superiores às membranas de colágeno no selamento de alvéolos frescos. Contudo, a escassez de evidências na literatura não permite tal afirmação (AVILA-ORTIZ; CHAMBRONE; VIGNOLETTI, 2019). Estudos de alto rigor metodológico e que suportem condutas clínicas ainda são necessários para que o desempenho desses materiais seja compreendido no contexto da reabilitação do paciente candidato a implantes dentários.

### **1.1.2 Relevância**

Nenhum estudo ainda foi desenvolvido com as mesmas características deste projeto, o que enaltece o pioneirismo e importância científica desta pesquisa. Ainda, revisões sistemáticas sobre o tema apontam a escassez de evidências para responder a dúvida clínica de qual o efeito das matrizes de colágeno e membranas de colágenos expostas ao meio bucal para a preservação dimensional do rebordo alveolar (ATIEH et al., 2015; AVILA-ORTIZ; CHAMBRONE; VIGNOLETTI, 2019; MARDAS et al., 2015; VIGNOLETTI et al., 2012). Portanto, o benefício científico alcançado pela elucidação do efeito desses materiais para selamento de alvéolos dentais após a extração dentária irá dirimir dúvidas de clínicos e pesquisadores quanto a aplicação de materiais e técnicas de preservação volumétrica do rebordo alveolar. Além disso, como benefício desta pesquisa ao paciente participante, o restabelecimento da estética e das funções mastigatórias a custos mais acessíveis permitiu que implantes fossem instalados logo após a biópsia sem cobrança financeira. Ademais, os procedimentos envolveram biomateriais que substituem enxertos autógenos, o que possivelmente gerou uma menor morbidade nos procedimentos, trazendo benefício ao paciente pelo aumento no conforto pós-cirúrgico.

## 1.2 OBJETIVOS

As seções abaixo apresentam o objetivo geral e os objetivos específicos desta Tese.

### 1.2.1 Objetivo Geral

O objetivo principal desta pesquisa foi comparar as perdas dimensionais do rebordo alveolar ocorridas após 4 a 6 meses da exodontia entre os protocolos propostos neste estudo para preservação do rebordo alveolar: cicatrização espontânea, preenchimento do alvéolo com biomaterial xenógeno e selamento com matriz de colágeno, preenchimento do alvéolo com biomaterial xenógeno e selamento com membrana de colágeno ou preenchimento do alvéolo com biomaterial xenógeno e selamento com enxerto de tecido mole do palato. Para isso, foram utilizados os parâmetros altura da parede óssea vestibular, altura da parede óssea palatina, área da secção transversal do rebordo alveolar e espessura do rebordo ósseo, mensurados por meio de tomografia computadorizada de feixe cônico.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

a) comparar dentro do mesmo grupo de tratamento, por meio de tomografia computadorizada de feixe cônico, os parâmetros altura da parede óssea vestibular, altura da parede óssea palatina, área da secção transversal do rebordo alveolar e espessura do rebordo ósseo, antes da exodontia e após 4 a 6 meses da exodontia e tratamento para preservação dimensional do alvéolo;

b) caracterizar histologicamente (análise qualitativa e semi-quantitativa) o tecido mole e ósseo presente na região submetida às diferentes terapias propostas neste estudo para preservação da dimensão do rebordo alveolar, por meio da verificação da integridade das camadas epiteliais, presença de ceratinização do epitélio, volume de fibras colágenas no tecido conjuntivo, processo inflamatório, vascularização tecidual, presença de osso neoformado, matriz óssea não mineralizada, partículas de enxerto ósseo e outros possíveis achados;

c) por meio do acompanhamento longitudinal dos pacientes, avaliar a estabilidade tecidual e a manutenção da saúde após o tratamento reabilitador, utilizando os parâmetros

profundidade de sondagem e sangramento a sondagem, bem como estabilidade da crista óssea no exame radiográfico periapical.

## 2 DESENVOLVIMENTO - ARTICLE (ENGLISH VERSION)

Artigo formatado seguindo as normas para publicação do *Clinical Oral Implants Research*.

### **Tomographic and histological analysis of different socket sealing approaches for alveolar ridge preservation: a randomized controlled pilot clinical trial**

**Running title:** Socket sealing for alveolar ridge preservation

Gabriel Leonardo Magrin<sup>1,2</sup>, Leticia Daros Scarduelli<sup>3</sup>, Elena Riet Correa Rivero<sup>4</sup>, Ricardo de Souza Magini<sup>5</sup>, Reinhard Gruber<sup>2</sup>, Cesar Augusto Magalhães Benfatti<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Dentistry, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil

<sup>2</sup> Department of Oral Biology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>3</sup> Dental School, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil

<sup>4</sup> Department of Pathology, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil

<sup>5</sup> Department of Dentistry, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil

**Acknowledgements:** The authors are sincerely thankful to Geistlich Pharma AG and S.I.N. Implant System for the support provided to this study. Biomaterials were donations of Geistlich Pharma AG. Implants and implant abutments were donations of S.I.N. Implant System. We also thank the Laboratório Multiusuário de Estudos em Biologia at the Universidade Federal de Santa Catarina (LAMEB/UFSC) for providing its structure to histological slides scanning. The authors acknowledge Dr Mônica Misawa for her contributions on the revision process of the manuscript. Gabriel Leonardo Magrin holds a scholarship from the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Ministry of Education, Brazil - Finance Code 001).

**Author contributions:** G.L.M, E.R.C.R., R.S.M., and C.A.M.B. contributed to the conception and design of the study. G.L.M and L.D.S. were involved in data collection. G.L.M., L.D.S., E.R.C.R., and C.A.M.B. analysed the data. G.L.M., E.R.C.R., R.S.M., R.G. and C.A.M.B. performed data interpretation and drafting the manuscript. All authors revised the manuscript and approved the final version.

## **Abstract**

*Objective:* This study compared different approaches for socket sealing in alveolar ridge preservation, assessing the dimensional change and histological characteristics of soft and hard tissues in a 4 to 6 months period.

*Material and Methods:* Twenty-two patients with extraction indication of a single tooth in maxillary non-molar region were eligible for this study. After cone beam computed tomography (CBCT), minimally traumatic tooth extraction, and alveolar filling with demineralized bovine bone mineral with collagen (except for control group; n = 6), patients were divided into groups for socket sealing: collagen matrix (n = 5), collagen membrane (n = 5), and autogenous graft (n = 6). A second CBCT was taken 4 to 6 months after extraction for implant placement, and a trephine biopsy of soft and hard tissues was collected. Tomographic dimensional changes were compared between groups. Intra-group tomographic evaluation and histological analysis were also performed.

*Results:* Differences between socket sealing groups were not detected for dimensional changes analysis ( $p > .05$ ). Height of the buccal bone and cross-sectional area of the alveolar ridge were significantly lower 4 to 6 months after extraction for the control group in an intra-group evaluation ( $p = .031$ ). Histological analysis revealed that the socket sealing approach had no impact on hard and soft tissues formation.

*Conclusion:* Our data suggest that socket sealing with collagen matrix, collagen membrane exposed to the oral cavity, or autogenous punch graft had no difference in terms of volumetric maintenance and tissue formation in a period of 4 to 6 months.

**Keywords:** Alveolar process, tooth socket, tooth extraction, alveolar ridge preservation, socket sealing, randomized clinical trial.

**Word count:** 5612

## Introduction

The remodelling process that takes place on the alveolar ridge after tooth removal can lead to volumetric changes and negative aesthetic consequences to patients (Araújo & Lindhe, 2005; Cardaropoli, Araújo, & Lindhe, 2003; Schropp, Wenzel, Kostopoulos, & Karring, 2003). This volumetric reduction is more pronounced in individuals with a buccal bone wall thickness of less than 1 mm, producing in these cases a vertical buccal bone loss of approximately 7.5 mm in the first year after extraction (Chappuis et al., 2013). Since the immediate implant placement alone failed to prevent alveolar bone loss, the application of grafting materials stands out as the main method to reduce post-extraction alterations on alveolar ridge architecture (Araújo, Sukekava, Wennström, & Lindhe, 2005; Botticelli, Berglundh, & Lindhe, 2004; Caneva et al., 2012). In this context, autogenous bone showed poor performance to maintain the bone volume of alveolar sockets as compared to xenografts (Araújo & Lindhe, 2011; Cardaropoli & Cardaropoli, 2008), and osteoconductive materials with low resorption rate have demonstrated satisfactory results in prospective studies (Araújo, Linder, & Lindhe, 2011; Botilde et al., 2020; Cardaropoli, Tamagnone, Roffredo, Gaveglio, & Cardaropoli, 2012). Despite demineralized bovine bone mineral mixed with 10% collagen (DBBM-C) did not present superiority for bone volume maintenance in post-extraction alveolar ridge as compared to pure demineralized bovine bone graft (Llanos et al., 2019; Nart et al., 2017), the employment of the collagen-added biomaterial has been preferred due to its easy clinical handling.

As important as filling the fresh alveolar socket is its sealing. The socket sealing aims to protect the bone substitute and, ideally, maintain the thickness and quality of soft tissues. Several strategies have been proposed to seal the grafted socket, such as rotation of palatal flaps (Nemcovsky, Artzi, & Moses, 2000), free autogenous soft tissue grafts (Botilde et al., 2020; Landsberg & Bichacho, 1994), provisional crowns (Sclar, 1999), collagen membranes (Cardaropoli et al., 2012; Iasella et al., 2003; Kim et al., 2017), and collagen or dermal matrices (Fotek, Neiva, & Wang, 2009; Jung et al., 2013; Maiorana et al., 2017; Roman et al., 2015). Nevertheless, there is no consensus concerning the application of materials or techniques (Atieh et al., 2015). Classically, soft tissue grafts from the palate are used; however, the morbidity and post-operative discomfort lead many patients to refuse these procedures (Landsberg, 2008; Tal, 1999). Matrices and membranes based on collagen are frequently employed to replace soft tissue techniques to seal the alveolar socket. In general, the architecture of collagen fibers in

both materials are similar (Willershausen et al., 2014). However, the purpose of these materials is different: collagen matrices must have the potential to replace or stimulate soft tissue regeneration, while collagen membranes must act as barriers to selective tissue formation. Moreover, collagen matrices usually have a thicker porous layer that favors blood clot retention, which may lead to keratinized tissue formation (Nevins, Nevins, Kim, Schupbach, & Kim, 2011; Sanz, Lorenzo, Aranda, Martin, & Orsini, 2009). Current evidence on the topic does not allow a confirmation of this theory though.

Systematic reviews showed that methodological diversity of included studies did not support a statement on the effect of socket sealing materials (Atieh et al., 2015; Mardas, Trullenque-Eriksson, MacBeth, Petrie, & Donos, 2015). Randomized clinical trials have demonstrated that socket sealing with collagen matrix and xenogenous bone fillers inside the socket would provide adequate results in terms of volumetric alveolar preservation after tooth extraction (Barone et al., 2008; Festa, Addabbo, Laino, Femiano, & Rullo, 2013; Fischer, Mühlemann, Jung, Friedmann, & Fickl, 2018; Jung et al., 2013). Collagen membranes have also shown satisfactory performance to seal xenogenous bone grafts into alveolar sockets in preclinical studies (Kim et al., 2017), clinical trials (Perelman-Karmon, Kozlovsky, Liloy, & Artzi, 2012), and systematic reviews (Troiano et al., 2018). However, membranes were covered with surgical flaps in most publications. A recent systematic review showed that the use of collagen matrices or membranes exposed to the oral cavity to seal the grafted socket still does not have sufficient evidence to determine their benefits (Avila-Ortiz, Chambrone, & Vignoletti, 2019). Thus, the aim of this study was to compare the volumetric maintenance and quality of tissue formation in different socket sealing approaches associated with alveolar ridge preservation procedures in maxillary aesthetic zone. The primary endpoint was the dimensional change occurred 4 to 6 months after tooth removal for the tomographic parameter height of the buccal bone wall, being the other tomographic parameters (height of the palatal bone wall, cross-sectional area of the alveolar ridge, and thickness of the bone ridge) secondary endpoints. Other outcomes assessed were the intragroup analysis of tomographic parameters in two time points, before tooth extraction and 4 to 6 months after extraction, and the histological characteristics of soft and hard tissues collected by trephines immediately prior to dental implants insertion.

## Materials and methods

### *Study design and ethical aspects*

This randomized controlled pilot clinical trial was approved on September 2015 by the Research Ethical Committee - Federal University of Santa Catarina (CEPSH – UFSC; Protocol n° 1.065.417), Florianopolis - SC, Brazil. During the recruitment phase of the research, all participants were invited to sign and give their free consent to participate of the study. This investigation was reported according to the CONSORT statement (Schulz, Altman, & Moher, 2010).

### *Participants and sample calculation*

Individuals with extraction indication of a single incisor, canine or premolar in the maxilla with interest for implant-supported rehabilitation were eligible for this study. Patient recruitment was carried out between September 2015 and March 2018, and clinical follow-ups were performed up to February 2020, at the Center for Education and Research on Dental Implants (CEPID), Department of Dentistry of UFSC, Florianopolis - SC, Brazil. Based on the analysis of means and standard deviations of tomographic measurements from previous studies (Araújo, da Silva, de Mendonça, & Lindhe, 2015; Jung et al., 2013), the sample size calculation estimated four groups of 10 patients/teeth for statistical relevance ( $n = 40$ ). However, a subsequent power analysis revealed that approximately 240 patients would be necessary for  $\beta = 81\%$ , considering a difference of 0.5 mm between four groups with a standard deviation of 1 mm. Nevertheless, the execution of a study with such sample is far beyond the feasibility of this research. Therefore, a pilot clinical trial was proposed, and the number of 10 patients per group was established as a goal. This number is in line with other clinical studies that evaluated alveolar ridge preservation (Araújo et al., 2015; Fickl et al., 2017; Fischer et al., 2018; Jung et al., 2013).

### *Patient selection*

After an initial screening involving anamnesis and physical examination, patients were selected according to the following inclusion criteria:

- 18 years-old or above;
- at least 20 teeth in mouth;
- satisfactory oral hygiene (plaque index  $\leq 25\%$ );
- tooth with extraction indication in maxillary aesthetic zone (non-molar region);

- both adjacent teeth for interproximal bone crest maintenance;
- integrity of the alveolar bone around the tooth (no bone loss in any socket wall) assessed by cone beam computed tomography (CBCT) and confirmed by post-extraction clinical examination.

This study excluded smokers and patients with self-reported systemic conditions such as diabetes and pregnancy. Information from participants who failed to follow the research protocol were excluded to avoid incomplete data.

#### *Randomization*

A randomization list (block randomization) was obtained through an open access online platform ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)) prior to patient recruitment. Participants were consecutively associated to a number in the list, following the random sequence. A researcher (C.A.M.B.) not involved in recruitment or clinical attendance was responsible for keeping the randomization list on a password-protected computer. Other researchers did not have access to the random sequence, which remained confidential until the surgical procedure, when the participants were assigned to one of the groups, after tooth extraction and shortly before alveolar ridge preservation.

#### *Surgical protocol*

After local anesthesia with 2% mepivacaine with epinephrine 1:100,000, flapless extractions were performed as gentle as possible with periotome and a vertical root extractor. Extraction sockets were checked with a periodontal probe for maintenance of alveolar bone walls after tooth removal, and were filled with a demineralized bovine bone material with 10% porcine collagen (DBBM-C, Bio-Oss Collagen, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland), except for the control group that did not receive any biomaterial and passed through spontaneous healing. Each participant contributed with only one extraction site. Patients were divided into four groups according to the socket sealing approach:

- 1.Spontaneous healing (control) with no filling and no sealing materials;
- 2.Collagen matrix (Mucograft Seal, Geistlich Pharma AG);
- 3.Collagen membrane (Bio-Gide, Geistlich Pharma AG);
- 4.Autogenous graft (soft tissue punch graft from the palate).

After stabilization of the sealing materials with compressive or simple sutures (monofilament nylon suture 5.0), dental prostheses were adjusted to avoid biomaterial or soft tissue pressure. Only one professional with more than five years of clinical experience in Implant Dentistry (G.L.M.) performed all surgical procedures (Figure 1).

#### *Postoperative care*

Patients were instructed to perform extra-oral cold compresses in the operated areas during the first 24 hours after surgery, follow a soft and cold diet in the first 2 days, avoid physical efforts for a week and perform dental hygiene carefully in the surgical site until the sutures were removed. All patients received the same medication protocol (Amoxicillin 500 mg every 8 hours for 7 days, Ibuprofen 600 mg every 12 hours for 3 days, Chlorhexidine digluconate 0.12% every 12 hours for 7 days) but a patient allergic to penicillin who received Clindamycin 300 mg every 8 hours for 7 days. Surgical sites were evaluated in the postoperative period in two moments, at least: two weeks, for suture removal, and 4 months, for implant planning.

#### *Biopsy collection and implant placement*

Dental implants were placed after 4 to 6 months of tooth extraction and alveolar ridge preservation. Surgical planning was performed individually considering the tomographic measurements. During the implant surgery, after a punch circular incision, a 3 mm diameter trephine drill performed the initial perforation of the alveolar ridge in a flapless approach, collecting a hard and soft tissues biopsy for histological analysis. Biopsies were immediately immersed in 10% neutral buffered formalin solution. Implant bed was prepared according to the planned measures of each case, following the protocol described in the surgical manual of the implant system (Strong SW, S.I.N. Implant System, São Paulo – SP, Brazil). Healing abutments or cover screws were installed according to the implant mechanical stability measured with a torque wrench during the screwing of the implant. Insertion torque  $\geq 30$  N.cm were suitable for healing abutments. No sutures were needed. One professional (G.L.M.) performed all biopsies and implant surgeries.

#### *Tomographic analysis*

Patients had CBCT scans performed in a standardized scanner (Prexion 3D, Tokyo, Japan) at two times points: prior to tooth extraction (baseline) and 4 to 6 months after the extraction. Tomographic exams were used for dimensional analysis of hard tissues and surgical planning

of extractions and dental implants. To assist the positioning of coincident tomographic sections at different time points, an acrylic resin tomographic guide was made on a stone model of the patient upper dental arch. A cross-shaped preparation of approximately 8 mm long was carried out in the front part of the guide with a conical drill, and a barium sulfate radiopaque liquid (Glaze TDV, Pomerode - SC, Brazil) was applied in this area. CBCT scans were performed with the following settings: 90 kV, 4 mA, field of view = 5 x 6 cm, exposure time = 33.5 seconds, and voxel size = 0.099 mm.

Tomographic exams were exported to the AxioVision software (Zeiss, Jena, Germany), in which the area of interest was selected and the measurements were performed. The central sagittal section of the socket (in the mesio-distal aspect) was identified in each CBCT, and the tomographic guide was used to check the coincident points in the baseline and 4 to 6 months exams. The scaling wizard tool was employed to create a scale for each tomographic section, using the real size scale of the CBCT as a reference. An adaptation of the methods applied by Araújo et al., (2015) and Misawa, Lindhe, & Araújo, (2016) was employed for tomographic measurements. First, a line connecting the center of the tomographic guide and the apical central point (ACP) of the alveolar socket was made. Another line, perpendicular to the bisector plane that divides the socket in half, was traced at the apical extension of the alveolar socket, from the buccal point (BP) on the buccal bone plate to the palatal point (PP) on the palatal bone plate, crossing the ACP. Four tomographic measurements were obtained:

1. Height of the buccal bone, from the BP to the top of the buccal bone crest (BBC), measured in millimeters (mm) by a vertical line;
2. Height of the palatal bone, from the PP to the top of the palatal bone crest (PBC), measured in mm by a vertical line;
3. Cross-sectional area of the alveolar ridge, corresponding to the area below the apical extension of the alveolar socket. To obtain this measure, the contour of the alveolar process was outlined, starting from the BP, passing through BBC, PBC, PP, and returning to the origin. The area inside this perimeter was calculated by the software in mm<sup>2</sup>;
4. Thickness of the bone ridge, measured in mm by a buccal-palatal line at 1 mm from the top of the buccal bone crest.

The dimensional change was calculated by the difference between measurements obtained at baseline and 4 to 6 months, and was compared between groups. The tomographic parameters were also analyzed in an intragroup comparison, within the same treatment group at the two time points. Since the thickness of the buccal bone wall can influence bone remodeling process after tooth extraction (Chappuis et al., 2013; Chappuis, Araújo, & Buser, 2017), the thickness of the buccal bone wall was measured at 1 mm from the top of the buccal crest on the baseline CBCT scan. This measurement was used to classify the patients into thin phenotype (thickness of the buccal bone wall < 1 mm) or thick phenotype (thickness of the buccal bone wall  $\geq$  1 mm). More details in Figure 2.

### *Histological analysis*

Biopsies were fixed in formalin solution for 24 hours and decalcified in 20% EDTA (pH 7.3) with liquid change every other day. A pathologist (E.R.C.R.) checked the decalcification by the resistance to penetration test with a Gauge 30 needle. The decalcified samples were embedded in paraffin, sectioned (3  $\mu$ m thick), and stained with Hematoxylin and Eosin (H&E). Histological slides were identified by alphanumeric codes for blinding the examiners, and were scanned using the Axio Scan.Z1 system (Zeiss, Jena, Germany) in 20x magnification. Descriptive histological analysis of the soft tissue was performed considering the following criteria: integrity of the epithelial tissue, keratinization of the epithelium, organization of the connective tissue and presence of inflammatory infiltrate. Hard tissue considered the following criteria: characteristics of the newly formed bone (mature or immature), presence of biomaterial, and characteristics of the non-mineralized matrix. The following criteria were used for classification of tissue responses: (0) inflammation absent, 0–10 inflammatory cells/area; (1) mild inflammation, 11–25 cells; (2) moderate inflammation, 26–65 cells; and (3) severe inflammation, > 65 inflammatory cells/area (Bósio et al., 2014).

After training with an experient researcher (C.A.M.B.), two examiners (G.L.M. and L.D.S.) were calibrated (intra and inter-examiner) by Kappa test using 20% of the samples. Examiners obtained a K-score  $\geq$  0.7 (great agreement) in two assessments with 7 days of difference between each one. Examiners analyzed the histological slides independently, assigning values to the histological findings in each slide. Cells were counted visually in three different areas of the slides. The examiners compiled their results and divergences were solved by discussion until mutual agreement. Persistent divergences were discussed in a consensus meeting with a

third party (C.A.M.B.). After finishing the evaluations, the identification of the slides was disclosed for data analysis.

#### *Statistical analysis*

Kruskal-Wallis non-parametric test was applied to verify differences between socket sealing groups for dimensional change in each tomographic parameter (height of the buccal bone, height of the palatal bone, cross-sectional area of the alveolar ridge, and thickness of the bone ridge). Wilcoxon test was used for intragroup comparisons between evaluation times (baseline and 4 to 6 months). Analyzes were performed in the software GraphPad Prism v7 (GraphPad Software, La Jolla - CA, EUA) considering the significance level of 5% ( $p = .05$ ).

## Results

### *Demographic aspects*

Two hundred and thirty-three individuals were initially screened and, after anamnesis and clinical examination, fifty-five patients were selected for potential inclusion. Twenty-two patients were further enrolled in this study, and proceeded to tooth extraction and other procedures. Thirty-three patients were excluded for the following reasons: a) teeth could be treated and did not need to be extracted (n = 3); b) interproximal or palatal bone loss detected on CBCT scan (n = 7); bone loss in the buccal wall detected on CBCT scan (n = 6); d) patient could not attend to consultations (n = 4); e) patient decided for other procedures (e.g., immediate implantation) or refused to participate of the research (n = 8); f) neighboring teeth to the one indicated for extraction was a condemned tooth or an implant-supported rehabilitation (n = 6). Patients included in the study (n = 22) were randomly allocated to one of the four research groups (control = 6; collagen matrix = 5; collagen membrane = 5; autogenous graft = 6). More details in Figure 3.

All extractions followed the proposed protocol, without complications or damage to adjacent tissues. Complications in the post-extraction period were not observed, except for one patient (collagen matrix group) who lost the socket sealing material. However, a granulation tissue was already formed in the region, and the patient data was maintained in the research. Two individuals of the autogenous graft group reported pain associated with the donor site in the palate. No patient reported pain in the extraction site. From 14 participants who received provisional crowns attached to neighboring teeth, twelve (85.7% of the patients who received provisionals) showed crown loosening in the post-extraction period. This situation was always treated in emergency consultations by splinting with composite resin or cementation. After a healing period of approximately  $5.1 \pm 0.8$  months, patients were submitted to biopsy and dental implant placement. All surgeries were performed flapless, except for one patient (collagen membrane group), in which a flap was required for verification of the implant inside the bone bed. Cover screws were placed in 54.5% of the cases (n = 12) due to low insertion torque (< 30 N.cm). Four implants were lost (18.2% of the cases) before prosthetic loading, two patients in the control group and two patients in the autogenous graft group, and new implants were placed. Prosthetic rehabilitation was offered for all participants. More details can be seen in Table 1.

### *Tomographic data*

Twenty-one participants were included for tomographic analysis. Data from one patient (autogenous graft group) were not used because the participant did not follow the research protocol. Owing to the method applied, data of one patient (control group) were removed from the thickness of the bone ridge analysis because the palatal wall did not follow the loss in height of the buccal wall, which was much more expressive. This discrepancy made the distance become distorted, which generated a measurement not representative of the clinical reality of the bone ridge thickness change. Data analysis of dimensional change between groups for height of the buccal bone, height of the palatal bone, cross-sectional area of the alveolar ridge, and thickness of the bone ridge did not show statistically significant differences comparing the four groups of this study ( $p > .05$ ). However, intra-group comparisons between baseline and 4 to 6 months time points demonstrated a significant difference for height of the buccal bone and cross-sectional area of the alveolar ridge in the control group ( $p = .031$  for both parameters). Other comparisons were not significant (Figure 4). More details in Table 2. The thickness of the buccal bone wall showed that 66.7% of the patients ( $n = 14$ ) had a thin phenotype, while 33.3% ( $n = 7$ ) had a thick phenotype (control = 3 thin phenotype/ 3 thick phenotype; collagen matrix = 4 thin phenotype/ 1 thick phenotype; collagen membrane = 4 thin phenotype/ 1 thick phenotype; autogenous graft = 3 thin phenotype/ 2 thick phenotype).

### *Histologic evaluation*

Trephine biopsies were collected from all participants; however, in one case, bone tissue was lost during the surgical intervention and only soft tissue was analyzed (autogenous graft group). The mean decalcification time was  $19.3 \pm 12.9$  days. After intra-examiner ( $k = 0.79$ ) and inter-examiner ( $k = 0.72$ ) calibration, two researchers (G.L.M. and L.D.S.) performed the histological analysis. Three expert researchers (E.R.C.R., R.G. and C.A.M.B.) checked the data and contributed to the interpretation of results.

Epithelial tissue showed a similar aspect for all samples: four epithelial strata (basal, spinosum, granulosum, and corneum), keratinization in the corneum layer, adequate epithelial thickness, and abundant epithelial ridges. The connective tissue was considered dense and irregular, with collagen fibers arranged in different orientations. Most of the samples showed a mild and chronic inflammatory infiltrate, with moderate to intense presence of blood vessels. More blood vessels were found close to the epithelium or in the presence of an acute inflammatory infiltrate.

Four samples (collagen matrix = 3, autogenous graft = 1) showed an acute inflammatory process, characterized by the predominance of neutrophils, moderate to intense presence of blood vessels, presence of macrophages and multinucleated giant cells. Two cases (collagen membrane = 1, autogenous graft = 1) revealed biomaterial particles trapped into the connective tissue, which provoked tissue reactions such as fibrosis around the particle and inflammatory activity. Bone tissue was considered immature in most of the samples, characterized by newly formed bone with numerous osteocytes, and many residual particles of biomaterial in groups with alveolar socket filler. The non-mineralized matrix consisted of loose connective tissue, abundant in blood vessels and poorly organized collagen fibers, with predominance of fibroblasts, presence of adipose tissue, and few inflammatory cells. One sample (autogenous graft group) from a patient who had early implant loss revealed absence of lamellar bone, lots of residual biomaterial, little newly formed bone restricted to the region around the biomaterial, many fibers and cells in the non-mineralized matrix, and a lot of inflammatory infiltrate, mainly in the transition zone between connective tissue and bone (Figure 5).

## Discussion

The present study compared different protocols of alveolar ridge preservation varying the socket sealing approach, including spontaneous healing, collagen matrix, collagen membrane, and autogenous graft harvested from the palate. Our findings showed no difference between socket sealing protocols concerning the dimensional change over a 4 to 6 months period. The similarity between groups of alveolar ridge preservation (collagen matrix, collagen membrane, and autogenous graft) indicates that these socket sealing strategies are very much alike considering volumetric maintenance, without significant distinction between the treatment modalities. However, a difference with the control group was expected, since no treatment to maintain the alveolar volume was performed. One explanation for this outcome is the sample size that limited the statistical power. Another explanation relies on the fact that 50% of the patients in the control group had a thick bone phenotype, which exerts a substantial influence on dimensional tissue change after tooth extraction. Phenotypes considered as thick, with buccal bone wall  $\geq 1$  mm, are less prone to volumetric loss even in the absence of post-extraction treatment (Chappuis et al., 2013; Chappuis et al., 2017). Although it was not statistically significant in comparison with other groups, the height of the buccal bone wall of the control group had the highest mean of dimensional change, the highest standard deviation, and the highest maximum value in terms of loss, approximately 4 mm greater than other groups.

Tomographic analysis comparing the measurements before extraction and 4 to 6 months after extraction revealed a significant difference for the parameters height of the buccal bone and cross-sectional area of the alveolar ridge in sites that healed spontaneously but not in sites submitted to alveolar ridge preservation. These data confirm the findings of other studies, in which bone loss was reduced for alveolar sockets treated with bone fillers and sealed in comparison to groups without treatment (Araújo et al., 2015; Barone et al., 2008; Cardaropoli et al., 2012; Jung et al., 2013). It is expected that alveolar sockets healing spontaneously experience a collapse of the alveolar volume due to the reabsorption of the buccal bone wall (Araújo & Lindhe, 2005), an unavoidable process that is compensated by the application of slowly resorbing materials inside the socket. Differences were not found for height of the palatal bone and thickness of the bone ridge, and other factors may be involved in these results. While the palatal bone wall is less susceptible than the buccal wall to dimensional changes after tooth extraction (Araújo & Lindhe, 2005; Barone et al., 2008; Festa et al., 2013; Misawa et al., 2016),

the thickness of the bone ridge is in general more pronounced than the vertical bone loss in a 6-month period (Jung et al., 2013; Maiorana et al., 2017). More investigations are recommended to clarify this topic.

Histological findings of this research revealed that soft tissue formation was similar in groups with or without sealing. The structure of the collagen matrix did not influence tissue formation as compared to collagen membrane or autogenous graft, and all these alternatives had a similar clinical and histological result 4 to 6 months after alveolar ridge preservation. A preclinical study showed that the tissue formed in extraction sites sealed with collagen matrix exposed to the oral cavity was compatible with oral keratinized mucosa after a 12-week healing period (Vignoletti et al., 2015). On the other hand, the use of collagen membranes exposed to the oral cavity is controversial. Early membrane degradation with possible bone grafting loss and increased risk of treatment failure has been reported (Garcia et al., 2018). However, the present research demonstrated that the socket sealing with collagen membranes exposed to the oral cavity is viable and the soft tissue formed in the region is suitable for subsequent treatment with dental implants. Other studies have also evaluated the application of collagen membranes to seal the alveolar socket exposed towards the oral environment. A clinical study with 11 molar sockets filled with DBBM-C showed that socket sealing with one or two layers of collagen membrane exposed to the oral cavity was effective in preserving the bone volume of the alveolar ridge and allowed dental implant placement after 4 months of healing (Choi et al., 2017). A randomized clinical trial compared, also in molar sites, three different approaches: socket filling with DBBM-C and socket sealing with collagen membrane exposed to the oral cavity, socket filling with DBBM-C without sealing, and spontaneous healing of the alveolus (Lim, Shin, Cho, Koo, & Park, 2019). Results after 4 months demonstrated less horizontal bone resorption to the collagen membrane group compared with spontaneous healing, and less vertical bone loss compared with socket filling without membrane cover.

We speculate that the socket sealing material has the single function of remain in situ long enough for the formation of a granulation tissue underneath, which would cover the graft material inside the socket and give place to a keratinized mucosa after maturation. Despite this, the healing process of the oral mucosa is influenced by several factors, including the transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ), which demonstrated a capacity for tissue regeneration and replacement of periodontal cells. Early proliferation of gingival fibroblasts,

blood vessel formation, and extracellular matrix remodeling were related to TGF- $\beta$  activity in a preclinical model (Okuda et al., 2007), suggesting its positive impact in periodontal healing. In vitro studies showed that collagen membranes adsorb TGF- $\beta$  from the environment, proposing an intrinsic activity via TGF- $\beta$  for soft and hard tissue regeneration (Di Summa et al., 2020; Panahipour, Kargarpour, Luza, Lee, & Gruber, 2020). Considering the similarity between the matrix and the membrane used in the present study, we believe that collagen matrices could also adsorb TGF- $\beta$  locally, promoting tissue healing. Although the mechanisms of tissue regeneration are much more complex, the ability of collagen-based materials to adsorb TGF- $\beta$  cannot be ignored. Studies that demonstrate this ability in collagen matrices are necessary, as well as studies that validate those hypotheses into a clinical scenario.

No clear relation could be established between the socket sealing approaches and the underlying hard tissue formation. Bone tissue was mostly immature, which is in line with other studies that showed a predominance of woven bone after 4 to 6 months of healing in alveolar sockets with bone fillers (Cardaropoli & Cardaropoli, 2008; Maiorana et al., 2017; Sun, Lim, & Lee, 2019). This delayed bone formation in sites with slowly reabsorbing biomaterials may partially explain the low insertion torque of dental implants ( $< 30$  N.cm) in 55.5% of the patients ( $n = 12$ ). It also opens space for speculation concerning the reasons for early implant failures, since all implant losses of this study occurred in immature bone with a large amount of non-mineralized matrix. It is noteworthy that the bone tissue sample of a patient who lost an implant was dominated by fibrous connective tissue. Therefore, a healing period of 4 to 6 months after alveolar ridge preservation seems to be insufficient to guarantee primary stability in dental implant placement due to the low maturity of bone tissue. A human histological study showed that 7 to 9 months after alveolar ridge preservation is enough for lamellar bone formation (Barone et al., 2008). Nevertheless, a systematic review revealed that no significant histological difference between preserved sites and those submitted to spontaneous healing was detected, and thus 3 to 4 months would be sufficient for implant placement (De Risi, Clementini, Vittorini, Mannocci, & De Sanctis, 2015). Further research is needed to explain this puzzling issue.

Concerning the clinical relevance, this research is a milestone for the decision-making of clinicians regarding the socket sealing materials for alveolar ridge preservation. No other study assessed the tomographic and histological aspects of socket sealing comparing collagen matrices and membranes exposed to the oral cavity with autogenous soft tissue graft and

untreated controls. Overall, the findings of this investigation indicate that collagen matrix, collagen membrane, and autogenous graft have a similar capacity to assist the volumetric preservation of the alveolar ridge. However, xenogenous biomaterials do not increase postoperative morbidity since they do not require surgical access to a donor site. Clinicians should consider that biomaterials add costs to the treatment and the decision to replace autogenous grafting techniques must be taken in the particularity of each case, according to the patient needs. Taken together, the data of this research support and extend the existing knowledge about the use of socket sealing materials in alveolar ridge preservation procedures.

The present study has limitations that need to be acknowledged, and the reduced number of participants is probably the most significant. Despite the large volume of patients screened during the recruitment phase, strict eligibility criteria such as the need for intact alveolar walls in the preoperative period imposed restrictions that excluded many individuals, which substantially affected the number of patients enrolled in the research. Moreover, the sample calculation a priori failed when the number of 10 participants per group was estimated since a sample of approximately 240 patients was calculated later for this study. This quantity of individuals, however, is not feasible for a single-center clinical study. Therefore, it is recommended that upcoming studies consider using fewer experimental groups or a multicenter study. In addition, linear and area measurements were employed for volumetric analysis of the alveolar ridge because they have a more applicable interpretation in the clinic. However, these parameters are surrogate endpoints to estimate the success of the treatment and three-dimensional evaluations would provide more genuine information on dimensional changes of the alveolar ridge. Thus, the findings of this research must be interpreted with caution.

Radiation protection should be a concern for future research. In the present study, two CBCT scans were necessary for data acquisition. An alternative approach could involve intraoral scanning to obtain a digitized surface mesh (e.g., a stl file) of the alveolar ridge before and after tooth extraction, avoiding radiation exposure. Furthermore, tomographic exams in DICOM format can be overlapped on the scanning files, generating relevant data for assessing tissue changes at hard and soft tissues. The employment of two layers of materials to seal the socket seems to be a promising strategy for alveolar ridge preservation since other studies have used two layers of collagen membrane (Choi et al., 2017), collagen membrane combined with collagen matrix (Roman et al., 2015), and collagen membrane combined with autogenous

palatal flap (Perelman-Karmon et al., 2012). Future studies could verify the benefits of these approaches through randomized controlled clinical trials. Although this research brings important information for the decision-making of clinicians on different strategies to seal the alveolar socket, treatment outcomes should be centered on clinical endpoints such as long-term survival of implants. Thus, it is recommended for further investigations the prospective monitoring of patients rehabilitated with dental implants after alveolar ridge preservation in different socket sealing approaches.

## **Conclusion**

Within the limitations of this study, the socket sealing with collagen matrix, collagen membrane exposed to the oral cavity, or autogenous soft tissue graft from the palate are suitable approaches for alveolar ridge preservation, showing no differences in terms of volumetric maintenance and tissue formation in a period of 4 to 6 months after tooth removal. Spontaneous healing of extraction sockets had dimensional loss over time for the parameters height of the buccal bone and cross-sectional area of the alveolar ridge. More studies with larger samples are necessary to confirm these observations.

## References

- Araújo, M. G., da Silva, J. C. C., de Mendonça, A. F., & Lindhe, J. (2015). Ridge alterations following grafting of fresh extraction sockets in man. A randomized clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 26(4), 407–412. <https://doi.org/10.1111/clar.12366>
- Araújo, M. G., Linder, E., & Lindhe, J. (2011). Bio-Oss collagen in the buccal gap at immediate implants: a 6-month study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*, 22(1), 1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01920.x>
- Araújo, M. G., & Lindhe, J. (2005). Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(2), 212–218. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00642.x>
- Araújo, M. G., & Lindhe, J. (2011). Socket grafting with the use of autologous bone: an experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*, 22(1), 9–13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01937.x>
- Araújo, M. G., Sukekava, F., Wennström, J. L., & Lindhe, J. (2005). Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(6), 645–652. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00726.x>
- Atieh, M. A., Alsabeeha, N. H., Payne, A. G., Duncan, W., Faggion, C. M., & Esposito, M. (2015). Interventions for replacing missing teeth: alveolar ridge preservation techniques for dental implant site development. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), CD010176. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010176.pub2>
- Avila-Ortiz, G., Chambrone, L., & Vignoletti, F. (2019). Effect of alveolar ridge preservation interventions following tooth extraction: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 46 Suppl 2(S21), 195–223. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13057>
- Barone, A., Aldini, N. N., Fini, M., Giardino, R., Calvo Guirado, J. L., & Covani, U. (2008). Xenograft Versus Extraction Alone for Ridge Preservation After Tooth Removal: A Clinical and Histomorphometric Study. *Journal of Periodontology*, 79(8), 1370–1377. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070628>

Bósio, C. C., Felipe, G. S., Bortoluzzi, E. A., Felipe, M. C. S., Felipe, W. T., & Rivero, E. R. C. (2014). Subcutaneous connective tissue reactions to iRoot SP, mineral trioxide aggregate (MTA) Fillapex, DiaRoot BioAggregate and MTA. *International Endodontic Journal*, 47(7), 667–674. <https://doi.org/10.1111/iej.12203>

Botilde, G., Colin, P.-E., González-Martín, O., Lecloux, G., Rompen, E., & Lambert, F. (2020). Hard and soft tissue analysis of alveolar ridge preservation in esthetic zone using deproteinized bovine bone mineral and a saddle connective tissue graft: A long-term prospective case series. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 22(3), 387–396. <https://doi.org/10.1111/cid.12899>

Botticelli, D., Berglundh, T., & Lindhe, J. (2004). Hard-tissue alterations following immediate implant placement in extraction sites. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(10), 820–828. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2004.00565.x>

Caneva, M., Botticelli, D., Morelli, F., Cesaretti, G., Beolchini, M., & Lang, N. P. (2012). Alveolar process preservation at implants installed immediately into extraction sockets using deproteinized bovine bone mineral - an experimental study in dogs. *Clinical Oral Implants Research*, 23(7), 789–796. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02332.x>

Cardaropoli, D., & Cardaropoli, G. (2008). Preservation of the postextraction alveolar ridge: a clinical and histologic study. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 28(5), 469–477. <https://doi.org/10.11607/prd.00.0820>

Cardaropoli, D., Tamagnone, L., Roffredo, A., Gaveglio, L., & Cardaropoli, G. (2012). Socket preservation using bovine bone mineral and collagen membrane: a randomized controlled clinical trial with histologic analysis. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 32(4), 421–430. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577648>

Cardaropoli, G., Araújo, M., & Lindhe, J. (2003). Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(9), 809–818. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2003.00366.x>

Chappuis, V, Engel, O., Reyes, M., Shahim, K., Nolte, L.-P., & Buser, D. (2013). Ridge alterations post-extraction in the esthetic zone: a 3D analysis with CBCT. *Journal of Dental Research*, 92(12 Suppl), 195S-201S. <https://doi.org/10.1177/0022034513506713>

Chappuis, Vivianne, Araújo, M. G., & Buser, D. (2017). Clinical relevance of dimensional bone and soft tissue alterations post-extraction in esthetic sites. *Periodontology 2000*, 73(1), 73–83. <https://doi.org/10.1111/prd.12167>

Choi, H.-K., Cho, H.-Y., Lee, S.-J., Cho, I.-W., Shin, H.-S., Koo, K.-T., ... Park, J.-C. (2017). Alveolar ridge preservation with an open-healing approach using single-layer or double-layer coverage with collagen membranes. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 47(6), 372. <https://doi.org/10.5051/jpis.2017.47.6.372>

De Risi, V., Clementini, M., Vittorini, G., Mannocci, A., & De Sanctis, M. (2015). Alveolar ridge preservation techniques: a systematic review and meta-analysis of histological and histomorphometrical data. *Clinical Oral Implants Research*, 26(1), 50–68. <https://doi.org/10.1111/clr.12288>

Di Summa, F., Kargarpour, Z., Nasirzade, J., Stähli, A., Mitulović, G., Panić-Janković, T., ... Strauss, F.-J. (2020). TGFβ activity released from platelet-rich fibrin adsorbs to titanium surface and collagen membranes. *Scientific Reports*, 10(1), 10203. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67167-3>

Festa, V. M., Addabbo, F., Laino, L., Femiano, F., & Rullo, R. (2013). Porcine-derived xenograft combined with a soft cortical membrane versus extraction alone for implant site development: a clinical study in humans. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 15(5), 707–713. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2011.00398.x>

Fickl, S., Fischer, K., Petersen, N., Happe, A., Schlee, M., Schlagenhaut, U., & Kerschull, M. (2017). Dimensional Evaluation of Different Ridge Preservation Techniques: A Randomized Clinical Study. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 37(3), 403–410. <https://doi.org/10.11607/prd.2629>

Fischer, K. R., Mühlemann, S., Jung, R. E., Friedmann, A., & Fickl, S. (2018). Dimensional Evaluation of Different Ridge Preservation Techniques with a Bovine Xenograft: A Randomized Controlled Clinical Trial. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 38(4), 549–556. <https://doi.org/10.11607/prd.3636>

- Fotek, P. D., Neiva, R. F., & Wang, H.-L. (2009). Comparison of Dermal Matrix and Polytetrafluoroethylene Membrane for Socket Bone Augmentation: A Clinical and Histologic Study. *Journal of Periodontology*, 80(5), 776–785. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080514>
- Garcia, J., Dodge, A., Luepke, P., Wang, H.-L., Kapila, Y., & Lin, G.-H. (2018). Effect of membrane exposure on guided bone regeneration: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 29(3), 328–338. <https://doi.org/10.1111/clr.13121>
- Iasella, J. M., Greenwell, H., Miller, R. L., Hill, M., Drisko, C., Bohra, A. A., & Scheetz, J. P. (2003). Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans. *Journal of Periodontology*, 74(7), 990–999. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.7.990>
- Jung, R. E., Philipp, A., Annen, B. M., Signorelli, L., Thoma, D. S., Hämmerle, C. H. F., ... Schmidlin, P. (2013). Radiographic evaluation of different techniques for ridge preservation after tooth extraction: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(1), 90–98. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12027>
- Kim, J. J., Schwarz, F., Song, H. Y., Choi, Y. M., Kang, K. R., & Koo, K. T. (2017). Ridge preservation of extraction sockets with chronic pathology using Bio-Oss® Collagen with or without collagen membrane: an experimental study in dogs. *Clinical Oral Implants Research*, 28(6), 727–733. <https://doi.org/10.1111/clr.12870>
- Landsberg, C J, & Bichacho, N. (1994). A modified surgical/prosthetic approach for optimal single implant supported crown. Part I--The socket seal surgery. *Practical Periodontics and Aesthetic Dentistry: PPAD*, 6(2), 11–17; quiz 19. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7670061>
- Landsberg, Cobi J. (2008). Implementing socket seal surgery as a socket preservation technique for pontic site development: surgical steps revisited--a report of two cases. *Journal of Periodontology*, 79(5), 945–954. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070298>
- Lim, H.-C., Shin, H.-S., Cho, I.-W., Koo, K.-T., & Park, J.-C. (2019). Ridge preservation in molar extraction sites with an open-healing approach: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(11), 1144–1154. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13184>

Llanos, A. H., Sapata, V. M., Jung, R. E., Hämmerle, C. H., Thoma, D. S., César Neto, J. B., ... Romito, G. A. (2019). Comparison between two bone substitutes for alveolar ridge preservation after tooth extraction: Cone-beam computed tomography results of a non-inferiority randomized controlled trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 46(3), 373–381. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13079>

Maiorana, C., Poli, P. P., Deflorian, M., Testori, T., Mandelli, F., Nagursky, H., & Vinci, R. (2017). Alveolar socket preservation with demineralised bovine bone mineral and a collagen matrix. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 47(4), 194–210. <https://doi.org/10.5051/jpis.2017.47.4.194>

Mardas, N., Trullenque-Eriksson, A., MacBeth, N., Petrie, A., & Donos, N. (2015). Does ridge preservation following tooth extraction improve implant treatment outcomes: a systematic review: Group 4: Therapeutic concepts & methods. *Clinical Oral Implants Research*, 26 Suppl 1, 180–201. <https://doi.org/10.1111/clar.12639>

Misawa, M., Lindhe, J., & Araújo, M. G. (2016). The alveolar process following single-tooth extraction: a study of maxillary incisor and premolar sites in man. *Clinical Oral Implants Research*, 27(7), 884–889. <https://doi.org/10.1111/clar.12710>

Nart, J., Barallat, L., Jimenez, D., Mestres, J., Gómez, A., Carrasco, M. A., ... Ruíz-Magaz, V. (2017). Radiographic and histological evaluation of deproteinized bovine bone mineral vs. deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen in ridge preservation. A randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 28(7), 840–848. <https://doi.org/10.1111/clar.12889>

Nemcovsky, C. E., Artzi, Z., & Moses, O. (2000). Rotated palatal flap in immediate implant procedures. Clinical evaluation of 26 consecutive cases. *Clinical Oral Implants Research*, 11(1), 83–90. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2000.011001083.x>

Nevins, M., Nevins, M. L., Kim, S.-W., Schupbach, P., & Kim, D. M. (2011). The use of mucograft collagen matrix to augment the zone of keratinized tissue around teeth: a pilot study. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 31(4), 367–373. <https://doi.org/10.11607/prd.00.0994>

- Okuda, K., Murata, M., Sugimoto, M., Saito, Y., Kabasawa, Y., Yoshie, H., ... Hara, K. (2007). TGF- $\beta$ 1 influences early gingival wound healing in rats: an immunohistochemical evaluation of stromal remodelling by extracellular matrix molecules and PCNA. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 27(10), 463–469. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1998.tb01913.x>
- Panahipour, L., Kargarpour, Z., Luza, B., Lee, J.-S., & Gruber, R. (2020). TGF- $\beta$  Activity Related to the use of Collagen Membranes: In Vitro Bioassays. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6636. <https://doi.org/10.3390/ijms21186636>
- Perelman-Karmon, M., Kozlovsky, A., Liloy, R., & Artzi, Z. (2012). Socket site preservation using bovine bone mineral with and without a bioresorbable collagen membrane. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 32(4), 459–465. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L365909694>
- Roman, A., Cioban, C., Stratul, S.-I., Schwarz, F., Muste, A., Petrutiu, S.-A., ... Mihatovic, I. (2015). Ridge preservation using a new 3D collagen matrix: a preclinical study. *Clinical Oral Investigations*, 19(6), 1527–1536. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1368-1>
- Sanz, M., Lorenzo, R., Aranda, J. J., Martin, C., & Orsini, M. (2009). Clinical evaluation of a new collagen matrix (Mucograft® prototype) to enhance the width of keratinized tissue in patients with fixed prosthetic restorations: A randomized prospective clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(10), 868–876. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01460.x>
- Schropp, L., Wenzel, A., Kostopoulos, L., & Karring, T. (2003). Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 23(4), 313–323. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2003.10.022>
- Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340(mar23 1), c332–c332. <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>
- Sciar, A. G. (1999). Preserving alveolar ridge anatomy following tooth removal in conjunction with immediate implant placement. The Bio-Col technique. *Atlas of the Oral and Maxillofacial*

Surgery Clinics of North America, 7(2), 39–59. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905323>

Sun, D.-J., Lim, H.-C., & Lee, D.-W. (2019). Alveolar ridge preservation using an open membrane approach for sockets with bone deficiency: A randomized controlled clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 21(1), 175–182. <https://doi.org/10.1111/cid.12668>

Tal, H. (1999). Autogenous masticatory mucosal grafts in extraction socket seal procedures: a comparison between sockets grafted with demineralized freeze-dried bone and deproteinized bovine bone mineral. *Clinical Oral Implants Research*, 10(4), 289–296. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.1999.100405.x>

Troiano, G., Zhurakivska, K., Lo Muzio, L., Laino, L., Cicciù, M., Lo Russo, L., ... L., L. M. R. L. (2018). Combination of bone graft and resorbable membrane for alveolar ridge preservation: A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Journal of Periodontology*, 89(1), 46–57. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170241>

Vignoletti, F., Nuñez, J., de Sanctis, F., Lopez, M., Caffesse, R., & Sanz, M. (2015). Healing of a xenogeneic collagen matrix for keratinized tissue augmentation. *Clinical Oral Implants Research*, 26(5), 545–552. <https://doi.org/10.1111/clr.12441>

Willershausen, I., Barbeck, M., Boehm, N., Sader, R., Willershausen, B., Kirkpatrick, C. J., & Ghanaati, S. (2014). Non-cross-linked collagen type I/III materials enhance cell proliferation: In vitro and in vivo evidence. *Journal of Applied Oral Science*, 22(1), 29–37. <https://doi.org/10.1590/1678-775720130316>

Table 1 - Demographic data of participants.

	Control	Collagen matrix	Collagen membrane	Autogenous graft
Included patients	6	5	5	6
Age (years) mean $\pm$ SD	45.5 $\pm$ 14.0	48.2 $\pm$ 12.0	45.0 $\pm$ 12.0	41.2 $\pm$ 6.7
Female/ Male	3/ 3	2/ 3	4/ 1	3/ 3
Incisors/ Canines /Premolars	2/ 0/ 4	2/ 0/ 3	2/ 0/ 3	2/ 1/ 3
Implant loss	2	0	0	2

Table 2 - Tomographic data of mean  $\pm$  standard deviation (SD), median, maximum and minimum values. *P* value based on the dimensional change analysis (difference between baseline and 4 to 6 months evaluations).

Parameter	Group		baseline	4 to 6 months	Dimensional change	Dimensional change (%)	<i>p</i> value
Height of the buccal bone (mm)	Control	Mean $\pm$ SD	10.33 $\pm$ 1.24	8.38 $\pm$ 2.69	-1.95 $\pm$ 2.41	-18.97 $\pm$ 23.73	.756
		Median	10.04	9.18	-0.87	-7.40	
		Maximum	12.70	11.59	-6.34	-61.60	
		Minimum	9.25	3.95	-0.08	-0.90	
	Collagen matrix	Mean $\pm$ SD	10.84 $\pm$ 2.36	9.39 $\pm$ 2.19	-1.45 $\pm$ 1.10	-13.14 $\pm$ 9.17	
		Median	10.65	8.36	-1.11	-11.70	
		Maximum	13.81	12.07	-2.81	-26.40	
		Minimum	7.84	7.28	-0.37	-3.00	
	Collagen membrane	Mean $\pm$ SD	9.80 $\pm$ 1.76	9.05 $\pm$ 1.62	-0.75 $\pm$ 0.31	-7.62 $\pm$ 2.92	
		Median	10.37	9.60	-0.77	-7.40	
		Maximum	11.84	10.83	-1.09	-12.10	
		Minimum	7.20	6.84	-0.36	-5.00	
	Autogenous graft	Mean $\pm$ SD	10.07 $\pm$ 2.86	9.11 $\pm$ 2.09	-0.96 $\pm$ 0.85	-8.52 $\pm$ 5.01	
		Median	9.77	8.83	-0.75	-6.80	
		Maximum	14.42	12.02	-2.40	-16.60	
		Minimum	7.51	7.12	-0.26	-3.50	
Height of the palatal bone (mm)	Control	Mean $\pm$ SD	10.33 $\pm$ 1.39	9.62 $\pm$ 2.04	-0.70 $\pm$ 0.87	-7.76 $\pm$ 9.37	.561
		Median	10.05	9.89	-0.28	-3.45	
		Maximum	12.19	11.96	-2.24	-23.60	
		Minimum	8.49	7.24	-0.02	-0.00	
	Collagen matrix	Mean $\pm$ SD	8.89 $\pm$ 1.50	8.15 $\pm$ 1.41	-0.74 $\pm$ 0.56	-8.18 $\pm$ 5.91	
		Median	9.17	7.82	-0.73	-7.10	
		Maximum	10.34	9.61	-1.35	-14.70	
		Minimum	6.37	6.12	-0.13	-1.40	

		Mean ± SD	9.29 ± 1.48	8.38 ± 1.43	-0.91 ± 0.65	-9.74 ± 6.26	
	Collagen membrane	Median	9.50	9.07	-0.73	-10.50	
		Maximum	10.85	9.69	-1.78	-16.40	
		Minimum	6.93	6.20	-0.24	-2.50	
		Mean ± SD	8.27 ± 1.36	7.84 ± 1.51	-0.43 ± 0.26	-5.22 ± 3.49	
	Autogenous graft	Median	7.44	7.07	-0.50	-6.40	
		Maximum	9.98	9.96	-0.67	-9.10	
		Minimum	7.05	6.55	-0.02	-0.20	
Cross-sectional area of the alveolar ridge (mm <sup>2</sup> )	Control	Mean ± SD	85.61 ± 9.93	69.25 ± 17.81	-16.36 ± 14.41	-19.28 ± 16.89	.898
		Median	84.94	68.02	-8.63	-10.70	
		Maximum	101.30	96.58	-38.80	-46.80	
		Minimum	71.65	44.14	-4.69	-4.60	
	Collagen matrix	Mean ± SD	87.02 ± 25.36	74.16 ± 24.06	-12.86 ± 8.30	-14.88 ± 7.76	
		Median	92.95	70.33	-11.12	-13.70	
		Maximum	110.80	106.50	-23.00	-24.70	
		Minimum	46.24	40.29	-4.35	-3.90	
	Collagen membrane	Mean ± SD	71.27 ± 9.46	57.72 ± 8.54	-13.55 ± 8.17	-18.66 ± 11.24	
		Median	70.17	61.29	-15.64	-22.30	
		Maximum	86.46	65.37	-21.09	-30.00	
		Minimum	63.26	44.27	-0.42	-0.70	
	Autogenous graft	Mean ± SD	77.11 ± 27.72	65.23 ± 22.64	-11.80 ± 11.51	-14.32 ± 9.81	
		Median	70.87	64.25	-6.17	-8.70	
		Maximum	108.40	97.03	-31.81	-29.30	
		Minimum	45.05	41.19	-3.86	-5.80	
Thickness of the bone ridge (mm)	Control	Mean ± SD	8.58 ± 1.37	6.82 ± 1.41	-1.76 ± 0.70	-20.68 ± 7.43	.653
		Median	8.79	6.97	-1.65	-19.10	
		Maximum	9.98	8.83	-2.96	-32.10	
		Minimum	6.31	4.94	-1.15	-11.50	
	Collagen matrix	Mean ± SD	9.10 ± 1.37	7.84 ± 2.10	-1.25 ± 0.81	-14.94 ± 10.94	
		Median	8.95	7.74	-1.22	-14.50	

	Maximum	10.95	10.88	-2.33	-31.40
	Minimum	7.43	5.10	-0.07	-0.60
	Mean $\pm$ SD	7.56 $\pm$ 0.76	5.85 $\pm$ 1.51	-1.70 $\pm$ 0.87	-23.36 $\pm$ 13.32
Collagen membrane	Median	7.61	5.88	-1.73	-22.70
	Maximum	8.49	8.03	-2.86	-42.90
	Minimum	6.66	3.80	-0.46	-5.40
	Mean $\pm$ SD	8.73 $\pm$ 1.31	7.22 $\pm$ 1.09	-1.51 $\pm$ 1.10	-16.62 $\pm$ 11.27
Autogenous graft	Median	9.35	6.93	-1.63	-20.00
	Maximum	9.80	9.12	-2.72	-27.80
	Minimum	6.69	6.43	-0.26	-3.90
	Mean $\pm$ SD				

**Figures**

Figure 1 - Surgical protocol of the different socket sealing groups.

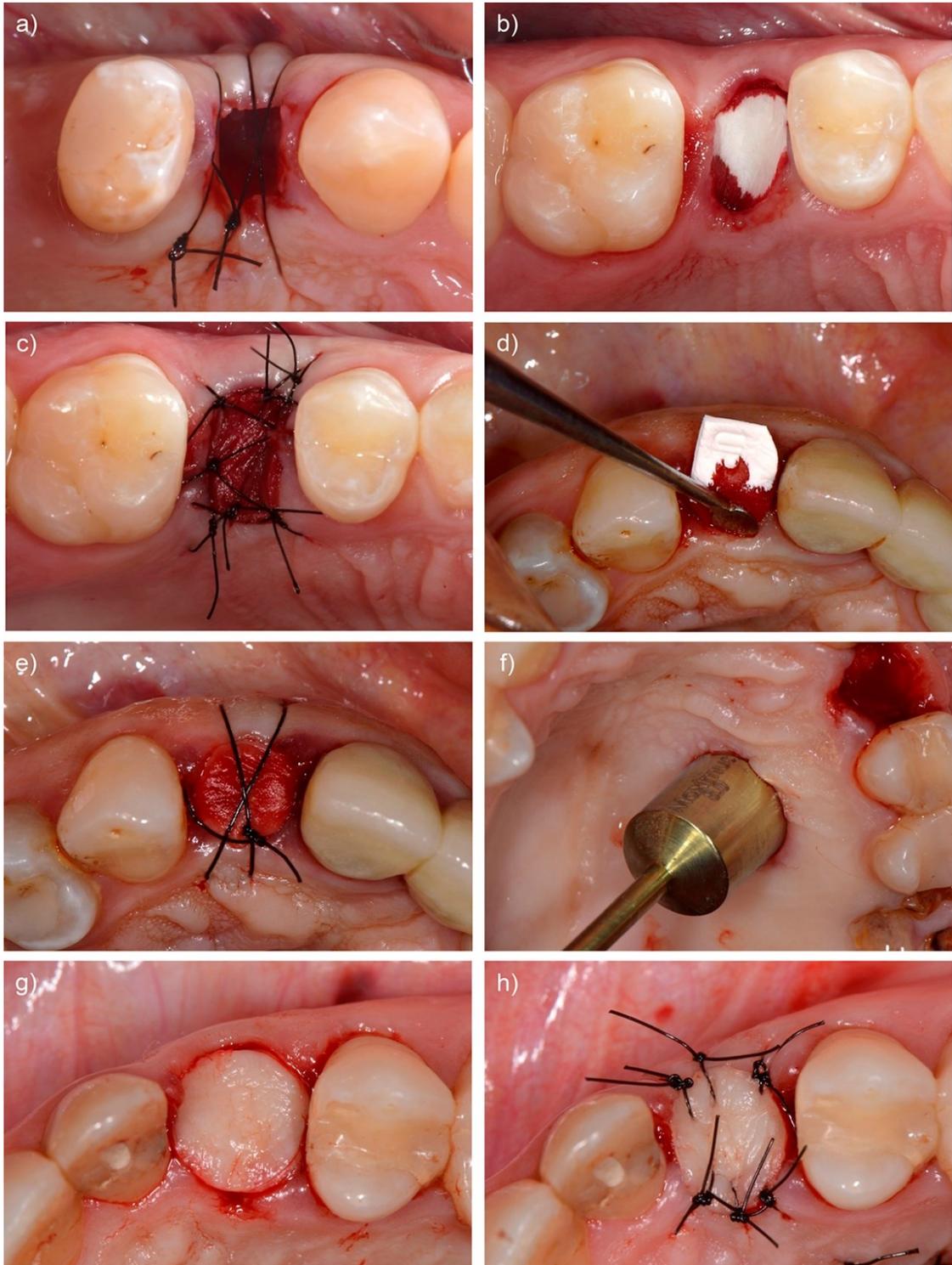


Figure 2 - Tomographic analysis.

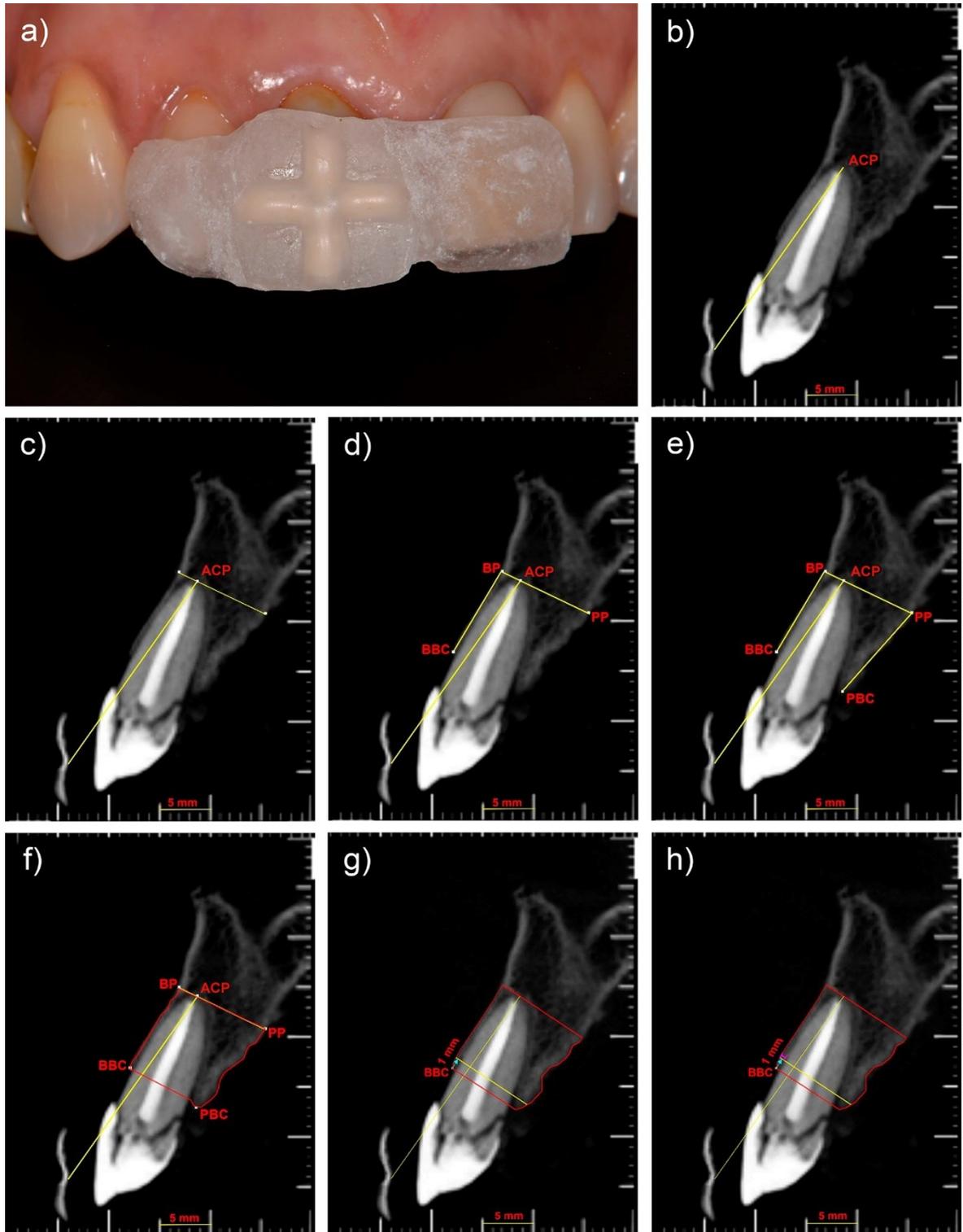


Figure 3 - Flowchart of participants included in the research.

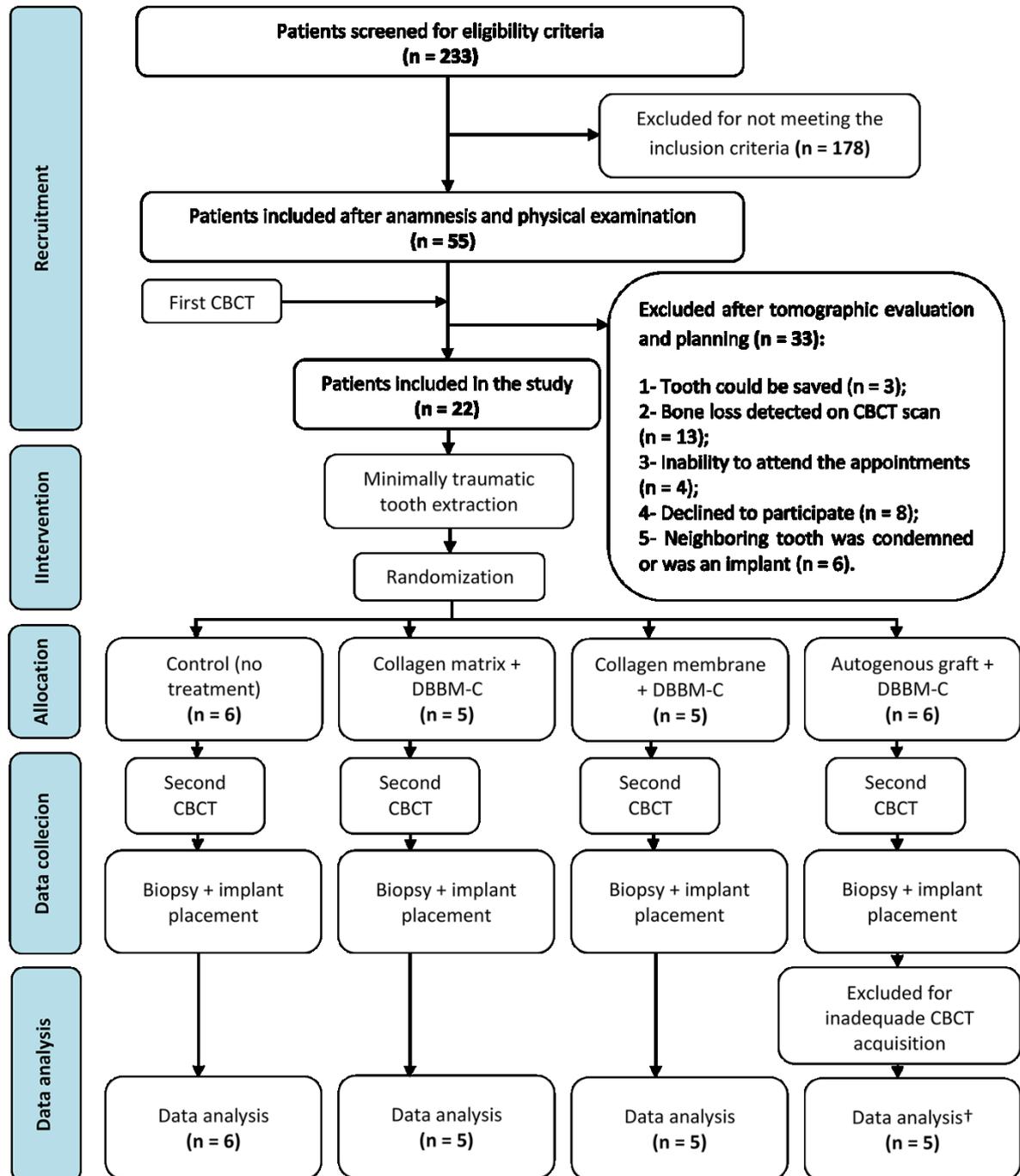


Figure 4 - Dot plots showing the tomographic parameters in an intra-group analysis at baseline and 4 to 6 months.

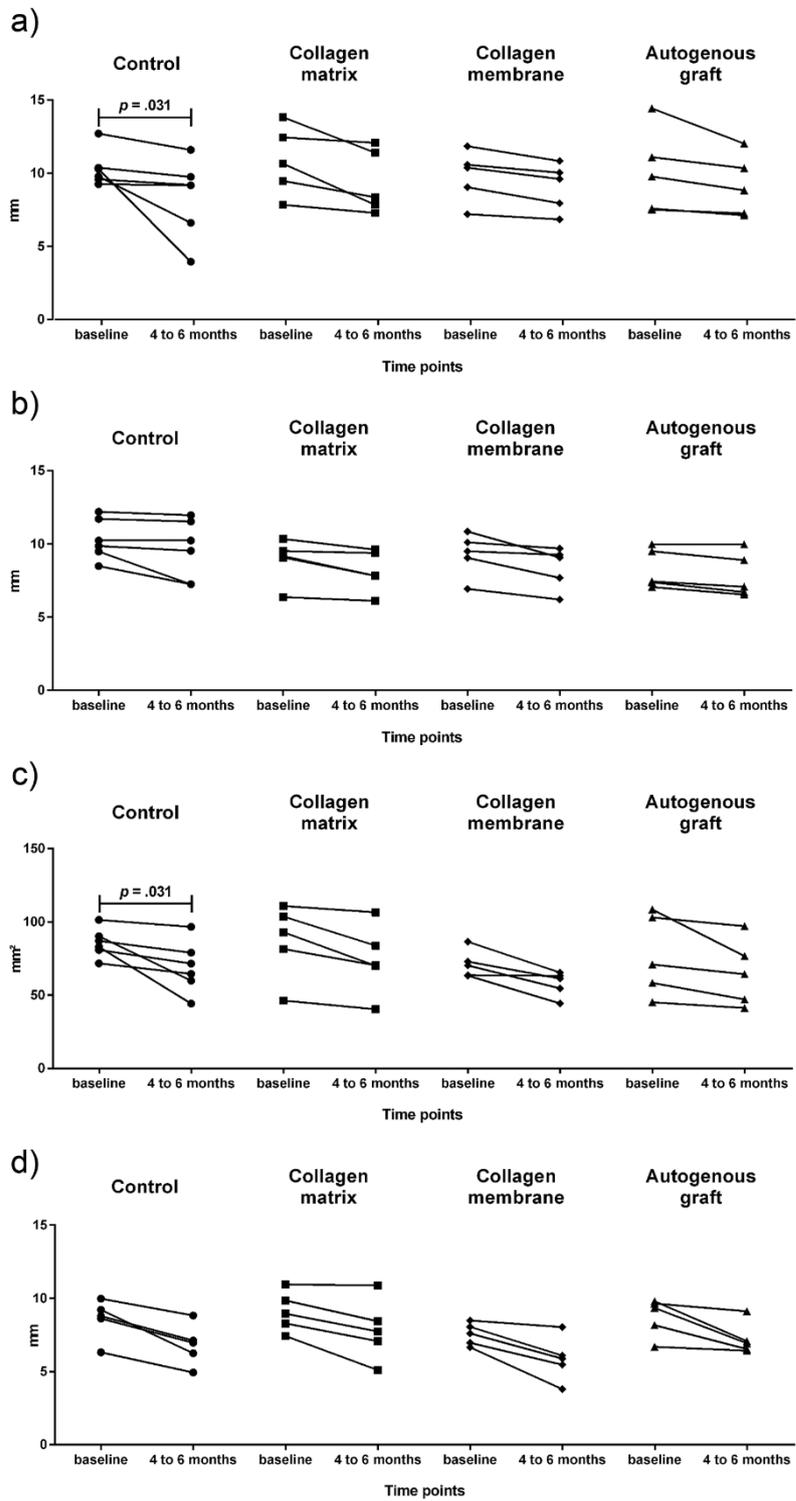
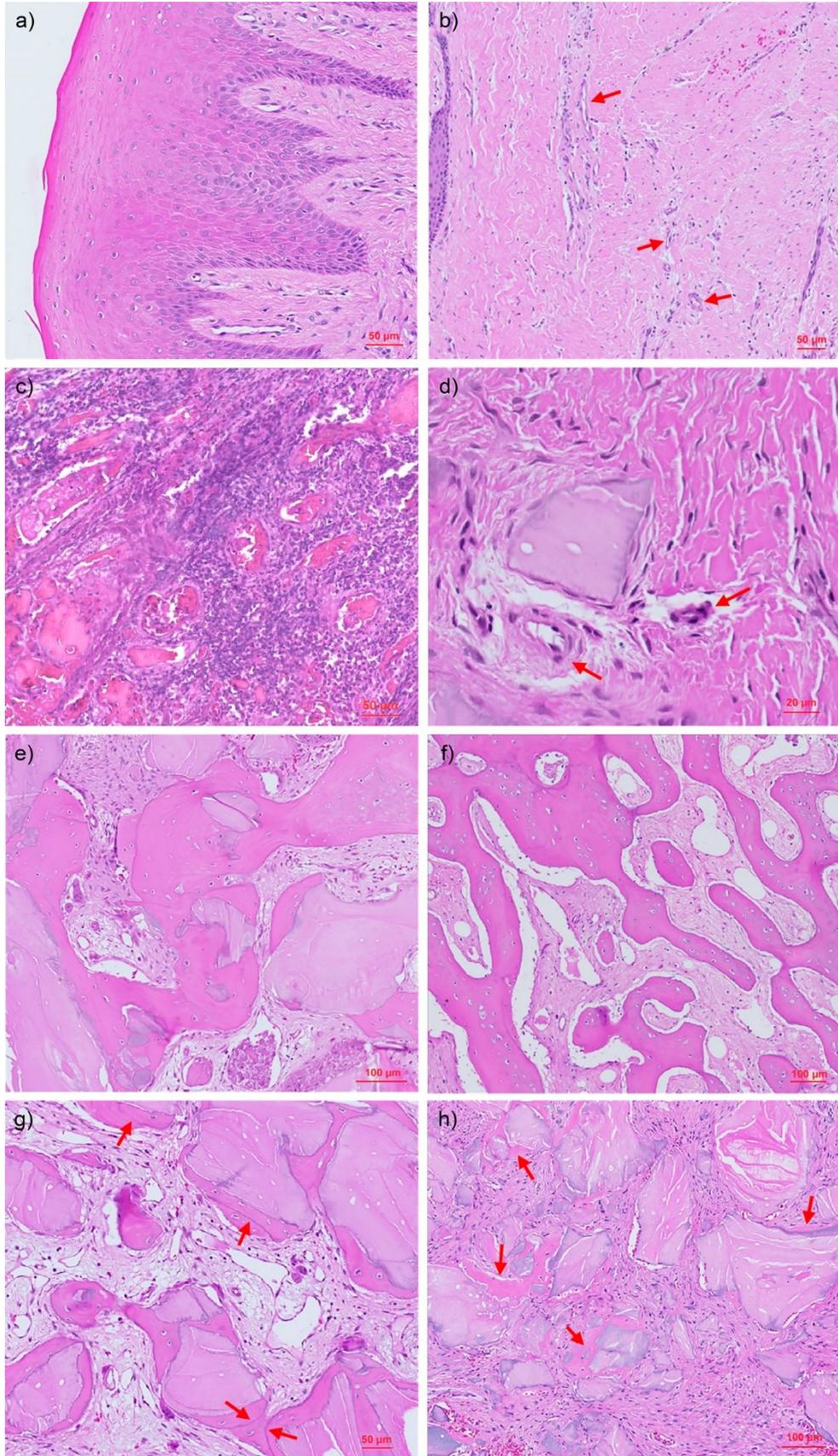


Figure 5 – Histological analysis.



## Figure legends

Figure 1 - Surgical protocol of the different socket sealing groups. a) Control group did not receive any bone substitute or socket sealing (spontaneous healing); b) after filling the socket with demineralized bovine bone mineral with 10% collagen (DBBM-C), collagen matrix group had the socket sealed with a collagen matrix (Mucograft Seal, Geistlich Pharma Wolhusen, Switzerland); c) the collagen matrix was sutured to the adjacent soft tissue; d) after filling the socket with DBBM-C, collagen membrane group had the socket sealed with a collagen membrane (Bio-Gide, Geistlich Pharma Wolhusen, Switzerland); e) the collagen membrane was stabilized with compressive sutures and left exposed to the oral cavity; f) a punch graft with 8 mm diameter was collected from the palate in autogenous graft group; g) After filling the socket with DBBM-C, the autogenous graft was positioned over the socket; and h) the autogenous graft was sutured to the surrounding tissues using simple interrupted sutures.

Figure 2 - Tomographic analysis. a) A tomographic guide was used to standardize the measurements in both evaluation times; b) the most central cross-sectional tomographic image from the alveolar socket was selected and a line was made from the center of the guide to the apical central point (ACP); c) another line perpendicular to the bisector plane that divides the alveolar socket in half was made between the buccal point (BP) and the palatal point (PP), passing through ACP; d) a line from BP to the top of the buccal bone crest (BBC) was performed to determine the height of the buccal bone; e) a line from PP to the top of the palatal bone crest (PBC) was performed to determine the height of the palatal bone; f) starting from BP, the contour of the bone was outlined, passing through BBC, PBC, PP and returning to BP, to determine the cross-sectional area of the alveolar ridge; g) at 1 mm from the BBC, a line connecting an external point on the buccal bone wall to an external point on the palatal bone wall was performed to determine the thickness of the bone ridge; h) at 1 mm from the BBC, a line was made from the outer part of the buccal bone wall to the inner part of the same wall to measure the thickness of the buccal bone wall.

Figure 3 - Flowchart of participants included in the research. † Only for tomographic analysis.

Figure 4 - Dot plots showing the tomographic parameters in an intra-group analysis at baseline and 4 to 6 months. a) Height of the buccal bone; b) height of the palatal bone; c) cross-sectional

area of the alveolar ridge; and d) thickness of the bone ridge. Differences between time points were detected to the height of the buccal bone and cross-sectional area of the alveolar ridge in the control group. Lines above the graphs indicate the statistically significant differences between evaluation times ( $p < .05$ ).

Figure 5 – Histological analysis. a) The epithelial tissue was a squamous stratified epithelium, with adequate thickness, abundant epithelial ridges, four epithelial strata (basal, spinosum, granulosum, and corneum), and keratinization in the stratum corneum (H&E, magnification 20x); b) connective tissue was dense and irregular, with collagen fibers in different directions, and most of the analyzed samples revealed the presence of a chronic inflammatory infiltrate, with light intensity and moderate presence of blood vessels (arrows - H&E, 20x magnification); c) four samples showed an acute inflammatory process, with intense presence of blood vessels, disorganization of collagen fibers, and presence of leukocyte exudate (H&E, magnification 20x); d) biomaterial particles were detected in the connective tissue of two samples, which generated encapsulation by collagen fibers, inflammatory reaction, and vascular formation (arrows - H&E, 40x magnification); e) samples with bone fillers inside the sockets showed immature bone, with many biomaterial particles surrounded by newly formed bone (H&E, 10x magnification); f) samples from control group were also characterized by immature bone, wide trabecular space, and loose connective tissue in the non-mineralized matrix (H&E, 10x magnification); g) new bone formation was identified by cementing lines (arrows) and osteoblast chains (H&E, magnification 20x); h) in the sample of a patient with early implant loss, it was observed the absence of lamellar bone, new bone formation restricted to biomaterial particles (arrows), and many fibroblasts in the non-mineralized matrix (H&E, 10x magnification).

### 3 CONCLUSÃO

Dentro das limitações deste estudo, o selamento alveolar com matriz de colágeno, membrana de colágeno exposta à cavidade bucal ou enxerto de tecido mole autógeno do palato são abordagens adequadas para preservação do rebordo alveolar, não apresentando diferenças em termos de manutenção volumétrica e formação tecidual em um período de 4 a 6 meses após a remoção do dente. A cicatrização espontânea dos alvéolos pós-extração teve perda dimensional ao longo do tempo para os parâmetros altura do osso vestibular e área transversal do rebordo alveolar. Mais estudos com amostras maiores são necessários para confirmar essas observações.

## REFERÊNCIAS

ALBREKTSSON, T. et al. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 1, n. 1, p. 11–25, 1986.

AMLER, M. H.; JOHNSON, P. L.; SALMAN, I. Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. **The Journal of the American Dental Association**, v. 61, n. 1, p. 32–44, jul. 1960.

ARAÚJO, M. G. et al. Ridge alterations following implant placement in fresh extraction sockets: an experimental study in the dog. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, n. 6, p. 645–652, jun. 2005.

ARAÚJO, M. G. et al. Ridge alterations following grafting of fresh extraction sockets in man. A randomized clinical trial. **Clinical Oral Implants Research**, v. 26, n. 4, p. 407–412, abr. 2015.

ARAÚJO, M. G.; LINDER, E.; LINDHE, J. Bio-Oss collagen in the buccal gap at immediate implants: a 6-month study in the dog. **Clinical Oral Implants Research**, v. 22, n. 1, p. 1–8, jan. 2011.

ARAÚJO, M. G.; LINDHE, J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, n. 2, p. 212–8, fev. 2005.

ARAÚJO, M. G.; LINDHE, J. Socket grafting with the use of autologous bone: an experimental study in the dog. **Clinical Oral Implants Research**, v. 22, n. 1, p. 9–13, jan. 2011.

ATIEH, M. A. et al. Interventions for replacing missing teeth: alveolar ridge preservation techniques for dental implant site development. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 5, p. CD010176, 28 maio 2015.

AVILA-ORTIZ, G.; CHAMBRONE, L.; VIGNOLETTI, F. Effect of alveolar ridge preservation interventions following tooth extraction: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 46 Suppl 2, n. S21, p. 195–223, jun. 2019.

BARONE, A. et al. Xenograft versus extraction alone for ridge preservation after tooth removal: a clinical and histomorphometric study. **Journal of Periodontology**, v. 79, n. 8, p. 1370–1377, 2008.

BOTILDE, G. et al. Hard and soft tissue analysis of alveolar ridge preservation in esthetic zone using deproteinized bovine bone mineral and a saddle connective tissue graft: A long-term prospective case series. **Clinical Implant Dentistry and Related Research**, v. 22, n. 3, p. 387–396, jun. 2020.

BOTTICELLI, D.; BERGLUNDH, T.; LINDHE, J. Hard-tissue alterations following immediate implant placement in extraction sites. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 31, n. 10, p. 820–828, 2004.

CANEVA, M. et al. Alveolar process preservation at implants installed immediately into extraction sockets using deproteinized bovine bone mineral - an experimental study in dogs. **Clinical Oral Implants Research**, v. 23, n. 7, p. 789–96, jul. 2012.

CARDAROPOLI, D. et al. Socket preservation using bovine bone mineral and collagen membrane: a randomized controlled clinical trial with histologic analysis. **The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry**, v. 32, n. 4, p. 421–30, ago. 2012.

CARDAROPOLI, D.; CARDAROPOLI, G. Preservation of the postextraction alveolar ridge: a clinical and histologic study. **The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry**, v. 28, n. 5, p. 469–77, out. 2008.

CARDAROPOLI, G.; ARAÚJO, M.; LINDHE, J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 30, n. 9, p. 809–818, set. 2003.

CHAPPUIS, V. et al. Ridge alterations post-extraction in the esthetic zone: a 3D analysis with CBCT. **Journal of Dental Research**, v. 92, n. 12 Suppl, p. 195S-201S, dez. 2013.

FESTA, V. M. et al. Porcine-derived xenograft combined with a soft cortical membrane versus extraction alone for implant site development: a clinical study in humans. **Clinical Implant Dentistry and Related Research**, v. 15, n. 5, p. 707–713, out. 2013.

FISCHER, K. R. et al. Dimensional evaluation of different ridge preservation techniques with a bovine xenograft: a randomized controlled clinical trial. **The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry**, v. 38, n. 4, p. 549–556, 2018.

FOTEK, P. D.; NEIVA, R. F.; WANG, H.-L. Comparison of dermal matrix and polytetrafluoroethylene membrane for socket bone augmentation: a clinical and histologic study. **Journal of Periodontology**, v. 80, n. 5, p. 776–785, 2009.

HÄMMERLE, C. H. F. et al. Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. **Clinical Oral Implants Research**, v. 23 Suppl 5, n. SUPPL. 5, p. 80–2, fev. 2012.

IASELLA, J. M. et al. Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans. **Journal of Periodontology**, v. 74, n. 7, p. 990–999, jul. 2003.

JUNG, R. E. et al. Radiographic evaluation of different techniques for ridge preservation after tooth extraction: a randomized controlled clinical trial. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 40, n. 1, p. 90–8, jan. 2013.

KIM, J. J. et al. Ridge preservation of extraction sockets with chronic pathology using Bio-Oss® Collagen with or without collagen membrane: an experimental study in dogs. **Clinical Oral Implants Research**, v. 28, n. 6, p. 727–733, 2017.

LANDSBERG, C. J. Implementing socket seal surgery as a socket preservation technique for pontic site development: surgical steps revisited - a report of two cases. **Journal of Periodontology**, v. 79, n. 5, p. 945–54, maio 2008.

LANDSBERG, C. J.; BICHACHO, N. A modified surgical/prosthetic approach for optimal single implant supported crown. Part I -The socket seal surgery. **Practical Periodontics and Aesthetic Dentistry : PPAD**, v. 6, n. 2, p. 11–7; quiz 19, mar. 1994.

LLANOS, A. H. et al. Comparison between two bone substitutes for alveolar ridge preservation after tooth extraction: Cone-beam computed tomography results of a non-inferiority randomized controlled trial. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 46, n. 3, p. 373–381, 3 mar. 2019.

MAIORANA, C. et al. Alveolar socket preservation with demineralised bovine bone mineral and a collagen matrix. **Journal of Periodontal & Implant Science**, v. 47, n. 4, p. 194–210, ago. 2017.

MARDAS, N. et al. Does ridge preservation following tooth extraction improve implant treatment outcomes: a systematic review: Group 4: Therapeutic concepts & methods. **Clinical Oral Implants Research**, v. 26 Suppl 1, p. 180–201, set. 2015.

NART, J. et al. Radiographic and histological evaluation of deproteinized bovine bone mineral vs. deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen in ridge preservation. A randomized controlled clinical trial. **Clinical Oral Implants Research**, v. 28, n. 7, p. 840–848, 2017.

NEMCOVSKY, C. E.; ARTZI, Z.; MOSES, O. Rotated palatal flap in immediate implant procedures. Clinical evaluation of 26 consecutive cases. **Clinical Oral Implants Research**, v. 11, n. 1, p. 83–90, fev. 2000.

NEVINS, M. et al. The use of mucograft collagen matrix to augment the zone of keratinized tissue around teeth: a pilot study. **The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry**, v. 31, n. 4, p. 367–73, 2011.

PERELMAN-KARMON, M. et al. Socket site preservation using bovine bone mineral with and without a bioresorbable collagen membrane. **The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry**, v. 32, n. 4, p. 459–65, ago. 2012.

ROMAN, A. et al. Ridge preservation using a new 3D collagen matrix: a preclinical study. **Clinical Oral Investigations**, v. 19, n. 6, p. 1527–1536, 25 jul. 2015.

SANZ, M. et al. Clinical evaluation of a new collagen matrix (Mucograft® prototype) to enhance the width of keratinized tissue in patients with fixed prosthetic restorations: A randomized prospective clinical trial. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 36, n. 10, p. 868–876, 2009.

SCHROPP, L. et al. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. **The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry**, v. 23, n. 4, p. 313–23, ago. 2003.

SCLAR, A. G. Preserving alveolar ridge anatomy following tooth removal in conjunction with immediate implant placement. The Bio-Col technique. **Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 7, n. 2, p. 39–59, set. 1999.

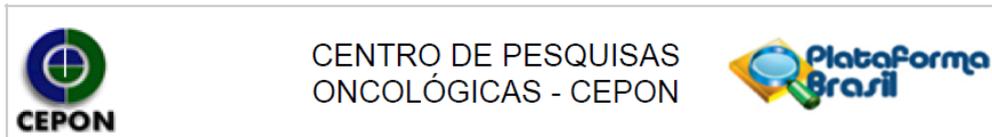
TAL, H. Autogenous masticatory mucosal grafts in extraction socket seal procedures: a comparison between sockets grafted with demineralized freeze-dried bone and deproteinized bovine bone mineral. **Clinical Oral Implants Research**, v. 10, n. 4, p. 289–296, ago. 1999.

TROIANO, G. et al. Combination of bone graft and resorbable membrane for alveolar ridge preservation: A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. **Journal of Periodontology**, v. 89, n. 1, p. 46–57, jan. 2018.

VIGNOLETTI, F. et al. Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction. A systematic review. **Clinical Oral Implants Research**, v. 23 Suppl 5, n. SUPPL. 5, p. 22–38, fev. 2012.

WILLERSHAUSEN, I. et al. Non-cross-linked collagen type I/III materials enhance cell proliferation: In vitro and in vivo evidence. **Journal of Applied Oral Science**, v. 22, n. 1, p. 29–37, 2014.

## ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO CLÍNICA E HISTOLÓGICA DO SELAMENTO COM BIO-GIDE® VERSUS MUCOGRAFT® DO ALVÉOLO PÓS-EXTRAÇÃO PREENCHIDO COM BIO-OSS® COLLAGEN: ESTUDO EM HUMANOS.

**Pesquisador:** Cesar Benfatti

**Área Temática:** Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

**Versão:** 4

**CAAE:** 40412214.6.0000.5355

**Instituição Proponente:** CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.215.631

**Apresentação do Projeto:**

N.A.

**Objetivo da Pesquisa:**

N.A.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

N.A.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Retorno ao PP para cumprimento de recomendações da CONEP, em relação ao TCLE, revisado e postado em 31/08/15.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Recomendações atendidas.

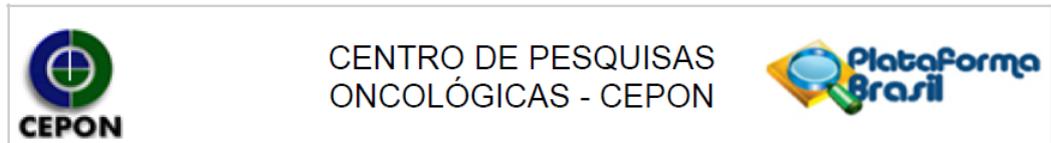
**Recomendações:**

N.A.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

N.A.

**Endereço:** Rodovia Admar Gonzaga,655 - SC 404  
**Bairro:** Itacorubi **CEP:** 88.034-000  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3331-1502 **Fax:** (48)3331-1502 **E-mail:** cep@cepon.org.br



Continuação do Parecer: 1.215.631

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Qualquer alteração no projeto original deve ser, imediatamente, informada ao CEP para análise e aprovação. Relatórios semestrais devem ser encaminhados ao CEP para análise.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Folha de Rosto	FolhadeRosto_Nova.pdf	19/08/2015 03:27:59	Cesar Benfatti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	31/08/2015 01:41:34	Cesar Benfatti	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto.docx	31/08/2015 01:43:32	Cesar Benfatti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa.docx	31/08/2015 01:44:56	Cesar Benfatti	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_408847.pdf	31/08/2015 01:47:50		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FLORIANOPOLIS, 04 de Setembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Luiz Roberto Medina dos Santos**  
**(Coordenador)**

## ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA – UFSC  
 CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
 CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE  
 CEP: 88040-970 - FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Meu nome é Gabriel Leonardo Magrin, sou aluno do Programa de Pós-Graduação do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), na área de concentração de Implantodontia, e estou desenvolvendo uma pesquisa de Dissertação de Mestrado juntamente com meu professor orientador César Augusto Magalhães Benfatti, professor do Programa de Pós-Graduação do Curso de Odontologia da UFSC, intitulado “*Avaliação Clínica e Histológica do Selamento com Bio-Gide® versus Mucograft® do Alvéolo Pós-Extração Preenchido com Bio-Oss® Collagen: Estudo em Humanos*” com objetivo de determinar a técnica cirúrgica mais fácil, de maior efetividade clínica e com menor trauma cirúrgico.

Para isto, dentes serão extraídos de forma minimamente invasiva e procedimentos de preservação dos alvéolos podem ser realizados, para que haja uma manutenção do osso na região. Após quatro meses, faremos a avaliação e colocação dos implantes dentários. Durante este procedimento, uma quantidade de material será coletada da região para que possamos avaliar os resultados biológicos (histológicos), material esse normalmente descartado após as perfurações. As próteses sobre os implantes serão realizadas de forma convencional após o período de osseointegração dos implantes (em torno de 6 meses).

O paciente convidado a participar da pesquisa autorizará a coleta, o depósito, armazenamento e utilização do material biológico humano coletado durante o projeto específico (Item 1, Anexo II, Norma Operacional nº. 001 de 2013). Os pesquisadores responsáveis garantem o correto uso, a guarda e o sigilo na utilização deste material. Todo o material biológico produzido será destruído após a conclusão da pesquisa.

Os pesquisadores responsáveis explicam que há certos riscos em qualquer plano de tratamento ou procedimentos e que, nestas circunstâncias específicas, os riscos operatórios incluem, mas não são limitados aos seguintes:

- Desconforto pós-operatório e edema, o que pode necessitar alguns dias de recuperação em casa;
- Sangramento que pode ser prolongado;
- Infecções pós-operatórias que pode exigir tratamento adicional;
- Restrição de abertura bucal por alguns dias ou semanas;
- Perda dos materiais implantados/ enxertados;
- Deiscência da sutura (pontos) exposto a área operada;
- Não osseointegração dos implantes, sendo que estes serão repostos, ficando os pesquisadores responsáveis por essa reposição. Contudo, não haverá, de maneira alguma, devolução dos valores previamente combinados;
- Necessidade de um novo planejamento e reintervenções cirúrgicas.

Porém, para minimizar estes riscos serão utilizados todos os exames pré-operatórios indicados para cada caso, princípios científicos e de biossegurança durante a cirurgia e medicação pós operatória. Ainda, o participante convidado contará com assistência integral gratuita devido a danos diretos/indiretos e imediatos/tardios pelo tempo que for necessário, garantido pelos pesquisadores (Itens II.3.1 e II.3.2, da Resolução CNS nº466/2012). Garante-se também o direito de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Item IV.3.h, da Resolução CNS nº466 de 2012).

Os medicamentos, drogas, anestésicos prescritos podem causar sonolência ou dificuldade de atenção ou coordenação e alergias, portanto aconselha-se a não trabalhar e nem operar qualquer veículo ou dispositivos perigosos enquanto estiver sob vigência de medicamentos e/ou drogas até estar completamente recuperado do efeito dos mesmos, por, no mínimo, 24 horas após ter sido liberado da cirurgia e recuperado dos efeitos da medicação anestésica.

Como benefícios desta pesquisa ao(à) senhor(a), participante convidado(a), podemos destacar o restabelecimento da estética e das funções mastigatórias a custos mais acessíveis. Ainda, os procedimentos poderão envolver biomateriais que substituem enxertos autógenos, o que gera uma menor morbidade ao procedimento, trazendo um benefício biológico ao paciente. Além disso, o benefício científico alcançado pela elucidação do melhor material para selamento do material enxertado no interior dos alvéolos dentais irá dirimir dúvidas dos profissionais quanto a aplicação de materiais e técnicas. As despesas tidas com a

pesquisa, e apenas as da pesquisa, serão de responsabilidade dos pesquisadores, isto é, o participante da pesquisa não arcará com custos referentes aos procedimentos e exames do estudo (Itens II.11e II.16, Resolução CNS nº466/2012).

Os pacientes da pesquisa ficarão alguns meses utilizando próteses provisórias, no período entre a extração dentária e a instalação das próteses definitivas sobre os implantes. Informamos os possíveis métodos alternativos de tratamento (prótese parcial, prótese unitária, prótese adesiva, etc), se há algum, e que não há garantias de estabilidade vitalícia do procedimento a se realizar. Alertamos também que, os serviços de terceiros relativos a prótese, laboratório de prótese e outros serão cobrados separadamente, havendo a possibilidade de colocação no próprio CEPID, a custos acessíveis.

Se tiver alguma dúvida sobre o estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato pelo telefone (48) 3721-9077 (Prof. César) ou (41) 9919-6847 (Gabriel) sem nenhum problema. A não participação nesta pesquisa não implicará em nenhum prejuízo em seus tratamentos nesta Universidade, estando garantidos seus tratamentos odontológicos independentemente de participar ou não da pesquisa proposta.

Se você estiver de acordo em permitir, posso garantir que os dados de prontuários, fotografias ou quaisquer outras informações obtidas serão confidenciais (seu nome ou qualquer outra identificação não aparecerão na pesquisa), e somente serão utilizadas para esta pesquisa e para fins científicos, seguindo as normas e diretrizes que regulamentam as pesquisas envolvendo seres humanos na Resolução 466/12, CNS. Você poderá contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, CEPON (Rod. Admar Gonzaga,655 – Itacorubi – Florianópolis – SC - Brasil), telefone (48) 3331-1502, de segunda a sexta-feira, das 08 às 18 hs, que possui caráter orientador e de proteção de direitos aos participantes de pesquisas.

Todas as páginas deste documento deverão estar rubricadas por um dos pesquisadores. Este instrumento deverá ser assinado em duas vias, ficando uma retida com o pesquisador e outra com o paciente convidado e concordante em participar da pesquisa.

Pesquisador principal: Gabriel Leonardo Magrin

Pesquisador responsável: Prof. Dr. César Augusto Magalhães Benfatti

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_ declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa: *“Avaliação Clínica e Histológica do Selamento com Bio-Gide® versus Mucograft® do Alvéolo Pós-Extração Preenchido com Bio-Oss® Collagen: Estudo em Humanos”*. Certifico que tive a oportunidade de ler e entender completamente os termos e palavras contidas no texto acima e me foram dadas explicações referentes a ele e que todos os itens ou declarações foram preenchidas no momento. Também declaro que sei ler e escrever português.

Florianópolis, \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
(assinatura do responsável)

## ANEXO C – Produção Científica

### PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE A PÓS GRADUAÇÃO

<b>Artigos</b>	18
<b>Capítulos de livro</b>	2
<b>Resumos publicados em anais de eventos</b>	31

#### Artigos publicados:

1. Ribeiro-Martins SC, **Magrin GL**, Joly JC, Benfatti CAM, Bianchini MA, Peruzzo DC. Histologic and histomorphometric analysis of two biomaterials of xenogenous origin for maxillary sinus elevation: a clinical study. *Quintessence International*. 2021;52(3):248-56. doi: 10.3290/j.qi.a45601.
2. **Magrin GL**, Strauss FJ, Benfatti CAM, Maia LC, Gruber R. Effects of short-chain fatty acids on human oral epithelial cells and the potential impact on periodontal disease: a systematic review of in vitro studies. *International Journal of Molecular Science*. 2020 Jul 11;21(14):4895. doi: 10.3390/ijms21144895.
3. **Magrin GL**, Di Summa F, Strauss FJ, Panahipour L, Mildner M, Benfatti CAM, Gruber R. Butyrate decreases icam-1 expression in human oral squamous cell carcinoma cells. *International Journal of Molecular Science*. 2020;21(5):1679. doi: 10.3390/ijms21051679.
4. **Magrin GL**, Freitas-Rafael SN, Passoni BB, Magini RS, Benfatti CAM, Gruber R, Peruzzo DC. Clinical and tomographic comparison of dental implants placed by guided virtual surgery versus conventional technique: a split-mouth randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020;47(1):120-128. doi: 10.1111/jcpe.13211.
5. Brum RS, Galarraga-Vinueza ME, **Magrin GL**, Ruales-Carrera EA, Ramos MEE, Rodriguez-Ivich EJ, Cardoso AC, Volpato CAM. Employment of u-shape technique at re-entry surgery for papillae coronal migration on the rehabilitation of anterior single implant: 3-year follow-up case report. *Clinical Advances in Periodontics*. 2020; May 11. doi:10.1002/cap.10110.

6. Scarduelli LD, **Magrin GL**, Ruales-Carrera EA, Jordão-Pinto, NP, Benfatti CAM, Magini RS. Cirurgia periodontal sem elevação de retalho para tratamento de sorriso gengival: relato de caso. *ImplantNewsPerio International Journal*. 2019;4:1149-1159.
7. Marcos JJJ, Perrotti V, Iaculli F, Aragonés Á, Benfatti CAM, **Magrin GL**, Piattelli A, Bianchini MA. Physical and mechanical properties of composite scaffolds with or without collagen impregnation. *Applied Sciences*. 2019;9(20):4296. doi: 10.3390/app9204296.
8. Deschamps IS, **Magrin GL**, Magini RS, Fredel MC, Benfatti CAM, Souza JCM. On the synthesis and characterization of  $\beta$ -tricalcium phosphate scaffolds coated with collagen or poly (D, L-lactic acid) for alveolar bone augmentation. *European Journal of Dentistry*. 2017;11(4):496-502. doi: 10.4103/ejd.ejd\_4\_17.
9. Tiepo M, **Magrin GL**, Kovalik AC, Marmora B, Silva MF, Raitz R. Evaluation of root fracture in endodontically treated teeth using cone beam computed tomography. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2017;18(2):94-99. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1997.
10. Sordi MB, Morsch CS, **Magrin GL**, Papaleo CV, Benfatti CAM, Magini RS. Resolução de caso estético complexo por meio de expansão óssea, manipulação tecidual e reabilitação protética com componente protético angulável em tempo real. *ImplantNewsPerio International Journal*. 2016; 1:1357-67.
11. de Souza JGO, Passoni BB, **Magrin GL**, Pereira-Neto ARL, Benfatti CAM, Cardoso AC, Magini RS. A step-by-step management of extraction sites in areas of maxillary sinus pneumatization: a literature review and a case presentation of a new surgical technique. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2016;18:102-108.
12. Rafael CF, **Magrin GL**, Morsch CS, Benfatti CAM, Volpato CAM, Bianchini MA. Nasal floor elevation with simultaneous implant placement: a case report. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2016 Jul 18;18(3):94-100.
13. Dias MLP, **Magrin GL**, Bez LV, Benfatti CAM, Volpato CAM. Uso de guias no planejamento de próteses sobre implantes. *Full Dentistry in Science*. 2016;7:74-82.
14. **Magrin GL**, Sigua-Rodriguez EA, Goulart DR, Asprino L. Piezosurgery in bone augmentation procedures previous to dental implant surgery: a review of the literature. *Open Dentistry Journal*. 2015;9:426-30. doi: 10.2174/1874210601509010426.
15. **Magrin GL**, Rafael CF, Morsch CS, Schuldt Filho G, Benfatti CAM, Bianchini MA. Tratamento cirúrgico de peri-implantite - relato de caso com 3 anos de acompanhamento. *Full Dentistry in Science*. 2015;6:479-85.

16. Zaroni FM, Strujak G, **Magrin GL**, Assunção LRS, Lima AAS, Fernandes A. Experiências de aprendizagem mais efetivas segundo acadêmicos de Odontologia. *Revista da ABENO*. 2015;15:80-7.
17. **Magrin GL**, Dalago HR, Schuldt Filho G, Rodrigues MAP, Bortoli Junior N, Benfatti CAM, Bianchini MA. Avaliação transversal retrospectiva do desempenho clínico dos parafusos protéticos do sistema Implacil De Bortoli com cinco ou mais anos em função. *Implant News*. 2014;11:514-8.

#### **Artigos aceitos para publicação:**

1. Asmarz HY, **Magrin GL**, Prado AM, Passoni BB, Benfatti CAM. Evaluation of removal torque and internal surface alterations in frictional Morse taper connections after mechanical loading associated or not to oral biofilm. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. 2020.

#### **Capítulos de livro publicados:**

1. **Magrin GL**, Magini RS. Exames Laboratoriais. In: Ricardo de Souza Magini; Cesar Augusto Magalhães Benfatti; Júlio César Matias de Souza. *Noções de Implantodontia Cirúrgica*. 1ed. São Paulo - SP: Artes Médicas, 2016, v. 1, p. 23-32.
2. **Magrin GL**, Rodriguez JDS, Ivich EJR, Magini RS. Planejamento Reverso. In: Ricardo de Souza Magini; Cesar Augusto Magalhães Benfatti; Júlio César Matias de Souza. *Noções de Implantodontia Cirúrgica*. 1ed. São Paulo - SP: Artes Médicas, 2016, v. 1, p. 43-52.

#### **Resumos publicados em anais de eventos:**

1. **Magrin GL**, Bez LV, Magini RS, Greggi SLA, Benfatti CAM. Histological and histomorphometric analysis of free gingival graft after mechanical expansion: a study in dogs. In: 29th Annual Scientific Meeting of the European Association for Osseointegration, 2020, Berlin - Alemanha. *Clinical Oral Implants Research*. New Jersey - EUA: John Wiley & Sons Ltd, 2020. v. 31. p. 5.

2. Souza CF, Martins SCR, **Magrin GL**, Joly JC, Bianchini MA, Peruzzo DC, Benfatti CAM. Análise histológica e histomorfométrica de um biomaterial de origem xenógena para levantamento de seio maxilar: um estudo clinico. In: 37th SBPqO Virtual Annual Meeting, 2020, Campinas - SP. *Brazilian Oral Research*. São Paulo - SP: Brazilian Oral Research, 2020. v. 34. p. 157.
3. Scarduelli LD, **Magrin GL**, Magini RS, Benfatti CAM. Avaliação da estética rosa peri-implantar em regiões de preservação alveolar antes e após a reabilitação: um estudo piloto. In: 37th SBPqO Virtual Annual Meeting, 2020, Campinas - SP. *Brazilian Oral Research*. São Paulo - SP: *Brazilian Oral Research*, 2020. v. 34. p. 187.
4. **Magrin GL**, Strauss FJ, Maia LC, Gruber R, Benfatti CAM. Ácidos graxos de cadeia curta em células epiteliais e o potencial impacto na doença periodontal: revisão sistemática de estudos in vitro. In: 37th SBPqO Virtual Annual Meeting, 2020, Campinas - SP. *Brazilian Oral Research*. São Paulo - SP: *Brazilian Oral Research*, 2020. v. 34. p. 442.
5. **Magrin GL**, Rafael SNF, Passoni BB, Gruber R, Benfatti CAM, Peruzzo DC. Guided Virtual Surgery Versus Conventional Technique: a Split-mouth Randomized Clinical Trial. In: International Osteology Symposium Barcelona - 2019, 2019, Barcelona - Espanha. *International Poster Journal of Dentistry and Oral Medicine*. Berlin - Alemanha: Quintessence Publishing, 2019. v. Suppl. p. 2102.
6. **Magrin GL**, Rasho RIG, Somweber A, Benfatti CAM, Gruber R. Ácidos graxos de cadeia curta modulam a inflamação induzida por citocinas pró-inflamatórias em células do epitélio oral humano. In: Latin American Osseointegration Congress - IN 2019, 2019, São Paulo - SP. *Anais do Latin American Osseointegration Congress - IN 2019*. São Paulo - SP: VM Comunicações, 2019. v. 1. p. 52.
7. **Magrin GL**, Rasho RIG, Somweber A, Benfatti CAM, Gruber R. Short-chain fatty acids modulate cytokine-induced inflammation in human oral epithelial cells. In: 28th Annual Scientific Meeting of the European Association for Osseointegration, 2019, Lisboa - Portugal. *Clinical Oral Implants Research*. Nova Jersey - EUA: John Wiley & Sons, 2019. v. 30. p. 6-7.
8. Apaza-Bedoya KG, **Magrin GL**, Mezzomo LAM, Benfatti CAM. Efeito da Preservação Alveolar com Enxerto Xenógeno e Selamento com Biomateriais Absorvíveis em Região Anterior: Revisão Sistemática. In: I Conferência Brasileira de Pesquisas Baseadas em Evidências - COBRAPE, 2019, Florianópolis - SC. *Anais de Evento - Conferência*

- Brasileira de Pesquisas Baseadas em Evidências - COBRAPE*. Florianópolis - SC: Biblioteca Universitária da Universidade Federal de Santa Catarina, 2019. v. 1. p. 38.
9. **Magrin GL**, Benfatti CAM, Gruber R. Influência dos ácidos graxos de cadeia curta nas células periodontais considerando parâmetros inflamatórios: uma revisão sistemática. In: I Conferência Brasileira de Pesquisas Baseadas em Evidência - COBRAPE, 2019, Florianópolis - SC. *Anais do Evento - Conferência Brasileira de Pesquisas Baseadas em Evidência - COBRAPE*. Florianópolis - SC: Biblioteca Universitária da Universidade Federal de Santa Catarina, 2019. v. 1. p. 51.
  10. **Magrin GL**, Rafael SNF, Passoni BB, Magini RS, Benfatti CAM, Peruzzo DC. Guided virtual surgery versus conventional technique: a split-mouth randomized clinical trial. In: 27th Annual Scientific Meeting of the European Association for Osseointegration - EAO, 2018, Viena - Áustria. *Clinical Oral Implants Research*. Hoboken, New Jersey - EUA: Wiley Online Library, 2018. v. 27. p. 103-103.
  11. **Magrin GL**, Lopes JJM, Aragoes A, Gruber R, Magini RS, Benfatti CAM. Physical and mechanical properties of composite scaffolds with or without collagen impregnation. In: Austrian Bone Conference 2018, 2018, Viena. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. Viena - Áustria: Springer Vienna, 2018. v. 168. p. S42-S43.
  12. **Magrin GL**, Apaza-Bedoya KG, Benfatti CAM, Mezzomo LAM. Efeito da preservação alveolar com enxerto xenógeno e selamento alveolar com biomateriais absorvíveis em região não molar: revisão sistemática. In: IN 2017 - Latin American Osseointegration Congress, 2017, São Paulo - SP. *Anais IN 2017*. São Paulo - SP: VM Comunicação, 2017. v. 1. p. 17-18.
  13. **Magrin GL**, Passoni BB, Pereira Neto ARL, Magini RS, Benfatti CAM. Elevação do assoalho do seio maxilar com auxílio do septo inter-radicular de molar superior: relato de caso. In: IN 2017 - Latin American Osseointegration Congress, 2017, São Paulo - SP. *Anais IN 2017*. São Paulo - SP: VM Comunicação, 2017. v. 1. p. 41.
  14. **Magrin GL**, Apaza-Bedoya KG, Benfatti CAM, Mezzomo LAM. Effect of absorbable sealing materials on alveolar ridge preservation: a systematic review. In: 26th Annual Scientific Meeting of the European Association for Osseointegration - EAO Congress, 2017, Madrid - Espanha. *Clinical Oral Implants Research*. Nova Jersey - EUA: John Wiley & Sons, 2017. v. 28. p. 483.
  15. **Magrin GL**, Benfatti CAM, Suzuki D. Associação de Técnicas para Tratamento de Arcos Edêntulos Severamente Atróficos: Relato de Dois Casos. In: 4th Neodent International

- Congress, 2016, Curitiba - PR. *Full Dentistry in Science*. São José dos Pinhais - PR: Editora Plena, 2016. v. Anais. p. 68.
16. **Magrin GL**, Rodriguez JDS, Passoni BB, Magini RS, Benfatti CAM. Comparação clínica e tomográfica de implantes dentários instalados por cirurgia virtual guiada versus cirurgia convencional. In: 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica - SBPqO, 2016, Campinas - SP. *Brazilian Oral Research (Suppl 1)*. São Paulo - SP: Editora Office, 2016. v. 30. p. 569.
  17. Tiepo MT, **Magrin GL**, Freitas e Silva A, Marmora BC, Graciosa LKS, Kovalik AC, Felipe MB, Raitz R. Avaliação de fratura radicular em dentes tratados endodonticamente por meio da tomografia computadorizada de feixe cônico. In: 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica - SBPqO, 2016, Campinas - SP. *Brazilian Oral Research (Suppl 1)*. São Paulo - SP: Caboverde Tecnologia e Serviços Ltda, 2016. v. 30. p. 281.
  18. **Magrin GL**, Dias MLP, Rafael CF, Henriques BAPC, Benfatti CAM, Volpato CAM. Evaluation of mechanical properties of coloured zirconia before and after simulated aging. In: 25th Annual Scientific Meeting of the European Association for Osseointegration - EAO Congress, 2016, Paris - França. *Clinical Oral Implants Research (Suppl 13)*. Nova Jersey, USA: John Wiley & Sons, 2016. v. 27. p. 147.
  19. Galarraga ME, Deschamps IS, Mesquita-Guimaraes J, **Magrin GL**, Benfatti CAM, Magini RS, Souza JCM, Fredel MC. Hybrid scaffolds composed of B-TCP, PDLLA, and collagen for alveolar bone augmentation. In: 25th Annual Scientific Meeting of the European Association for Osseointegration - EAO Congress, 2016, Paris - França. *Clinical Oral Implants Research (Suppl 13)*. Nova Jersey, USA: John Wiley & Sons, 2016. v. 27. p. 12.
  20. **Magrin GL**, Rafael CF, Morsch CS, Benfatti CAM, Bianchini MA. Desafios no Tratamento da Peri-Implantite: Opções Terapêuticas para um Caso de Severidade Intensa. In: I International Congress of Oral Rehabilitation, 2015, Vitória. *Anais Eletrônicos do I International Congress of Oral Rehabilitation - ES*. São José dos Pinhais: Plena, 2015. v. 1. p. 16-16.
  21. **Magrin GL**, Rafael CF, Morsch CS, Benfatti CAM, Bianchini MA. Manejo Cirúrgico de Peri-Implantite em Área Estética: Relato de Caso com 3 Anos de Acompanhamento. In: I International Congress of Oral Rehabilitation - ES, 2015, Vitória. *Anais Eletrônicos do*

- I International Congress of Oral Rehabilitation - ES. São José dos Pinhais: Plena, 2015. v. 1. p. 8-9.*
22. **Magrin GL**, Rodrigues MAP, Furtado JVM, Schuldt Filho G, Bortoli Junior N, Benfatti CAM, Bianchini MA. Avaliação retrospectiva da influência do sistema de retenção protético no sucesso de implantes osseointegrados. In: 32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica - SBPqO, 2015, Campinas - SP. *Brazilian Oral Research (Suppl 1)*. São Paulo - SP: ABEC - Associação Brasileira de Editores Científicos, 2015. v. 29. p. 484.
  23. **Magrin GL**, Pereira MA, Schuldt Filho G, Rodrigues MAP, Bortoli Junior N, Benfatti CAM, Bianchini MA. Implant macro-geometry and its relation with peri-implant bone loss. In: 24th Annual Scientific Meeting of the European Association for Osseointegration - EAO Congress, 2015, Estocolmo. *Clinical Oral Implants Research (Suppl 2)*. Nova Jersey, USA: John Wiley & Sons Ltd, 2015. v. 26. p. 222.
  24. **Magrin GL**, Dalago HR, Schuldt Filho G, Rodrigues MAP, Bortoli Junior N, Benfatti CAM, Bianchini MA. Survival rate and osseointegration failure of dental implants from Implacil De Bortoli system with up to 15 years in function. In: 24th Annual Scientific Meeting of the European Association for Osseointegration - EAO Congress, 2015, Estocolmo. *Clinical Oral Implants Research (Suppl 2)*. Nova Jersey, USA: John Wiley & Sons, 2015. v. 26. p. 222.
  25. **Magrin GL**, Rafael CF, Morsch CS, Benfatti CAM, Bianchini MA. Manejo Cirúrgico de Peri-Implantite em Área Estética: Relato de Caso com 3 Anos de Acompanhamento. In: XXXV Semana Acadêmica de Odontologia Julio Estrela Moreira, 2015, Curitiba - PR. *Anais da XXXV SAOJEM*. Curitiba - PR: Universidade Federal do Paraná - UFPR, 2015. v. 1. p. 118.
  26. **Magrin GL**, Dalago HR, Schuldt Filho G, Benfatti CAM, Bianchini MA. O Tempo de Prótese em Função Influencia na Falha do Parafuso Protético em Próteses Implantossuportadas? In: XXXV Semana Acadêmica de Odontologia Julio Estrela Moreira, 2015, Curitiba - PR. *Anais da XXXV SAOJEM*. Curitiba - PR: Universidade Federal do Paraná - UFPR, 2015. v. 1. p. 119.
  27. **Magrin GL**, Deschamps I, Candido BR, Benfatti CAM, Souza JCM. Confecção e Caracterização de Scaffolds Híbridos de B-TCP e PLDLA para Periodontia e Implantodontia. In: XXXV Semana Acadêmica de Odontologia Julio Estrela Moreira,

- 2015, Curitiba - PR. *Anais da XXXV SAOJEM*. Curitiba - PR: Universidade Federal do Paraná - UFPR, 2015. v. 1. p. 127.
28. **Magrin GL**, Benfatti CAM. Utilização de Aparelho Ultrassônico Piezoelétrico em Cirurgia de Enxerto Interposicional em Região Posterior de Maxila: Relato de Caso. In: XXXV Semana Acadêmica de Odontologia Julio Estrela Moreira, 2015, Curitiba - PR. *Anais da XXXV SAOJEM*. Curitiba - PR: Universidade Federal do Paraná - UFPR, 2015. v. 1. p. 134.
29. **Magrin GL**, Dalago HR, Schuldt Filho G, Rodrigues MAP, Jacob SMM, Furtado JVM, Bianchini MA, Benfatti CAM. Time in Function and Screw Failure of Implant-Supported Prosthesis. In: IADR/ PER Congress - International Association for Dental Research/ Pan European Region Congress, 2014, Dubrovnik, Croácia. *Journal of Dental Research (Special Issue C)*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, 2014. v. 93.
30. **Magrin GL**, Rodriguez JDS, Passoni BB, Castro DSM, Araujo MAR, Araujo CRP, Magini RS, Benfatti CAM. Formação Óssea ao Redor de Implantes: Comparação entre Hexágono Externo e Cone Morse. In: 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica - SBPqO, 2014, Águas de Lindóia. *Brazilian Oral Research (Suppl 1)*. São Paulo: ABEC - Associação Brasileira de Editores Científicos, 2014. v. 28. p. 339-339.
31. Strujak G, Zaroni FM, Lima AAS, Assunção LRS, **Magrin GL**, Fernandes A. Experiências de Aprendizagem Mais Efetivas na Perspectiva de Acadêmicos de Odontologia. In: 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica - SBPqO, 2014, Águas de Lindóia. *Brazilian Oral Research (Suppl 1)*. São Paulo: ABEC - Associação Brasileira de Editores Científicos, 2014. v. 28. p. 23-23.